KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUAVİVE 0.45 mg/20 mg Değiştirilmiş Salımlı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Konjuge östrojenler……...…...…...…...…....0,45 mg (At kaynaklı)
Bazedoksifen (asetat olarak).....20 mg

Yardımcı maddeler:

Sükroz (sükroz monopalmitat olarak 0,7 mg sükroz içerir)……..96,9 mg
Laktoz (monohidrat olarak)……..…….59,8 mg (Sığır kaynaklı)
Maltitol çözeltisi……..0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Modifiye salımlı tablet
Oval, bikonveks, bir tarafında siyah renkle 0.45/20 yazan pembe tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUAVİVE, uterusu olan kadınlarda aşağıdaki durumların tedavisi için endikedir:

- Menopozla ilişkili orta ila şiddetli vazomotor semptomların tedavisi
- Postmenopozal osteoporozun önlenmesi

Önemli Kullanım Kısıtlılıkları

- DUAVİVE bireysel olarak her kadının tedavi hedefleri ve riskleri ile uyumlu olan en kısa süre için kullanılmalıdır. Postmenopozal kadınlar tedavinin devamının gerekli olup olmadığının belirlenmesi için klinik açıdan uygun periyodlarla yeniden değerlendirilmelidir.
- Eğer tek başına postmenopozal osteoporozun önlenmesi için önerilecekse tedavi ciddi osteoporoz riski altında olan kadınlar için düşünülmeli ve östrojen dışı ilaç tedavisi seçeneği dikkatlice değerlendirilmelidir.

65 yaşın üzerindeki kadınların tedavisinde deneyim sınırlıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir DUAVİVE tablettir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır. DUAVİVE yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
DUAVİVE farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
DUAVİVE'in etkililik ve güvenliliği karaciğer bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu popülasyonda kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

DUAVİVE'in farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiği karaciğer bozukluğu olan kadınlarda değerlendirilmemiştir. Hafif karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf A) olan kadınlarda yapılan bir farmakokinetik çalışmada tek başına 20 mg bazedoksifen uygulamasının bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerlerini sağlıklı kadınlara kıyasla sırasıyla %67 ve %143 oranında artırdığı görülmüştür. Orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf B) bulunan kadınlarda bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla %32 ve %109 oranında artmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf C) bulunan kadınlarda bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla %20 ve %268 oranında artmıştır.

Karaciğer bozukluğu bulunan kadınlarda konjuge östrojenler ile farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
DUAVİVE'in pediyatrik popülasyonda bilinen bir kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Mevcut veriler yaşa göre doz ayarlaması gerekmediğini göstermektedir. 65 yaşın üzerindeki kadınların tedavisinde deneyim sınırlıdır.

DUAVİVE 75 yaş üzeri kadınlarda araştırılmamıştır. 75 yaş üzeri kadınlarda kullanılması önerilmez.

Faz 3 klinik çalışmalarda DUAVİVE alan kadınların toplamının %4,6'sı (n=224) 65 yaş ve üzeridir. DUAVİVE 75 yaş ve üzeri kadınlarda araştırılmamıştır. 65-74 yaş grubu kadınlar ile daha genç kadınlar arasında güvenlilik, etkililik veya bildirilen diğer klinik deneyimlerde net bir fark gözlenmemiştir; ancak daha yaşlı kadınların bazılarında ilaca daha fazla duyarlılık olabileceği göz ardı edilemez.

Kadın Sağlığı İnsiyatifinin (WHI) çalışmalarında günlük 0,625 mg konjuge östrojen kullanan 65 yaş üzeri kadınlarda olası demans riskinde artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kalsiyum ve D vitamini takviyesi için öneriler
Postmenopozal osteoporozun önlenmesi için DUAVİVE alan kadınlar, günlük alım yetersiz ise, diyetlerine takviye kalsiyum ve/veya D vitamini eklemelidir.

Atlanan dozlar için uygulama talimatları
Bir DUAVİVE dozu atlanırsa, bir sonraki dozun zamanı çok yaklaşmadığı takdirde hastalar unutulan dozu hatırlar hatırlamaz almalıdır. Aynı anda iki doz birden alınmamalıdır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) >27 kg/m^2 olan kadınlarda kullanım
Dört adet faz 1 çalışmasından elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik modeline dayanılarak, DUAVİVE uygulamasından sonra VKİ > 27 kg/m^2 olan kadınlarda (N=144) VKİ ≤ 27 kg/m^2 olan kadınlara (N=93) kıyasla bazedoksifen maruziyetinde %17 azalma öngörülmektedir. Bazedoksifen maruziyetinde azalma endometriyal hiperplazi riskinde artışla ilişkili olabilir. VKİ'nden bağımsız olarak, tanı koyulmamış inatçı veya tekrarlayan anormal genital kanaması bulunan

postmenopozal kadınlarda maligniteyi dışlamak için gerektiğinde hedefe yönelik veya rastgele endometriyal örnekleme dahil uygun tanısal yöntemler kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DUAVİVE aşağıdaki durumların herhangi biri bulunan kadınlarda kontrendikedir:

- Östrojenlere, bazedoksifene veya içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık (örneğin anafilaksi, anjiyoödem)
- Tanı konulmamış anormal uterin kanama
- Bilinen, şüpheli veya geçirilmiş meme kanseri öyküsü
- Bilinen veya şüpheli östrojene bağlı neoplazi
- Aktif derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli veya bu durumlara ilişkin öykü
- Aktif arteriyel tromboembolik hastalık (örneğin inme, miyokard infarktüsü) veya bu durumlara ilişkin öykü
- Bilinen karaciğer bozukluğu veya hastalığı
- Bilinen protein C, protein S veya antitrombin eksikliği veya bilinen trombofilik bozukluklar
- Gebelik (DUAVİVE fetal zarara neden olabilir)
- Porfirya
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- DUAVİVE çocuk doğurma potansiyeli olan veya emziren kadınlar tarafından alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Prematur menopozun tedavisinde DUAVİVE kullanımı henüz çalışılmamıştır.

Postmenopozal semptomların tedavisinde, DUAVİVE sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlarda başlanmalıdır. Tüm vakalarda, fayda ve zararlar en azından yılda bir kez dikkatlice değerlendirilmeli ve tedavi sadece faydası risklerinden daha fazlaysa devam etmelidir.

<u>Gözetim gerektiren durumlar</u>

Aşağıdakilerden herhangi biri varsa, daha önce olmuşsa ve/veya gebelik veya önceki hormon tedavisi sırasında kötüleşmişse hasta yakın takibe alınmalıdır. DUAVİVE tedavisi sırasında özellikle aşağıdaki durumların yeniden ortaya çıkacabileceği veya kötüleşebileceği dikkate alınmalıdır.

- Leiyomyom (uterin fibroidler) veya endometriyozis
- Tromboembolik hastalıklar için risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojen bağımlı tümörler için risk faktörleri, örn. Meme kanseri için birinci derece kalıtsallık
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn., karaciğer adenomu)
- Vasküler tutumla birlikte olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiyazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematöz
- Endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıya bkz.)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

<u>Tedavinin hemen kesilmesini gerektiren nedenler</u>

Bir kontrendikasyon saptandığında (örn., venöz tromboembolizm, inme ve gebelik) ve aşağıdaki durumlarda tedavi kesilmelidir:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonunda bozulma
- Kan basıncında belirgin artış
- Yeni başlayan migren tipi baş ağrısı

Progestinler, östrojenler veya östrojen agonisti/antagonisti içeren ilaçlar
DUAVİVE konjuge östrojenler ve bir östrojen agonisti/antagonisti olan bazedoksifen içerir. DUAVİVE kullanan kadınlar progestinler, başka östrojenler, başka östrojen agonisti/antagonisti veya selektif östrojen reseptör modülatörleri almamalıdır.

Kardiyovasküler bozukluklar
Östrojen agonisti/antagonistleri (DUAVİVE'in bir bileşeni olan bazedoksifen dahil) ve östrojenlerin her birinin tek başına venöz tromboembolizm (VTE) riskini artırdıkları bilinmektedir.

Tek başına östrojen tedavisi ile artmış inme ve DVT riski bildirilmiştir. Bunlardan herhangi biri oluştuğunda veya bunlardan birinden şüphe edildiğinde DUAVİVE tedavisi hemen kesilmelidir.

Arteriyel damar hastalığı risk faktörleri (örneğin hipertansiyon, diyabet, tütün kullanımı, hiperkolesterolemi ve obezite) ve/veya VTE risk faktörleri (örneğin özgeçmişte veya ailede bulunan VTE, obezite ve sistemik lupus eritomatöz öyküsü) uygun bir şekilde yönetilmelidir.

İnme

WHI tek başına östrojen alt çalışmasında, 50 – 79 yaş grubundaki günde tek başına 0,625 mg konjuge östrojen (CE) alan kadınlarda, aynı yaş grubundaki plasebo alan kadınlara kıyasla inme riskinin arttığı bildirilmiştir (yılda 10.000 kadında 33'e karşılık 45). Riskteki bu artış 1.yılda gösterilmiş ve sonrasında devam etmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

50 – 59 yaş arası kadınların alt grup analizi, tek başına 0,625 mg konjuge östrojen alan kadınlarda plasebo alan kadınlara kıyasla inme riskinin artmadığını göstermektedir (yılda 10.000 kadında 21'e karşılık 18).

İnme meydana gelirse veya inmeden şüphe edilirse, DUAVİVE tedavisi hemen kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Koroner kalp hastalığı (KKH)

WHI tek başına östrojen alt çalışmasında, plaseboya kıyasla tek başına östrojen alan kadınlarda koroner kalp hastalıkları (KKH, nonfatal miyokard infarktüsü, sessiz miyokard infarktüsü veya KKH'na bağlı ölüm olarak tanımlanır) üzerinde genel bir etki bildirilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

50 – 59 yaş arası kadınların alt grup analizi, tek başına 0,625 mg konjuge östrojen kullanan ve 10 yıldan daha az süredir menapozda olan kadınlarda plasebo kullananlara kıyasla KKH olaylarında istatistiksel anlamlılığı olmayan bir düşüş gösterir (yılda 10.000 kadında 16'ya karşılık 8).

Venöz tromboembolizm (VTE)
WHI tek başına östrojen alt çalışmasında, plaseboya kıyasla günlük tek başına 0,625 mg konjuge östrojen kullanan kadınlarda VTE [DVT ve pulmoner emboli (PE)] riski artmış bulunmuştur (yılda 10.000 kadında 22'ye karşılık 30), ancak sadece DVT riskindeki artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (yılda 10.000 kadında 15'e karşılık 23). VTE riskindeki bu artış ilk 2 yıl boyunca gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Mümkünse, tromboemboli riskini artıracak tipteki cerrahi müdahalelerden en az 4 ila 6 hafta önce veya uzun süreli immobilizasyon periyotları sırasında DUAVİVE bırakılmalıdır. İmmobilizasyon tedaviden bağımsız olarak venöz tromboembolik olaylar bakımından riski artırdığı için, uzun süreli immobilizasyon (örneğin cerrahi müdahale sonrası nekahat, uzun süreli yatak istirahati) öncesinde ve sırasında DUAVİVE bırakılmalıdır ve DUAVİVE tedavisi ancak hasta tamamıyla ayağa kalktıktan sonra devam ettirilmelidir. Ayrıca, DUAVİVE alan kadınlar uzun süreli immobilizasyon içeren seyahatler sırasında periyodik olarak hareket etmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Malign neoplazmlar

Endometriyal kanser
Uterusu olan kadınlarda karşılanmamış östrojen tedavisi sonucunda endometriyal kanser riskinin arttığı bildirilmiştir. Karşılanmamış östrojen kullanıcılarında bildirilen endometriyal kanser riski, kullanmayanlara kıyasla yaklaşık 2 ila 12 kat daha yüksektir ve tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı görünmektedir. Çoğu çalışma 1 yıldan daha kısa süreli östrojen kullanımları ile ilişkili anlamlı risk artışı olmadığını gösterir. En yüksek riskin uzun süreli kullanımla ortaya çıktığı 5 ila 10 yıl veya daha uzun süreli tedavilerde riskin 15 ila 24 kat arttığı görülmektedir. Bu riskin östrojen tedavisi kesildikten sonra en az 8 ila 15 yıl devam ettiği gösterilmiştir.

DUAVİVE bir östrojen agonisti/antagonisti içerir. Bu bileşen, konjuge östrojen bileşenleri ile oluşabilecek endometriyal hiperplazi riskini azaltır. Endometriyal hiperplazi endometriyal kanserin öncüsü olabilir. DUAVİVE alan kadınlar başka östrojenler almamalıdır çünkü bu durum endometriyal hiperplazi riskini artırabilir.

DUAVİVE alan tüm kadınların klinik sürveyans önemlidir. Tanı koyulmamış inatçı veya tekrarlayan anormal genital kanaması bulunan postmenopozal kadınlarda maligniteyi dışlamak için; gerektiğinde hedefe yönelik veya rastgele endometriyal örnekleme dahil uygun tanısal yöntemler kullanılmalıdır.

Meme kanseri
Genel bulgular, HRT alma süresine bağlı olarak tek başına östrojen içeren HRT alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Tek başına östrojen kullanan hastalarda meme kanseri hakkında bilgi sağlayan en önemli randomize, klinik çalışma, tek başına konjuge östrojenlerin (0,625 mg) günlük kullanımına ilişkin WHI alt çalışmasıdır. WHI tek başına östrojen alt çalışmasına göre, ortalama 7,1 yıllık takip sonrasında tek başına günlük konjuge östrojen kullanımı (0,625 mg) invazif meme kanserinde risk artışı ile ilişkili değildir (rölatif risk [RR] 0,80).

Tek başına östrojen kullanımının daha ileri inceleme gerektiren anormal mamografilerde artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir. DUAVİVE ile tedavinin meme kanseri riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Tüm kadınlara her yıl doktorları tarafından meme muayenesi yapılmalı ve kadınlar her ay kendi kendine meme muayenesi yapmalıdırlar. Ayrıca hastanın yaşı, risk faktörleri ve önceki mamografi sonuçlarına dayanılarak mamografi planlanmalıdır.

Geniş çaplı bir meta-analizinden elde edilen sonuçlar, tedaviyi durdurduktan sonra aşırı riskin zamanla azalacağını ve bazal değerlere dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanım süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT 5 yıldan daha uzun süre alındığında, risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

Over kanseri
Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.
Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen içeren Horman Replasman Tedavisi (HRT) ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.
Kadın Sağlığı İnsiyatifinin (WHI) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).
Bununla birlikte, maruziyet süresi ile ilişkili risk artışı tüm epidemiyolojik çalışmalar çapında tutarlı değildir ve bazıları ilişki olmadığını bildirir.

DUAVİVE ile tedavinin over kanseri riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Olası demans
WHI'nin Kadın Sağlığı İnisiyatifi Bellek Çalışması (WHIMS) tek başına östrojen yardımcı çalışmasında, 65 – 79 yaş arası 2,947 histerektomili kadından oluşan popülasyon, her gün tek başına konjuge östrojen (0,625 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

Ortalama 5,2 yıllık takipten sonra, tek başına östrojen grubundaki 28 kadına ve plasebo grubundaki 19 kadına olası demans tanısı koyulmuştur. Tek başına konjuge östrojen grubunun olası demans için plasebo grubuna göre rölatif riski 1,49'dur (%95 CI: 0,83-2,66). Tek başına konjuge östrojen ve plasebo gruplarında olası demans için mutlak risk, sırasıyla yılda 10.000 kadında 37 ve 25 olgu olmuştur (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Konjuge östrojen/bazedoksifen kullanımının demans riski etkisi bilinmemektedir.

Safra kesesi hastalığı
Östrojen kullanan postmenopozal kadınlarda cerrahi gerektiren safra kesesi hastalığı riskinde 2 ila 4 kat artış bildirilmiştir. DUAVİVE ile tedavi edilen hastalar safra kesesi hastalığı gelişme belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir.

Görme bozuklukları
Östrojen alan hastalarda retinal vasküler tromboz bildirilmiştir. Ani kısmi veya tam görme kaybı veya ani başlangıçlı proptozis, diplopi veya migren varsa muayene yapılana dek ilaç tedavisini kesilmelidir. Muayene sonucunda papilla ödemi veya retinal vasküler lezyonlar ortaya koyulursa, DUAVİVE kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Kan basıncı artışı
Östrojen alan kadınlar için az sayıda olgu raporunda kan basıncındaki önemli artışlar, östrojenlere karşı idiyosenkratik reaksiyonlara dayandırılmaktadır. Büyük bir randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmada, östrojenlerin kan basıncı üzerinde genel bir etkisi görülmemiştir.

Hipertrigliseridemi
Önceden hipertrigliseridemisi bulunan kadınlarda östrojenler ile tedavi, plazma trigliserit seviyelerinde pankreatite yol açan artışlar ile ilişkili olabilir. Pankreatit geliştiği takdirde DUAVİVE'in kesilmesi düşünülmelidir.

Östrojen tedavisinin plazma trigliseritlerinde pankreatite yol açacak düzeyde yüksek artışa neden olan nadir vakalar bildirilmiştir. Önceden hipertrigliseridemisi olan kadınlar östrojen tedavisi altında iken yakından takip edilmelidir. Konjuge östrojen/bazedoksifen tedavisi bazal trigliserit düzeyleri >300 mg/dL (>3,4 mmol/L) olan kadınlarda çalışılmamıştır. İki yıl süreli klinik çalışmalarda, konjuge östrojen/bazedoksifen'in serum trigliserit düzeylerinde bazal değerlere göre 12. ayda %16'lık, 24. ayda ise %20'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, serum trigliserit düzeylerinin her yıl izlenmesi düşünülebilir.

Karaciğer bozukluğu ve geçirilmiş kolestatik sarılık öyküsü
DUAVİVE, karaciğer fonksiyonları bozuk veya geçirilmiş kolestatik sarılık öyküsü bulunan kadınlarda araştırılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Östrojenler, karaciğer fonksiyonları bozuk olan kadınlarda daha yavaş metabolize edilebilir.

Tek başına bazedoksifenle tedavi edilen ve karaciğer bozukluğu bulunan kadınlar, kontrollere kıyasla toplam ilaca maruziyet bakımından 4,3 kat artış göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Geçmiş östrojen kullanımı veya gebelikle ilişkili kolestatik sarılık öyküsü bulunan kadınlarda dikkatli olunmalıdır ve nüks durumunda DUAVİVE kesilmelidir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda DUAVİVE kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Konjuge östrojen/bazedoksifen ile ilgili klinik çalışmalarda kolesistit (<%1) vakaları bildirilmiştir. Östrojen almakta olan postmenopozal kadınlarda cerrahi gerektiren safra kesesi hastalık riskinde 2-4 kat artış olduğu bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8).

Hipotiroidizm
Östrojen uygulaması tiroid bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde artışa yol açar. Normal tiroid fonksiyonuna sahip kadınlar daha fazla tiroid hormunu üreterek ve dolayısıyla serbest T4 ve T3 serum konsantrasyonlarını normal aralıkta tutarak TBG artışını kompanse edebilir. Tiroid hormonu replasman tedavisine bağımlı olan ve aynı zamanda östrojen almakta olan kadınlar, tiroid replasman tedavisi dozlarında artışa gereksinim duyabilir. Serbest tiroid hormonu düzeylerini kabul edilebilir bir aralıkta tutmak için bu kadınlarda tiroid fonksiyonları izlenmelidir.

Sıvı tutulumu
Östrojenler belirli bir oranda sıvı tutulumuna neden olabilir. Bu nedenle, kalp yetmezliği veya böbrek bozukluğu gibi bu faktörden etkilenebilecek durumlara sahip hastaların östrojen reçete edildiğinde dikkatle izlenmesi zorunludur. Böbrek bozukluğu olan hastalarda DUAVİVE kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

Hipokalsemi
Östrojenle indüklenen hipokalsemi gelişebileceği için hipoparatiroidisi bulunan kadınlarda östrojen tedavisi dikkatle kullanılmalıdır.

Herediter anjiyoödem
Ekzojen östrojenler kalıtsal anjiyoödem bulunan kadınlarda anjiyoödem semptomlarını şiddetlendirebilir.

Diğer durumlarda şiddetlenme
Östrojenler astım, diyabet, epilepsi, migren veya porfirya, sistemik lupus eritematozus ve karaciğer hemanjiyomlarını şiddetlendirebilir ve bu durumlara sahip kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Premenopozal kadınlar
DUAVİVE'in premenopozal kullanım endikasyonu yoktur. Premenopozal kadınlarda DUAVİVE'in etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir ve kullanımı önerilmez. Ek olarak fetal zarar riski nedeniyle, üreme potansiyeli olan kadınların hamileliği sırasında yanlışlıkla olan ilaç maruziyeti durumundan endişe duyulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Laboratuvar testleri
Orta ila şiddetli vazomotor semptomların kontrolünde serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve östradiol düzeylerinin yararlı olduğu gösterilmemiştir.

İlaç-Laboratuvar testi etkileşimleri
Hızlanmış protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit agregasyon zamanı; artmış trombosit sayısı, artmış faktör II, VII antijen, VIII antijen, VIII koagülan aktivitesi, IX, X, XII, VII-X kompleksi, II-VII-X kompleksi ve beta tromboglobulin; azalmış anti-faktör Xa ve antitrombin III düzeyleri, azalmış anti-trombin III aktivitesi; artmış fibrinojen düzeyleri ve fibrinojen aktivitesi, artmış plazminojen antijeni ve aktivitesi.

Proteine bağlı iyot (PBI), T4 düzeyleri (kolon veya radyoimmünoassay ile) veya radyoimmün test ile T3 düzeyleri aracılığıyla ölçüldüğü üzere, dolaşımdaki total tiroid hormonu artışına yol açan artmış tiroid bağlayıcı globulin (TBG). T3 resin tutulumunda yüksek TBG düzeyini yansıtan azalma. Serbest

T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmez. Tiroid replasman tedavisi alan kadınlar daha yüksek tiroid hormonu dozlarına gereksinim duyabilir.

Kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinler serumda artmış olabilir, bu durum dolaşımdaki kortikosteroidlerin ve seks steroidlerinin artışına yol açar. Testosteron ve östradiol gibi serbest hormonların konsantrasyonları azalabilir. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin susbtratı, alfa-1-antitripsin, seruloplazmin).

Artmış plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve HDL2 kolesterol alt fraksiyon konsantrasyonları, azalmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol konsantrasyonları, artmış

trigliserit düzeyleri.

Bozulmuş glukoz toleransı.

Tıbbi muayene/takip

DUAVİVE ile tedaviye başlamadan ya da tedaviyi yeniden yapılandırmadan önce kişisel ve ailesel medikal öykü hakkında tam bilgi alınmalıdır. Fizik muayene (pelvis ve meme dahil) bu öykü, kontrendikasyon ve kullanım uyarıları doğrultusunda yönlendirilmelidir. Tedavi süresince her bir kadın için bireyselleştirilmiş uygun aralıklarda ve özellikte periyodik kontroller önerilmektedir. Kadınlar meme dokularındaki herhangi bir değişikliği doktorlarına bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler. Mamografi gibi uygun olan görüntüleme cihazları da dahil olmak üzere kişinin klinik ihtiyaçlarına göre modifiye edilmiş tanı metodları kullanılmalıdır.

DUAVİVE laktoz, sükroz, glukoz (polidekstroz ve maltitol sıvısı içinde) ve sorbitol (polidekstroz içinde) içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği, fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükroz-izomaltaz yetersizliği gibi nadir kalıtımsal problemleri olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda DUAVİVE ile gerçekleştirilmiş bir klinik ilaç etkileşim çalışmasından ve konjuge östrojen veya bazedoksifen monoterapisi ile gerçekleştirilen etkileşim çalışmalarından elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Sitokrom P450 (CYP)

İn vitro ve *in vivo* çalışmalar, östrojenlerin kısmen sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ile metabolize edildiğini göstermektedir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazolün DUAVİVE ile birlikte uygulanması DUAVİVE'in tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında bazedoksifen maruziyetinde artışa (%40) ve daha az oranda konjuge östrojen maruziyetinde artışa (başlangıca göre düzeltilmiş total östron için %9, equilin için % 5) neden olmuştur (Bkz. Bölüm 5.2). St.John's Wort (*Hyperpicum perforatum*) preparatları, fenobarbital, karbamazepin ve rifampin gibi CYP3A4 indükleyicileri bazı östrojenlerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve muhtemelen bu azalma terapötik etkide azalma ve/veya uterin kanama profilinde değişiklikler ile sonuçlanır.

Eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ve greyfurt suyu gibi CYP3A4 inhibitörleri, endometriyal hiperplazi riskinde artışa yol açacak şekilde konjuge östrojen maruziyetini artırabilir. Bu nedenle, DUAVİVE ile eş zamanlı olarak uzun süreyle (>30 gün) uygulanan CYP3A4 inhibitörleri varlığında tanı koyulmamış inatçı veya tekrarlayan anormal genital kanamaların bulunduğu postmenopozal kadınlarda maligniteyi dışlamak için endometriyal hiperplazi belirti ve bulguları ile gerektiğinde hedefe yönelik veya rastgele endometriyal örnekleme dahil uygun tanısal yöntemler kullanılmalıdır.

Bazedoksifenin sitokrom P450 (CYP) aracılı metabolizması çok azdır veya hiç yoktur. Bazedoksifen majör CYP izoenzimlerinin etkinliklerini indüklemez veya inhibe etmez. *İn vitro* veriler, bazedoksifenin CYP-aracılı metabolizması olan ilaçlarla eş zamanlı uygulanmasında, herhangi bir etkileşime girmediğini düşürdürmektedir.

Üridin Difosfat Glukuronoziltransferaz (UGT)

Bazedoksifen, bağırsak kanalı ve karaciğerdeki UGT enzimleri ile metabolize edilir. Bazedoksifen metabolizması rifampin, fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin gibi UGT'leri indüklediği bilinen maddelerin eş zamanlı kullanımı tarafından artırılabilir. Bazedoksifen maruziyetinde azalma endometriyal hiperplazi riskinde artışla ilişkili olabilir. Tanı koyulmamış inatçı veya tekrarlayan anormal genital kanaması bulunan postmenopozal kadınlarda maligniteyi dışlamak için gerektiğinde hedefe yönelik veya rastgele endometriyal örnekleme dahil uygun tanısal yöntemler kullanılmalıdır.

Atorvastatin
Bazedoksifen (40 mg/gün) ve atorvastatinin (20 mg, tek doz) sağlıklı postmenopozal kadınlara birlikte verilmesi bazedoksifen, atorvastatin veya aktif metabolitlerinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilememiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır .

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye
Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
DUAVİVE hamile ya da hamile kalma olasılığı olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

DUAVİVE gebe olan kadınlarda kontrendikedir ve gebe olması muhtemel kadınlarda endike değildir (*bkz. Bölüm 4.3*). DUAVİVE'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. DUAVİVE ile tedavi sırasında gebelik oluşursa tedavi hemen sonlandırılmalıdır.

Gebe kadınlarda konjuge östrojenin kullanımına ilişkin veri bulunmamakla beraber,epidemiyolojik çalışmalarda ve meta-analizlerde, gebe kalmadan önce veya gebeliğin erken dönemlerinde kombine hormonal kontraseptiflere maruz kaldıktan sonra genital ve genital olmayan (kardiyak anomaliler ve uzuv kaybı kusurları dahil) doğum defektleri riskinde artış bulunmamıştır. Gebe kadınlarda bazedoksifen kullanımına ilişkin ilaca bağlı gelişimsel advers olay sonuçlarına yönelik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, organogenez döneminde gebe sıçanlara veya tavşanlara sırasıyla 0,3 ve 2 kat oral bazedoksifen uygulaması; önerilen maksimum dozda maruziyetin fetal zarara neden olabileceğini göstermiştir. Etki mekanizmasına bağlı olarak bazedoksifen, gebeliğin tüm dönemlerinde, östrojenin sahip olduğu önemli fonksiyonları engelleyebilir. Fetüsün yanlışlıkla östrojene maruz kalmasının teratojenik veya fetotoksik etki yaratmadığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş olsa da bazedoksifenin tavşanlarda kullanımı ile yürütülen çalışmalarda, bazedoksifenin tek başına üreme toksisitesi gösterdiği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Tavşanlarda yürütülen çalışmalarda, tek başına bazedoksifen kullanımı üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar açısından potansiyel risk ise bilinmemektedir.

Sıçanlara anne için toksik olan ≥ 1 mg/kg/gün'lük dozlarda bazedoksifen (20 mg dozla oluşan eğri altında kalan alanın (EAA) ≥ 0,3 katı) uygulanması, canlı fetüs sayısında azalma ve/veya fetal vücut

ağırlığında düşüşler ile sonuçlanmıştır. Fetal gelişim anormallikleri gözlenmemiştir. Bazedoksifen verilen gebe tavşanlarla yapılan çalışmalarda anne için toksik olan ≥ 0,5 mg/kg/gün'lük dozlarda (20 mg dozda insan için EAA'nın 2 katı) düşük ve fetüslerde kalp (ventriküler septal defekt) ve iskelet sistemi anomalileri (kemik oluşumunda gecikme, başlıca omurga ve kafatasında olmak üzere şekil ve hizalanma bozukluğuna sahip kemikler) görülme sıklığında artış mevcuttur.

Laktasyon dönemi

DUAVİVE laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Konjuge östrojenler anne sütünde bulunur ve emziren annelerde sütün miktarını azaltabilir. Bu azalma herhangi bir dönemde olabilir ama eğer emzirme düzeni oturmuş ise gerçekleşme ihtimali düşüktür. Anne sütündeki (insan ya da hayvan) bazedoksifen varlığının anne sütü alan bebek ya da süt üretimi üzerine etkileri hakkında veri bulunmamaktadır. Etki mekanizmasına dayanarak, bazedoksifen emzirme döneminde, östrojen meme dokusundaki önemli fonksiyonları engelleyebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Konjuge östrojen/bazedoksifen kombinasyonunun üreme üzerine etkileri ile ilgili yapılmış hayvan çalışması bulunmamaktadır.

Sıçanlarda bazedoksifen çalışmaları fertilite üzerine olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar üzerindeki olası riskler bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DUAVİVE, araç ve makine kullanımı üzerine çok az etki göstermektedir.

Bazedoksifen monoterapisi ile ilgili klinik çalışmalarda uyku hali bir advers reaksiyon olarak bildirilmiştir; hastalar araç ve makine kullanımı üzerindeki olası etkileri açısından bilgilendirilmelidir.

Bazedoksifen monoterapisi alan hastalarda pazarlama sonrasında görme keskinliğinde bozulma veya bulanık görme gibi göz belirtileri bildirilmiştir. Bu tür belirtilerin olması durumunda hastalar belirtiler kaybolana veya kullanmalarının güvenli olduğu bildirilene kadar araç veya doğru görme algısı gerektirecek makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Konjuge östrojen/bazedoksifenin güvenliği 4 adet faz 3 çalışmasına katılan 40-75 yaş arası (ortalama yaş 55) 6210 postmenopozal kadında 12 haftadan 24 aya kadarki tedavi süresi içinde değerlendirilmiştir. Bunlar arasından, 1224 kadın DUAVİVE ile tedavi edilirken, 1069 kadına plasebo verilmiştir. Çalışma 1 ve 2'deki kadınlar kalsiyum (600-1200 mg) ve D vitamini (200-400 IU) takviyesi alırken, Çalışma 3 ve 4'teki kadınlar protokol gereği bu takviyeleri almamışlardır.

Tüm nedenlere bağlı mortalite insidansı DUAVİVE kullanan grupta %0,0 ve plasebo grubunda %0,2 olmuştur. Ciddi advers olay insidansı DUAVİVE kullanan grupta %3,5 ve plasebo grubunda %4,8 olmuştur. Advers olaylar sebebiyle tedaviyi sonlandıran hasta oranları DUAVİVE kullanan grupta %7,5 iken plasebo grubunda %10.0 olmuştur. İlacın bırakılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar sıcak basması, abdominal karın ağrısı ve mide bulantısıdır.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olay karın ağrısı olup hastaların %10'undan fazlasında görülmüştür.

Nadiren ciddi venöz tromboembolik olaylar gelişebilir (1000 hastada 1'den az).

Aşağıda plasebo kontrollü konjuge östrojen/bazedoksifen (n = 3168) çalışmalarında gözlenmiş advers reaksiyonlar listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak kategorize edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Vulvovajinal kandidiyazis

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Sersemlik, baş dönmesi

Vasküler hastalıklar

Seyrek : Venöz tromboembolik olaylar (pulmoner emboli, retinal ven trombozu, derin ven trombozu ve tromboflebit gibi)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Orofaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Karın ağrısı

Yaygın : Kabızlık, ishal, bulantı, dispepsi, karnın üst kısmında ağrı

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Kolesistit

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Kas spazmları, boyun ağrısı

Araştırmalar

Yaygın : Kan trigliseritlerinde artış

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Meme kanseri riski

Tek başına östrojen kullanımı ile ilişkili meme kanseri riski birkaç çalışmada sunulmuştur. Sadece östrojen tedavisi kullananlardaki risk artışı östrojen–progestjen kombinasyonu kullanıcılarına göre düşüktür. Risk düzeyi kullanım süresine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Geniş randomize plasebo kontrollü çalışmasının (WHI çalışması) sonuçlarına ve en geniş ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların meta analizlerine dayanan mutlak risk tahminleri aşağıda sunulmuştur.

ABD WHI sadece östrojen (E) kolu – 5 yıllık kullanımdan sonra meme kanseri için ek risk

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo kolunda her 1000 kadında 5 yıllık insidans	Risk oranı & %95 GA	Beş yıl boyunca her 1000 (E) kullanıcısında ek vakalar (%95 GA)
Konjuge östrojen sadece östrojen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*3

*Uterusu olmayan kadınlarda WHI çalışması; meme kanseri riskinde artış gösterilmemiştir.

En geniş ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların meta analizleri

5 yıllık kullanımdan sonra BKİ 27 (kg/m2) olan kadınlarda meme kanseri için tahmini ek risk

HRT'ne başlama yaşı	Hiç HRT kullanmamış her 1000 hastada 5 yıl süresince insidans (50-54 yaş)*	Risk oranı#	Her 1000 (E) kullanıcısında 5 yıl süresince ek vakalar
Sadece östrojen			
50	13,3	1,2	2,7

* 2015 yılında İngiltere'deki BKİ 27 olan kadınların bazal insidans oranlarından alınmıştır

Not: Arka planda meme kanseri insidansı AB ülkelerine göre farklılık gösterdiğinden, ilave meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişecektir.

10 yıllık kullanımdan sonra BKİ 27 (kg/m2) olan kadınlarda meme kanseri için tahmini ek risk

HRT'ne başlama yaşı	Hiç HRT kullanmamış her 1000 hastada 10 yıl süresince insidans (50-54 yaş)*	Risk oranı	Her 1000 (E) kullanıcısında 5 yıl süresince ek vakalar
Sadece östrojen			
50	26,6	1,3	7,1

* 2015 yılında İngiltere'deki BKİ 27 olan kadınların bazal insidans oranlarından alınmıştır

Not: Arka planda meme kanseri insidansı AB ülkelerine göre farklılık gösterdiğinden, ilave meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişecektir.

Endometriyal kanser riski

Uterusu olan postmenopozal kadınlar

Endometriyal kanser riski, uterusu olup HRT kullanmayan her 1000 kadında yaklaşık 5'tir.

Uterusu olan kadınlarda sadece östrojen içeren HRT kullanımı önerilmez, çünkü endometriyal kanser riskini arttırır (Bkz. Bölüm 4.4). Epidemiyolojik çalışmalarda, sadece östrojen kullanımının süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak risk artışı 50-65 yaş arası her 1000 kadında ekstra 5-55 vaka arasında değişiklik göstermektedir.

DUAVİVE, yalnızca östrojen içeren preparatlarla oluşabilen endometriyal hiperplazi riskini azaltan bazedoksifen içermektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Endometriyal hiperplazi endometriyal kanserin öncüsü olabilir.

Over kanseri

Tek başına östrojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43 , %95 CI 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanseri riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri tehşisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboemboli riski

Bazedoksifen osteoporoz tedavisi çalışmasında (ortalama yaş = 66,5) VTE oranı 3 yıllık çalışma süresi boyunca her 1000 kadında yılda bazedoksifen (20 mg) grubunda 2,86, plasebo grubunda ise 1,76 olup 5 yıllık çalışma süresi boyunca bazedoksifen 20 mg grubunda 2,34 ve plasebo grubunda ise 1,56 olarak bulunmuştur. Yedi yıldan sonra VTE oranı her 1000 kadında yılda bazedoksifen (20 mg) grubunda 2,06, plasebo grubunda ise 1,36 olarak bulunmuştur.

Östrojenlerin VTE riskini arttırdığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir etkinin olması tedavinin ilk yılında daha muhtemeldir. En geniş randomize çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

WHI çalışması sadece östrojen kolu –5 yıllık kullanım süresinde VTE için ek risk

Yaş aralığı (yıl)	5 yıl zarfında plasebo kolunda her 1000 kadında insidans	Risk oranı & %95 GA	Her 1000 (E) kullanıcısı için ek vakalar
Sadece oral östrojen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Uterusu olmayan kadınlarda çalışma

İskemik inme riski

Sadece östrojen tedavisi iskemik inme için 1,5 kata kadar artmış rölatif risk ile ilişkilidir. Bu rölatif risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, fakat bazal risk yaş ile güçlü ilişki gösterdiğinden östrojen kullanan kadınlardaki toplam inme riski de yaşla birlikte artacaktır (Bkz. Bölüm 4.4). Beş yıldan fazla kullanımda iskemik inme için ek risk uterusu olmayan 50-59 yaş arası kadınlarda yapılan en geniş çalışmada (WHI) değerlendirilmiştir.

WHI çalışmaları kombine – Beş yıldan fazla kullanımda iskemik inme* için ek risk

Yaş aralığı (yıl)	Beş yıl zarfında plasebo kolunda her 1000 kadında insidans	Risk oranı & %95 GA	Beş yıl süresince her 1000 HRT kullanıcısı için ek vakalar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Hemorajik ve iskemik inme arasında ayrım yapılmamıştır.

Konjuge östrojen ve/veya bazedoksifen monoterapisi ile bildirilmiş advers reaksiyonlar

Advers reaksiyonlar çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1000), çok seyrek (< 1/10.000) veya bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor) olarak kategorilere ayrılmıştır.

Konjuge östrojen monoterapisi ile gözlenmiş olan advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Vajinit **(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar**

Seyrek : Benign menenjiom büyümesinde artış, fibrokistik meme hastalığı

Çok seyrek : Hepatik hemanjiomlarda genişleme

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık

Seyrek : Anjiyoödem, anafilaktik/ anafilaktoid reaksiyonlar, ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek : Glikoz intoleransı

Çok seyrek : Porfiri atağı, hipokalsemi (şiddetli hipokalsemiye öncülük edebilecek hastalığı olan hastalarda)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Demans, depresyon, ruh hali değişiklikleri, libidoda değişiklikler

Seyrek : Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Migren, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik

Seyrek : Epilepsi atakları

Çok seyrek : Koreatetoz atağı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Kontakt lense karşı intolerans

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Miyokard infarktüsü

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek : Astım atağı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Bulantı

Seyrek : Pankreatit, iskemik kolit, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Alopesi

Yaygın olmayan : Hirsutizm, döküntü, kaşıntı, kloazma

Çok seyrek : Eritema multiforme, eritema nodosum

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji, bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : Memede ağrı, hassasiyet, büyüme, akıntı; lökore

Yaygın olmayan : Servikal ektropiyonda ve sekresyonda değişiklik

Seyrek : Pelvik ağrı

Araştırmalar

Yaygın : Vücut ağırlığında değişiklikler (artma veya azalma)

Çok seyrek : Kan basıncında artma

Bazedoksifen monoterapisi ile gözlenen advers reaksiyonlar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Uyku hali

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Retinal ven trombozu

Bilinmiyor : Görme bozuklukları/Oküler olaylar*

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor : Çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Ateş basması

Yaygın olmayan : Derin ven trombozu, yüzeyel tromboflebit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Ürtiker, döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Kas krampları (bacak krampları dahil)

Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Periferal ödem

Araştırmalar

Yaygın : Artmış kan trigliseritleri, artmış alanin aminotransferaz; artmış aspartat aminotransferaz

*Bazedoksifen monoterapisi alanlarda retinal ven trombozuna ek olarak satış sonrası oküler olaylar rapor edilmiştir. Bu raporlarda, azalmış görme keskinliği, bulanık görme, fotopsi, görme alanı defektleri, görme bozukluğu, göz kuruluğu, göz kapağında ödem, blefarospazm, göz ağrısı ve gözde şişme bildirilmiştir. Bu olayların altında yatan neden belirsizdir. Eğer oküler belirtiler ortaya çıkarsa, hastaya tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon belirti veya semptomları açısından izlenmesi ve hemen uygun semptomatik tedaviye başlanması önerilir.
Erişkinler ve çocuklarda östrojen içeren ürünlerin aşırı dozunun semptomları arasında bulantı, kusma, meme hassasiyeti, baş dönmesi, karın ağrısı, sersemlik/halsizlik yer alabilir; çekilme kanaması meydana gelebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, diğer ilaçlarla kombine östrojenler
ATC kodu: G03CC07

Etki mekanizması:
DUAVİVE, konjuge östrojenler ile seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan bazedoksifeni bir araya getirir ve bu da doku seçici östrojen kompleksi (TSEC) olarak tanımlanır. Konjuge östrojenlerin başlıca aktif bileşenleri östronun sülfat esterleri, equilin sülfat ve 17 α/β östradioldür. Konjuge östrojenler ve bazedoksifen, oranları dokular arasında değişen östrojen reseptörleri (ER) α ve β'ya bağlanarak ve bunları aktif hale getirerek etkisini gösterir. Konjuge östrojenler birden çok östrojenden oluşur ve ER- α ve β agonistleridir. Bazedoksifen, östrojene duyarlı bazı dokularda agonist ve diğerlerinde (örneğin uterus) antagonist olarak etki gösteren bir östrojen agonisti/antagonistidir. Konjuge östrojenlerin bazedoksifenle eşleştirilmesi, her bir hedef doku için spesifik olan birleşik bir etki oluşturur. Bazedoksifen bileşeni, konjuge östrojen bileşeni ile oluşabilecek endometriyal hiperplazi riskini azaltır.

Farmakodinamik etkiler:
DUAVİVE ile farmakodinamik çalışması yapılmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Uterusu olan kadınlarda menopoz ile ilişkili orta ila şiddetli vazomotor semptomların tedavisi
Menopozla ilişkili orta ila şiddetli vazomotor semptomların tedavisinde DUAVİVE'in güvenliliği ve etkililiği, 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (Çalışma 3). Çalışma 3'e, 42-64 yaş arası (ortalama yaş: 53), başlangıçta günde en az 7 veya haftada en az 50 orta ila şiddetli sıcak basması bulunan 318 kadın dahil edilmiştir. Doğal menopoza giren tüm kadınlarda menopoz sonrası geçen sürenin ortalaması 4,5 yıldır. Toplam 127 kadın DUAVİVE ve 63 kadın plasebo almak üzere ayrılmıştır.

Çalışma 3'te, 4. ve 12. haftalarda plaseboya kıyasla DUAVİVE, günlük şiddet skoru ile ölçüldüğü üzere orta ila şiddetli sıcak basmalarının sayı ve şiddetini anlamlı şekilde azaltmıştır. Çalışma 3'te orta ila şiddetli sıcak basmalarının başlangıca göre değiştiği gözlenmiş ve plaseboya göre fark Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Sıcak basmalarının ortalama günlük sıklığı ve şiddetinde başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişim (Çalışma 3)

	Sıklık		**Şiddet**	
	DUAVİVE	**Plasebo**	**DUAVİVE**	**Plasebo**
N	122	63	122	63
Başlangıç	10,3	10,5	2,3	2,3
Hafta 4				
Ortalama Değişim [1]	-5,9	-2,8	-0,6	-0,1
Tedavi Farkı[2]	-3,1 (-4,4 -1,7)*	--	-0,5 (-0,7 -0,3)*	--

Hafta 12				
Ortalama Değişim [1]	-7,6	-4,9	-0,9	-0,3
Tedavi Farkı[2]	-2,7 (-3,8 -1,6)*	--	-0,6 (-0,9 -0,4)*	--
*p<0,001 [1] Ham veriler kullanarak başlangıca göre değişim [2] ANCOVA modeli kullanılan ham veri analizine dayalı: Fark = Tedavi + Başlangıç + Alan				

Uterusu olan kadınlarda postmenopozal osteoporozun önlenmesi
Postmenopozal osteoporozun önlenmesinde DUAVİVE'in güvenliliği ve etkililiği, Çalışma 1 ve Çalışma 2'de gösterilmiştir.

Çalışma 1 plaseboya kıyasla konjuge östrojenler/bazedoksifenin birden çok kombinasyonunun (konjuge östrojenler 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg dahil) güvenliliği ve etkililiğini inceleyen 24 aylık çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, 1. yılda endometriyal hiperplazi görülme sıklığı olmuştur. 2. yılda lomber omurganın kemik mineral yoğunluğundaki değişim, anahtar sekonder sonlanım noktası olup iki hasta alt kümesinde değerlendirilmiştir (Alt Çalışma I ve Alt Çalışma II). Alt Çalışma I'e dahil edilen hastalarda postmenopozal sürenin 5 yıldan fazla olması, lomber omurga veya toplam kalça T skorunun -1 ile -2,5 arasında olması ve osteoporoz için en az bir ek risk faktörünün (örneğin Kafkas ırkı, osteoporoz için aile öyküsü, erken menopoz, ince/küçük iskelet yapısı, aktif olmayan yaşam tarzı, tütün kullanımı) bulunması gerekli görülmüştür. Alt Çalışma II'ye dahil edilen hastalarda ise osteoporoz için en az bir ek risk faktörünün bulunması ve 1-5 yıldır postmenopozal olmaları gerekli görülmüştür. Genel çalışmaya 40-75 yaş arası (ortalama yaş: 56) toplam 3.397 kadın dahil edilmiştir. Alt Çalışma I'e, DUAVİVE ve plasebo gruplarında ortalama başlangıç T skorları sırasıyla -1,43 ve -1,52 olan 1454 kadın (DUAVİVE alan 182 kadın) dahil edilmiştir. Alt Çalışma II'ye, DUAVİVE ve plasebo gruplarında ortalama başlangıç T skorları sırasıyla -0,81 ve -0,94 olan 861 kadın (DUAVİVE alan 111 kadın) dahil edilmiştir. Kadınlar günlük olarak aynı zamanda kalsiyum (600-1200 mg) ve D vitamini (200-400 IU) almıştır.

Bu alt çalışmalarda, plaseboya kıyasla DUAVİVE tedavisi her iki postmenopozal kadın alt grubunda 24. aydaki lomber omurga kemik mineral yoğunluğunu (KMY) anlamlı şekilde artırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: 24. ayda lomber omurga kemik mineral yoğunluğu sonuçları (Çalışma 1)

	DUAVİVE	**Plasebo**
1 İla 5 Yıldır Postmenopozal		
N % Ortalama Değişim Plaseboya Göre Değişim (%95 CI)	95 1,72 3,62 (2,64; 4,60)*	95 -1,90
5 Yıldan Uzun Süredir Postmenopozal		
N % Ortalama Değişim Plaseboya Göre Değişim (%95 CI)	155 1,64 3,11 (2,29; 3,93)*	151 -1,47 —
* p-değeri < 0,001 ** Tedavi ve bölgenin (ABD ve ABD dışı) faktör olarak ve başlangıç KMY değeri ve menopozdan sonra geçen yılların ortak değişkenler olarak dahil edildiği, Yapılan Son Gözlemle Değiştirilen Tedavi Amaçlı Popülasyonun kullanıldığı ANCOVA modeline dayanan düzeltilmiş ortalama değişimler,		

güven aralıkları ve p değerleri. Çalışma 1, kaynak dokümantasyonu kayıp denekleri çalışma dışında bırakır.

Çalışma 1'de DUAVİVE ile tedavi, toplam kalça KMY'yi anlamlı şekilde artırmıştır. 24. aydaki toplam kalça KMY'de gözlenen tedavi farkı (veya plaseboya göre fark) 1 ila 5 yıldır menopozda olan kadınlarda %1,96 ve 5 yıldan uzun süredir menopozda olan kadınlarda %1,73 (DUAVİVE eksi plasebo) olmuştur.

Çalışma 2, 12 aylık, çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası 12. ayda endometriyal hiperplazi görülme sıklığıdır. Osteoporozun önlenmesi, 5 yıldan daha kısa süredir (ortalama 2,5 yıl) menopozda olan kadınların (n=590) kaydedildiği bir alt çalışmada değerlendirilmiştir. Bu alt çalışmada ortalama başlangıç T skoru, DUAVİVE grubunda -0,91 ve plasebo grubunda -0,95'tir. DUAVİVE alan kadınların (n=135) ortalama yaşı 53'tür (aralık: 46-60 yaş). Kadınlar aynı zamanda günlük olarak kalsiyum (600 mg) ve D vitamini (400 IU) almıştır.

Çalışma 2'de DUAVİVE tedavisi, 1 ila 5 yıldır menopozda olan kadınlarda 12. aydaki ortalama lomber omurga KMY'sini plaseboya kıyasla anlamlı şekilde artırmıştır (tedavi farkı: %1,51). DUAVİVE ile tedavi toplam kalça KMY'yi de anlamlı şekilde artırmıştır. 12. ayda toplam kalça KMY'deki tedavi farkı %1,21'dir.

Endometriyum üzerindeki etkiler
DUAVİVE'in endometriyal hiperplazi ve endometriyal malignite üzerindeki etkileri Çalışma 1 ve Çalışma 2'de değerlendirilmiştir. Etkililiğin değerlendirilebileceği popülasyon, en az bir doz DUAVİVE alan, başlangıçta ve başlangıç sonrasında endometriyal biyopsi yapılan veya hiperplazi tanısı koyulan hastaları kapsamıştır. Her iki çalışmada da DUAVİVE için endometriyal biyopsiyle endometriyal hiperplazi veya malignite görülme sıklığı %1'in altındadır (Bkz. Tablo 3).

Tablo 3: 12. ayda ve 24. ayda endometriyal hiperplazi veya malignite görülme sıklığı

		ÇALIŞMA 1*		**ÇALIŞMA 2***	
Tedavi Grubu	**Ay**	**% (n/N)**	**1 – Yönlü %95 ÜS**	**% (n/N)**	**1 – Yönlü %95 ÜS**
DUAVİVE	12	%0,00 (0/336)	0,89	%0,30 (1/335)	1,41
	24	%0,68 (2/294)	2,13	--	--
ÜS=Üst Sınır * = Etkililiğin Değerlendirilebileceği popülasyon					

Uterin kanama ve lekelenme üzerine etkileri

Uterin kanama ve lekelenme, iki klinik çalışmada (Çalışma 1 ve 2) günlükler aracılığıyla değerlendirilmiştir. Çalışma 1'de 1. yılda kümülatif amenore, DUAVİVE ile tedavi edilen kadınlarda %83 ve plasebo alan kadınlarda %85'tir. Çalışma 2'de 1. yılda kümülatif amenore, DUAVİVE ile tedavi edilen kadınlarda %88 ve plasebo alan kadınlarda %84'tür.

Bir çalışmada, 10 ila 12. aylarda konjuge östrojenler 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg alan kadınların %97'sinde amenore bildirilmiştir. Konjuge östrojenler 0,45 mg/ bazedoksifen 20 mg grubunda; tedavinin ilk 3 ayında kadınların %7'sinde ve 10 ila 12. aylarda kadınların %3'ünde düzensiz kanama ve/veya lekelenme bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada, 10 ila 12. aylarda konjuge östrojenler 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg alan kadınların %97'sinde amenore bildirilmiştir. Konjuge östrojenler 0,45 mg/ bazedoksifen 20 mg

grubunda; tedavinin ilk 3 ayında kadınların %7'sinde ve 10 ila 12. aylarda kadınların %3'ünde düzensiz kanama ve/veya lekelenme bildirilmiştir.

Kadın sağlığı insiyatifi (WHI) çalışmaları

WHI, günlük olarak oral yoldan alınan 0,625 mg konjuge östrojenlerin plaseboya kıyasla belirli kronik hastalıkların önlenmesindeki risklerini ve faydalarını değerlendirmek için büyük oranda sağlıklı yaklaşık 11.000 postmenopozal kadını kaydetmiştir. Primer sonlanım noktası KKH (ölümcül olmayan MI, sessiz MI ve KKH'na bağlı ölüm olarak tanımlanır) görülme sıklığı olup invazif meme kanseri primer advers sonuçtur. "Global indeks" en erken KKH gelişimi, invazif meme kanseri, inme, pulmoner emboli, kolorektal kanser, kalça kırığı ve diğer nedenlere bağlı ölümü kapsamaktadır. Bu alt çalışmalar konjuge östrojenlerin menopoz semptomları üzerindeki etkilerini değerlendirmemiştir.

WHI tek başına östrojen alt çalışması erken sonlandırılmıştır çünkü inme riskinde artış gözlenmiş ve önceden belirlenen primer sonlanım noktalarında tek başına östrojenin risk ve faydaları açısından daha fazla bilgi edinilemeyeceği hükmüne varılmıştır.

10.739 kadında (ortalama yaş: 63; yaş aralığı: 50-79; % 75,3 Beyaz, % 15,1 Siyah, % 6,1 Hispanik, % 3,6 Diğer) ortalama 7,1 yıllık takip süresi ile yapılan tek başına östrojen alt çalışmasının sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: WHI[a] Tek Başına Östrojen Alt Çalışmasında Görülen Rölatif ve Mutlak Risk

Olay	**Rölatif Risk Plaseboya karşı konjuge östrojen (%95 nGA[b])**	**Konjuge östrojen n = 5.310**	**Plasebo N = 5.429**
		Yılda 10.000 Kadın Başına Mutlak Risk	
KKH olayları[c] *Ölümcül olmayanMI[c]* *KKH'ye bağlı ölüm[c]*	0,95 (0,78-1,16) *0,91 (0,73-1,14)* *1,01 (0,71-1,43)*	54 *40* *16*	57 *43* *16*
Tüm inmeler[c] *İskemik inme[c]*	1,33 (1,15-1,68) *1,55 (1,19-2,01)*	45 *38*	33 *25*
Derin ven trombozu[c,d]	1,47 (1,06-2,06)	23	15
Pulmoner emboli[c]	1,37 (0,90-2,07)	14	10
İnvazif meme kanseri[c]	0,80 (0,62-1,04)	28	34
Kolorektal kanser[e]	1,08 (0,75-1,55)	17	16
Kalça kırığı[c]	0,65 (0,45-0,94)	12	19
Omurga kırıkları[c,d]	0,64 (0,44-0,93)	11	18
Ön kol/bilek kırıkları[c,d]	0,58 (0,47-0,72)	35	59
Tüm kırıklar[c,d]	0,71 (0,64-0,80)	144	197
Diğer nedenlere bağlı ölümler[e,f]	1,08 (0,88-1,32)	53	50
Genel mortalite[c,d]	1,04 (0,88-1,22)	79	75
Global İndeks[g]	1,02 (0,92-1,13)	206	201

a Çok sayıda WHI yayınından uyarlanmıştır. WHI yayınları www.nhlbi.nih.gov/whi adresinde görüntülenebilir.
b Çoklu analizlere ve çoklu karşılaştırmalara göre düzeltilmemiş nominal güven aralıkları.
c Sonuçlar 7,1 yıllık ortalama takibe göre merkezi olarak karar verilen verilere dayanmaktadır.
d "Global indeks"e dahil edilmemiştir.
e Sonuçlar 6,8 yıllık ortalama takibe dayanmaktadır.

f Meme veya kolorektal kanser, kesin veya olası KKH, pulmoner emboli veya serebrovasküler hastalık hariç tüm ölümler.
g Olayların bir alt kümesi, en erken KKH olayları gelişimi, invazif meme kanseri, inme, pulmoner emboli, endometriyal kanser, kolorektal kanser, kalça kırığı veya diğer nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlanan "global indekste" birleştirilmiştir.

WHI "global indekse" dahil olup istatistiksel anlamlılığa ulaşan sonuçlar için tek başına konjuge östrojen ile tedavi edilen grupta yılda 10.000 kadın başına mutlak risk aşımı 12 fazladan inme iken, yılda 10.000 kadın başına mutlak risk azaltımı 7 eksik kalça kırığı olmuştur. "Global indekse" dahil olayların mutlak risk aşımı, yılda 10.000 kadın başına anlamlı olmayan 5 olaydır. Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

7,1 yıllık ortalama takipten sonra tek başına östrojen alt çalışmasının merkezi olarak karar verilen nihai sonuçlarında primer KKH olayları (ölümcül olmayan MI, sessiz MI ve KKH'na bağlı ölüm) ve invazif meme kanseri görülme sıklığı açısından tek başına konjuge östrojenler alan kadınlar ile plasebo alan kadınlar arasında net bir fark yoktur.

Tek başına östrojen alt çalışmasında inme olayları için merkezi olarak karar verilen sonuçlar, 7,1 yıllık ortalama takipten sonra ölümcül inmeler dahil inme alt tipleri dağılımı ve şiddeti açısından tek başına östrojen alan kadınlarda plaseboya kıyasla anlamlı farklar bildirmemiştir. Tek başına östrojen, iskemik inme riskini artırmıştır ve incelenen kadınların tüm alt gruplarında bu risk artışı mevcuttur.

Tek başına östrojen tedavisinin menopoza kıyasla ne zaman başlatıldığı genel risk-fayda profilini etkileyebilir. Yaşa göre sınıflandırılan WHI tek başına östrojen alt çalışması, 50 ila 59 yaş arası kadınlarda KKH [risk oranı (HR): 0,63 (%95 GA: 0,36-1,09)] ve genel mortalite [HR: 0,71 (%95 GA: 0,46-1,11)] için risk azalması yönünde anlamlı olmayan bir eğilim göstermiştir.

Kadın Sağlığı İnisiyatifi Bellek Çalışması (WHIMS)

WHI'nin WHIMS tek başına östrojen yardımcı çalışmasına, günlük tek başına konjuge östrojenlerin (0,625 mg) olası demans görülme sıklığı (primer sonlanım) üzerine etkisini plasebo ile karşılaştırarak incelemek için 65 ila 79 yaş arası (%45'i 65-69 yaş arası; %36'sı 70-74 yaş arası; ve %19'u 75 yaş ve üzeri), çoğunlukla sağlıklı, histerektomi uygulanmış 2.947 postmenopozal kadın dahil edilmiştir.

Ortalama 5,2 yıllık takipten sonra plaseboya kıyasla tek başına konjuge östrojenler için olası demansın rölatif riski 1,49'dur (%95 GA: 0,83-2,66). Plaseboya karşı tek başına konjuge östrojenler için olası demans açısından mutlak risk, yılda 10.000 kadın başına 25'e karşı 37 olgudur. Bu çalışmada tanımlandığı şekliyle olası demans, Alzheimer hastalığı (AH), vasküler demans (VaD) ve karma tipi (hem AH hem de VaD özelliklerine sahip) kapsar. Tedavi grubu ve plasebo grubunda olası demansın en yaygın sınıflandırması AH'dır. Yardımcı çalışma 65-79 yaş arası kadınlarda yapıldığından, bu bulguların daha genç postmenopozal kadınlar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Meme dansitesi

1 yıl süreyle konjuge östrojen 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg tedavisi, mamografik meme dansitesinde plasebo ile benzer değişiklikler göstermiştir.

Kemik minaral yoğunluğu (KMY) üzerine etkiler

1 yıllık çalışmada (N=1843, 41-64 yaş arası kadınlarda; ortalama yaş 54) konjuge östrojen 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg kullanımı 12. ayda lomber omurga KMY'sindeki (%+1,52) başlangıçtan plaseboya kıyasla anlamlı bir fark göstermiştir. KMY'deki bu değişiklik tek başına bazedoksifen 20 mg kullanımı olan çalışma ile benzer (%+1,35) ve konjuge östrojen 0,45 mg / medroksiprogesteron 1,5 mg kullanımı olan çalışmada (%+2,58) olarak daha az görüldü.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler:
Emilim:
Doğal olarak menopoza girmiş veya bilateral ooferektomi uygulanmış sağlıklı kadınlara konjuge östrojen 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg çoklu dozlarının uygulanmasını takiben 10. günde ortalama kararlı durum farmakokinetik parametreleri, konjuge östrojenler (toplam östron için başlangıca göre düzeltilmiş) ve bazedoksifen için Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Ortalama ± SD Kararlı Durum Farmakokinetik Parametreleri (n=24)

	C_{maks} (ng/mL)	T_{maks} (sa)	EAA_{ss} (ng·sa/mL)
Başlangıca Göre Düzeltilmiş Toplam Östron	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12
Bazedoksifen	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34

DUAVİVE'in konjuge östrojenler ve bazedoksifen bileşenleri ile yapılan monoterapi çalışmalarından elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

Konjuge östrojenler suda çözünür ve ilaç formülasyonundan serbest hale geçtikten sonra gastrointestinal kanaldan iyi emilirler.

Bazedoksifen 0,5 mg'dan 120 mg'a kadar tek dozlarda ve 1 mg ile 80 mg arasında çoklu günlük dozlarda plazma konsantrasyonları bakımından lineer bir artış sergiler. Bazedoksifenin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %6'dır.

Besinlerin Etkisi
Yüksek yağ/yüksek kalorili yemekle birlikte konjuge östrojenler 0,625 mg/bazedoksifen 20 mg verilen 23 postmenopozal kadınlarda yapılan tek doz, çapraz geçiş çalışmasında besin, bazedoksifenin EAA_{0-inf} değerini %25 oranında artırmıştır. Bazedoksifenin C_{maks} değeri ise değişmemiştir.

Dağılım:
DUAVİVE uygulandıktan sonra konjuge östrojenler ve bazedoksifenin dağılımı araştırılmamıştır.

DUAVİVE'in konjuge östrojenler ve bazedoksifen bileşenleri ile yapılan monoterapi çalışmalarının sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Ekzojen östrojenlerin dağılımı endojen östrojenlerin dağılımı ile benzerdir. Östrojenler vücutta yaygın bir şekilde dağılır ve seks hormonunun hedef organlarında genellikle daha yüksek konsantrasyonlarda

bulunur. Östrojenler kanda büyük oranda seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) ve albumine bağlı olarak dolaşır.

3 mg bazedoksifen dozunun intravenöz (İV) uygulamasını takiben dağılım hacmi 14,7 ± 3,9 l/kg'dır. Bazedoksifen *in vitro* olarak plazma proteinlerine yüksek oranda (%98-99) bağlanır ancak SHBG'ye bağlanmaz.

Biyotransformasyon:
DUAVİVE uygulaması sonrası konjuge östrojenler ve bazedoksifenin metabolik dağılımı araştırılmamıştır.

DUAVİVE'in konjuge östrojenler ve bazedoksifen bileşenleri ile yapılan monoterapi çalışmalarının sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Ekzojen östrojenler endojen östrojenler ile aynı şekilde metabolize olur. Dolaşımdaki östrojenler metabolik dönüşümlerin dinamik dengesinde bulunur. 17-β östradiol, geri dönüşlü olarak östrona dönüştürülür ve her ikisi de temel idrar metaboliti olan östriole dönüştürülebilir. Postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki östrojenlerin önemli bir kısmı özellikle daha aktif östrojenlerin oluşumu için bir dolaşım deposu olarak işlev gören östron sülfat olmak üzere sülfat konjugatları şeklinde bulunur.

Bazedoksifenin metabolik dağılımı 20 mg radyoizotop işaretli bazedoksifenin oral uygulamasını takiben belirlenmiştir. Bazedoksifen kadınlarda yoğun bir şekilde metabolize olur. Glukuronidasyon temel metabolik yolaktır. Sitokrom P450 aracılı metabolizma ya hiç gözlenmez ya da çok az gözlenir. Bazedoksifen-5-glukuronid dolaşımdaki temel metabolittir. Bu glukuronidin konsantrasyonları, plazmada değişmeden kalan ilacın konsantrasyonlarından yaklaşık 10 kat daha fazladır.

Eliminasyon:
Tek doz konjuge östrojenler/bazedoksifen uygulaması sonrası, başlangıca göre düzeltilmiş toplam östron (konjuge östrojenleri temsil eder) yaklaşık 17 saatlik yarı ömür ile elimine olur. Bazedoksifen yaklaşık 30 saatlik yarı ömür ile elimine edilir. Günde bir kez uygulamanın ikinci haftasında kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır.

DUAVİVE'in konjuge östrojenler ve bazedoksifen bileşenleri ile yapılan monoterapi çalışmalarının sonuçları aşağıda belirtilmiştir:
Konjuge östrojen bileşenleri 17β-östradiol, östron ve östriol; glukuronid ve sülfat konjugatları ile birlikte idrarda atılır.

İntravenöz uygulamada bazedoksifen klerensi 0,4 ± 0,1 l/sa/kg'dır. Radyoizotop işaretli 20 mg bazedoksifenin oral uygulaması sonrası ana atılım yolu safra yoluyla atılımdır, bunu feçesle eliminasyon takip eder (yaklaşık %85) ve radyoaktif dozun %1'den azı idrarla atılır. Bu sonuçlara dayanarak bazedoksifenin bağırsaktan sistemik dolaşıma enterohepatik geri dönüşüme uğraması beklenir; bu nedenle bazı ilaçlar sistemik maruziyette azalma ile sonuçlanacak şekilde çeşitli mekanizmalarla bağırsakta bazedoksifenin geri dönüşüm süreci ile potansiyel olarak etkileşime girebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Bazedoksifen 0,5 mg'dan 120 mg'a dek tek dozlarda ve 1 mg ile 80 mg arasında çoklu günlük dozlarda plazma konsantrasyonları bakımından lineer bir artış sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Konjuge östrojenler/bazedoksifen tabletlerinin farmakokinetiği böbrek bozukluğu olan kadınlarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).
Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <50 ml/dk) olan hastalarda bazedoksifen monoterapisi için sınırlı klinik veri (n=5) mevcuttur. Bu gruba 20 mg'lık tek_bazedoksifen dozu uygulanmıştır. İdrarda elimine olan bazedoksifen miktarı (%<1) ihmal edilebilirdir. Böbrek yetmezliği bazedoksifen farmakokinetiği üzerinde az etki göstermiş ya da herhangi bir etki göstermemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Konjuge östrojenler/bazedoksifen tabletlerinin farmakokinetiği karaciğer bozukluğu olan kadınlarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Karaciğer bozukluğu bulunan kadınlar dahil spesifik popülasyonlarda konjuge östrojenler ile farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.
20 mg tek doz bazedoksifen aç, sağlıklı (N=18) ve karaciğer bozukluğu bulunan postmenopozal kadınlara verilmiştir. Hafif karaciğer bozukluğu olan altı hastada (Child Pugh Sınıf A) bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı deneklere kıyasla sırasıyla %67 ve %143 oranında artmıştır. Orta şiddette karaciğer bozukluğu olan altı hastada (Child Pugh Sınıf B) bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı deneklere kıyasla sırasıyla %32 ve %109 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan altı hastada (Child Pugh Sınıf C) bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı deneklere kıyasla sırasıyla %20 ve %268 oranında artmıştır. Sağlıklı deneklere kıyasla şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yarı ömür 32 saatten 50 saate uzamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşın konjuge östrojenler/bazedoksifen tabletlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

75 yaş üzeri kadınlar dahil spesifik popülasyonlarda konjuge östrojenler ile farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

20 mg tek doz bazedoksifenin farmakokinetiği postmenopozal kadınlarda incelenmiştir. Ortalama olarak, 51 ile 64 yaş arası kadınlara (n=8) kıyasla 65 ile 74 yaş arası kadınlarda (n=8) EAA değerinde 1,5 kat artış ve 75 yaş ve üzeri kadınlarda (n=8) EAA değerinde 2,6 kat artış gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Konjuge östrojenler/bazedoksifen tabletlerinin farmakokinetiği pediatrik popülasyonlarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Vücut kitle indeksi

Bir klinik çalışmada 12 obez ve 12 obez olmayan postmenopozal kadında tek doz DUAVİVE uygulanmıştır. Obez hastalarda toplam estronun sistemik maruziyeti (AUC0-72), obez olmayan hastalara kıyasla %2, toplam ekulin ve bazedoksifen sistemik maruziyeti (AUC0-inf) sırasıyla %32 ve %13 daha düşük bulunmuştur.

İlaç Etkileşimleri

Birlikte Uygulanan İlaçların Konjuge Östrojenler/Bazedoksifen Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

Bir ilaç etkileşim çalışmasında, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazol 200 mg 4 gün boyunca postmenopozal kadınlara (n=24) kahvaltı ile birlikte uygulanmış, sonrasında 5. günde 5. 200 mg itrakonazol dozu kahvaltı ve DUAVİVE (itrakonazoldan 3 saat sonra) ile uygulanmıştır. 200 mg itrakonazol ile DUAVİVE uygulamasını takiben, 200 mg itrakonazol 2 ek gün boyunca uygulamaya devam edilmiştir. DUAVİVE ile itrakonazolün birlikte uygulanmasını takiben, sadece DUAVİVE ile tedavi edilen bireylere kıyasla başlangıca göre düzeltilmiş total östron C_{maks} ve EAA_{0-72} sırasıyla %9

ve %9 artmış, total equilin C_{maks} ve EAA_{0-72} sırasıyla %11 ve %5 artmıştır ve bazedoksifen C_{maks} ve EAA_{0-inf} sırasıyla %11 ve %40 artmıştır.

Birlikte Uygulanan İlaçların Bazedoksifen Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

Konjuge Östrojenler
Otuz postmenopozal kadında tek doz 20 mg bazedoksifenin 0,625 mg konjuge östrojenlerle birlikte uygulanmasından önce 6 ardışık gün boyunca 0,625 mg konjuge östrojenler tek başına verilmiştir. 0,625 mg konjuge östrojenler, bazedoksifen ve konjuge östrojenlerin birlikte uygulanmasından sonra 2 gün daha devam ettirilmiştir. Bazedoksifenin C_{maks} değeri %3 artmış ve EAA değeri %6 azalmıştır.

İbuprofen
On iki postmenopozal kadında bir gecelik açlıktan sonra 20 mg bazedoksifen kapsülü ile birlikte tek doz 600 mg ibuprofen verilmiştir. İbuprofen ile bazedoksifenin birlikte uygulanması, bazedoksifenin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %18 ve %7 artırmıştır.

Atorvastatin
Otuz postmenopozal kadında 20 mg atorvastatin bir kez 40 mg bazedoksifen ile birlikte verilmiştir. Atorvastatin ve bazedoksifenin birlikte uygulanması, bazedoksifenin C_{maks} değerini %3 azaltmış ve EAA değerini %6 artırmıştır.

Azitromisin
Otuz postmenopozal kadında 8 ardışık gün boyunca günde bir kez 500 mg azitromisin verilmiştir. 9. günde 500 mg azitromisin ve 40 mg bazedoksifen tablet birlikte uygulanmıştır. 10. ila 13. günlerde günde bir kez 250 mg azitromisin uygulamasına devam edilmiştir. Azitromisin ve bazedoksifenin birlikte uygulanması, bazedoksifenin C_{maks} değerini %6 artırmış ve EAA değerini %15 azaltmıştır.

Alüminyum ve Magnezyum Hidroksit
Otuz postmenopozal kadında bir gecelik açlıktan sonra 40 mg bazedoksifen tableti ile birlikte tek doz 460 mg alüminyum hidroksit ve 400 mg magnezyum hidroksit verilmiştir. Alüminyum/magnezyum hidroksit ve bazedoksifenin birlikte uygulanması, bazedoksifenin C_{maks} değerini %8 azaltmış ve EAA değerini %7 artırmıştır.

Bazedoksifenin Birlikte Uygulanan İlaçların Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

Konjuge Östrojenler
Yirmi altı postmenopozal kadında tek doz 20 mg bazedoksifenin 0,625 mg konjuge östrojenlerle birlikte uygulanmasından önce 8 ardışık gün boyunca 20 mg bazedoksifen tek başına verilmiştir. Bazedoksifen ve konjuge östrojenlerin birlikte uygulanmasından sonra 20 mg bazedoksifen 2 gün daha devam ettirilmiştir. Konjuge olmamış östronun C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %11 ve %3 oranında artmıştır. Konjuge olmamış equilinin C_{maks} ve EAA değerleri ise sırasıyla %17 ve %14 oranında artmıştır.

İbuprofen
Açlık durumunda olan on iki postmenopozal kadına tek doz 600 mg ibuprofen ile birlikte tek doz 20 mg bazedoksifen kapsülü verilmiştir. Bazedoksifen ve ibuprofenin birlikte uygulanması ibuprofenin C_{maks} değerini %6 artırmıştır, EAA değeri ise değişmemiştir.

Atorvastatin
40 mg bazedoksifen ve 20 mg atorvastatin birlikte uygulanmadan önce 8 ardışık gün boyunca 40 mg bazedoksifen verilmiştir. Bazedoksifen ve atorvastatinin birlikte uygulanması, atorvastatinin C_{maks} değerini %14 azaltmıştır, EAA değeri ise değişmemiştir. 2-OH atorvastatinin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %18 ve %8 oranında azalmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu

Karsinojenez

Konjuge östrojenler/bazedoksifenle karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Doğal ve sentetik östrojenlerin belirli hayvan türlerinde uzun dönem sürekli uygulanması meme, uterus, serviks, vajina, testis ve karaciğer karsinomlarının sıklığını artırır.

Transgenik Tg.RasH2 farelerde bazedoksifenle yapılan 6 aylık oral gavaj karsinojenisite çalışmasında, 150 veya 500 mg/kg/gün verilen dişi farelerde overin benign granüloza hücreli tümörlerinin görülme sıklığında ilaçla ilişkili artış vardır. Sıçanlarda bazedoksifenin (%0,003, %0,01, %0,03 veya %0,1'lik konsantrasyonlarda uygulanan) iki yıllık diyet karsinojenisite çalışmasında, %0,03 ve %0,1'lik konsantrasyonlarda dişi sıçanlarda overin benign granüloza hücreli tümörlerinde ilaçla ilişkili belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu gruplarda bazedoksifene sistemik maruziyet (EAA), 20 mg/gün uygulanan postmenopozal kadınlarda gözlenenin 3 ve 8 katı olmuştur. Erkek sıçanlarda, 20 mg dozda klinik EAA değerinin 0,06 ila 5 katı maruziyet oranlarına karşılık gelen tüm test dozlarında, renal toksisite varlığında ilaçla ilişkili renal tümörler (adenom ve karsinom) gözlenmiştir.

Bazedoksifen verilen dişi fare ve sıçanlarda granüloza hücreli bening over tümörü görülmesi, üreme hayatları sırasında, yumurtalıkları fonksiyonel durumdayken ve hormonal uyarıya yanıt veriyorken tedavi edildiklerinde SERMlerin kemirgenlerdeki farmakolojisine bağlı bir sınıf etkisidir.

Bazedoksifen, 0,05 ile 4 kat maruziyet ve 20 mg klinik dozun yaklaşık 0,6 ile 22 katı yüzey alanına (mg/m^2) dayalı doz oranlarında erkek sıçana özgü nefropatiler (kortikomedüller nefrokalsinoz ve artmış spontan kronik progresif nefropati), ilişkili adenomlar ve karsinomalar ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular sıçanlara özgü kabul edilir ve muhtemelen insanlar için geçerli değildir. Overektomize yaşlı sinomolgus maymunlarında gerçekleştirilen 18 aylık kemik etkililik çalışmasında 0,05 ile 16,3 kat maruziyet oranlarında ve yüzey alanına (mg/m^2) dayalı olarak 20 mg klinik dozun yaklaşık 0,2 ila 24 katı doz oranlarında uygulandığında renal hücreli kanser gözlenmiştir. Bu tümörlerin, insan dışı yaşlı primatlarda meydana geldiği bilinmektedir ve yaşlı maymunlarda kendiliğinden oluştuğu, insanlarla ilgili olmadığı kabul edilir.*Mutajenez*

Konjuge östrojenler/bazedoksifenle mutajenisite çalışması yapılmamıştır.

İn vitro bakteriyel ters mutasyon testi, L5178Y fare lenfoma hücrelerinin timidin kinaz (TK+/-) loküsünde *in vitro* memeli hücresi ileri mutasyon testi, Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde *in vitro* kromozom aberasyon testi ve *in vivo* fare mikro-nükleus testini içeren bir test panelinde bazedoksifen genotoksik veya mutajenik değildir.

Fertilite Bozukluğu

Konjuge östrojenler/bazedoksifenle doğurganlıkta bozulma çalışması yapılmamıştır.

Bazedoksifen ile tavşanlarda yapılan çalışmalarda, maternal toksik doz olan ≥ 0,5 mg/kg/gün (insanların maruz kaldığı dozun 1,5 katı) ile düşük ve fetüste kalp (ventriküler septal defekt) ve iskelet sistemi (özellikle omurga ve kafatasında osifikasyonda gecikme, yanlış oluşmuş veya yanlış hizalanmış kemikler) anomalisi insidansında artış bulunmuştur. Sıçanların, maternal toksik doz olan ≥ 1 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına bağlı olarak insan dozunun ≥ 0,4 katı) bazedoksifen ile tedavisi yaşayan fetüs sayısında azalma ve/veya fetal vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmıştır. Fetal gelişim anomalisi gözlenmemiştir.

Tedavi görmemiş erkeklerde çiftleşme öncesinde ve sırasında günlük 0,3 ila 30 mg/kg bazedoksifen dozları (20 mg doz alan insandaki EAA değerinin 0,03 ila 10 katı) dişi sıçanlara verilmiştir. Bazedoksifen verilen tüm dişi gruplarında östroz siklus ve doğurganlık negatif olarak etkilenmiştir.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi
Overektomili sıçanlarda yapılan 12 aylık çalışmada, konjuge östrojenler (2,5 mg/kg/gün) ve bazedoksifenin (0,1; 0,3 veya 1 mg/kg/gün) birlikte uygulanması, biyomekanik kuvvet parametrelerinin devamı ile birlikte omurga, femur ve tibiada kemik kitlesi kaybını önlemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Konjuge östrojen tablet çekirdeği
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Toz selüloz
Hipromelloz 2208 (100,000 cps)
Magnezyum stearat
Kalsiyum fosfat tribazik

Inert dolgu kaplama
Sükroz
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropilselüloz
Hipromelloz 2910 (6 cps) (E464)
Hipromelloz 2910 (15 cps)
Polietilen glikol (Makrogol) 400

Bazedoksifen aktif kaplama
Sükroz
Hipromelloz 2910 (3 cps)
Sükroz monopalmitat (sükroz palmitik asit esterleri)
Askorbik asit
Renkli kaplama
Hipromelloz 2910 (cps)
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol (Makrogol) 400
Demir oksit kırmızısı (E172)

Şeffaf kaplama
Hidroksietilselüloz
Povidon (E1201)
Polidekstroz (E1200) (glukoz ve sorbitol içerir)
Maltitol çözeltisi
Poloksamer 188

Baskı mürekkebi
Siyah demir oksit (E172)
İzopropil alkol
Propilen glikol (E1520)
Hipromelloz 2910 (cps)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

36 ay

Blister poşeti (kesesi) açıldıktan sonra 60 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altında saklanmalıdır.

Orijinal ambalajında saklayınız ve nemden koruyunuz. Tabletler, kullanımdan hemen öncesine kadar blisterden çıkarılmamalıdır. Blister poşetini açtıktan sonra 60 gün içerisinde kullanılması gerekir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/ Aclar / PVC blister.
28 ve 30 modifiye salınımlı tablet içeren ambalajlar

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pfizer PFE İlaçları A.Ş
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İstanbul
Tel: 0212 310 70 00
Fax: 0212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI
2019/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ