

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 0.45 mg ta' estrogeni konjugati u basedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg basedoxifene.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 96.9 mg sukrożju (tinkludi 0.7 mg sukrożju bħala monopalmitate), 62.9 mg lattożju (bħala monoidrat), 0.2 mg maltitol likwidu, 0.0176 mg glukożju, u 0.0088 mg sorbitol

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat.

Pillola roża, ovali, li terġi l-mediċina b'mod modifikat ta' 12 mm stampata fuq naħa waħda b'"0.45/20".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

DUAVIVE huwa indikat għat-trattament ta' sintomi ta' defiċjenza ta' estrogeni f'nisa wara l-menopawża li jkollhom utru (b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni) li għalihom kura b'terapija li fiha progestin ma tkunx adattata.

L-esperjenza fit-trattament ta' nisa li għandhom aktar minn 65 sena hija limitata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għall-bidu u l-kontinwazzjoni tat-trattament ta' sintomi ta' wara l-menopawża, għandha tintuża d-doża effettiva l-aktar baxxa għall-iqsar perjodu (ara sezzjoni 4.4).

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.45 mg estrogeni konjugati (CE) u 20 mg basedoxifene (BZA) bħala pillola orali waħda, darba kuljum.

Jekk il-pazjenta tinsa' tieġu pillola, din għandha teħodha malli tiftakar. It-terapija mbagħad għandha titkompla bħal qabel. Jekk il-pazjenta tinsa' tieġu iżjed minn pillola waħda, għandha tittiehed biss il-pillola l-aktar reċenti, u l-pazjenta ma għandhiex tieġu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insiet tieġu.

Popolazzjonijiet speċjali

L-anzjani

CE/BZA ma giex studjat f'nisa li għandhom iżjed minn 75 sena. Abbażi tad-dejta disponibbli ma hu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża skont l-età (ara sezzjoni 5.2). L-esperjenza fit-trattament ta' nisa

li għandhom aktar minn 65 sena hija limitata.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' CE/BZA ma gietx evalwata f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. Għalhekk mhuwiex rakkomandat l-użu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CE/BZA ma ġewx evalwati f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. L-użu f'din il-popolazzjoni huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' CE/BZA fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

CE/BZA jista' jittiehed fi kwalunkwe hin tal-gurnata, mingħajr il-htieġa li jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Storja magħrufa, suspettata, jew fil-passat ta' kanċer tas-sider.
- Tumuri malinni li jiddependu fuq l-estrogeni (eż. kanċer endometrijali) magħrufa, fil-passat jew suspettati.
- Fsada ġenitali mhux dijanjostikata.
- Iperplasija endometrijali mhux ikkurata.
- Storja attiva jew fil-passat ta' tromboemboliżmu fil-vini (e. z. trombozi profonda fil-vini, emboliżmu pulmonari u trombozi fil-vini tar-retina).
- Disturbi trombofiliċi magħrufa (eż. nuqqas ta' proteina C, proteina S jew antitrombini, ara sezzjoni 4.4).
- Storja attiva jew fil-passat ta' mard tromboemboliku arterjali (eż. infart mijokardjaku, puplesija).
- Marda akuta tal-fwied jew storja ta' mard tal-fwied sa fejn it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikunu naqsu milli jmorru lura għan-normal.
- CE/BZA ma għandux jittiehed minn nisa li jista' jkollhom it-tfal, jew nisa li qed ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).
- Porfirja.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għat-trattament ta' sintomi ta' wara l-menopawża, CE/BZA għandu jingħata biss għal sintomi li jaffettwaw b'mod hażin il-kwalità tal-ħajja. Fil-każijiet kollha, għandha titwettag analiżi b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji tal-anqas darba fis-sena, u t-trattament għandu jtkompla biss sakemm il-benefiċċju jissupera r-riskju.

Nisa li jieħdu CE/BZA ma għandhomx jieħdu progesteroni, estrogeni addizzjonali jew modulaturi selettivi għar-riċetturi tal-estrogeni (SERMs).

DUAVIVE (CE/BZA) ma ġiex studjat fit-trattament tal-menopawża prematura.

Eżami/insewiment mediku

Qabel ma jinbeda jew jerġa' jinbeda t-trattament b'CE/BZA, għandha tittiehed storja kompluta medika personali u tal-familja. L-eżami fiżiku (inkluż pelviku u tas-sider) għandu jiġi ggwidat minn dan u mill-kontraindikazzjonijiet u l-prekawzjonijiet għall-użu. Matul it-trattament, huma rakkomandati viżiti perjodiċi ta' frekwenza u natura adatti għall-mara individwali. In-nisa għandhom jingħataw parir dwar il-bidliet f' sidirhom li għandhom jirrapportaw lit-tabib jew l-infermier tagħhom (ara "Kancer tas-sider" hawn taħt). L-investigazzjonijiet, inkluż għodod ta' immaġnijiet xierqa, pereżempju, il-mammografija, għandhom jitwettqu skont il-prattici ta' skrinjar aċċettati fil-preżent, u għandhom jiġu mmodifikati skont il-htigijiet kliniċi tal-individwu.

Kundizzjonijiet li jehtiegu superviżjoni

Jekk kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin tkun preżenti, tkun seħhet qabel, u/jew tkun aggravat matul it-tqala jew trattament preċedenti bl-ormoni, il-pazjenta għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Għandu jiġi kkunsidrat li dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jerġgħu jseħħu jew jaggravaw matul it-trattament b'CE/BZA, b' mod partikolari:

- Lejomajoma (fibrojdi tal-uteru) jew endometrijozi
- Fatturi ta' riskju għal disturbu tromboemboliċi (ara hawn taħt)
- Fatturi ta' riskju għal tumuri li jiddependu fuq l-estrogeni, eż. eredità tal-ewwel livell għall-kancer tas-sider
- Pressjoni għolja
- Disturbi tal-fwied (eż. adenoma tal-fwied)
- Dijabete mellitus b' involviment vaskulari jew mingħajrha
- Kolelitijażi
- Emigranja jew uġiġh ta' ras (sever)
- Lupus erythematosus sistemika
- Storja ta' iperplasija endometrijali (ara hawn taħt)
- Epilessija
- Ażma
- Otosklerozi

Raġunijiet għat-twaqqif immedjat tat-terapija

It-terapija għandha titwaqqaf fil-każ li tiġi skoperta kontraindikazzjoni (eż. tromboembolizmu fil-vini, puplesija, u tqala) u fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- Suffeġra jew deterjorament fil-funzjoni tal-fwied
- Żieda sinifikanti fil-pressjoni tad-demem
- Bidu ta' uġiġh ta' ras tat-tip bħall-emigranja

Iperplasija u karċinoma endometrijali

F'nisa li għandhom utru intatt, ir-riskju ta' iperplasija u karċinoma endometrijali jiżdied meta l-estrogeni jingħataw waħedhom għal perjodi ta' żmien twal. Iż-żieda rappurtata fir-riskju ta' kancer endometrijali fost l-utenti ta' estrogeni biss tvarja minn 2 għal 12-il darba ikbar meta mqabbla ma' dawk li ma jużawhomx, skont it-tul tat-trattament u d-doża tal-estrogeni. Wara li jitwaqqaf it-trattament, ir-riskju jista' jibqa' għoli għal mill-inqas 10 snin. In-nisa li jiehdu CE/BZA ma għandhomx jiehdu estrogeni addizzjonali għaliex dan jista' jżid ir-riskju ta' iperplasija endometrijali u karċinoma endometrijali.

Iż-żieda ta' bazedoxifene f'CE/BZA tnaqqas ir-riskju ta' iperplasija endometrijali li tista' tkun prekursor ta' karċinoma endometrijali.

Matul it-trattament tista' sseħħ fsada jew fsada ħafifa bejn il-mestrawzjonijiet. Jekk isseħħ fsada jew fsada ħafifa bejn il-mestrawzjonijiet wara ċertu żmien li tkun inbdiet it-terapija, jew jekk din tkompli

wara li t-trattament ikun twaqqaf, ir-raġuni għandha tiġi investigata, u din l-investigazzjoni tista' tinkludi bijopsija endometrijali sabiex jiġu esklużi t-tumuri malinni endometrijali.

Kanċer tas-sider

L-evidenza ġenerali turi zieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider f'nisa li jiehdu HRT ta' estroġenu biss li tiddependi mit-tul tat-teħid tal-HRT.

Il-prova klinika tal-Inizjattiva għas-Saħħa tan-Nisa (WHI) ma sabet l-ebda zieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider f'nisa li kellhom isterektomija li jużaw terapija ta' estroġeni biss.

Studji ta' osservazzjoni rrapportaw l-aktar zieda żgħira fir-riskju li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider fl-utenti tal-estroġenu biss, li hija aktar baxxa minn dik li nstabet f'utenti ta' terapiji kombinati ta' estroġenu u proġestogenu (ara sezzjoni 4.8).

Riżultati minn metaanalizi kbira wrew li wara li jitwaqqaf it-trattament, ir-riskju eċċessiv se jonqos maż-żmien u ż-żmien meħtieġ għar-ritorn fil-linja bażi jiddependi mit-tul ta' użu tal-HRT preċedenti. Meta l-HRT ittiedet għal aktar minn 5 snin, ir-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar.

L-effett ta' CE/BZA fuq ir-riskju ta' kanċer tas-sider mhux magħruf.

Kanċer fl-ovarji

Kanċer tal-ovarji huwa ħafna aktar rari minn kanċer tas-sider.

Evidenza epidemijoloġika minn meta-analizi kbira tissuggerixxi riskju kemmxejn miżjud fin-nisa li jiehdu Terapija ta' Sostituzzjoni tal-Ormoni (Hormone Replacement Therapy - HRT) b'estroġeni biss jew b'estroġeni u proġestaġeni flimkien, li jibda jidher fi żmien 5 snin ta' użu u jitnaqqas maż-żmien wara li jkun twaqqaf.

Xi studji oħrajn, li jinkludu prova WHI, jissuggerixxu li l-użu ta' HRTs flimkien jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju simili jew ma' riskju daqsxejn iżgħar (ara Sezzjoni 4.8)

L-effett ta' CE/BZA fuq ir-riskju ta' kanċer fl-ovarji mhux magħruf.

Tromboemboliżmu fil-vini (VTE)

Fi provi kliniċi li damu sa sentejn f'nisa li għaddew mill-menopawża b'CE/BZA, kienu rrapportati każijiet ta' VTE (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħ każ jew ikun hemm suspett ta' VTE, CE/BZA għandu jitwaqqaf minnufih.

SERMs (inkluż bazedoxifene) u l-estroġeni jżidu b'mod individwali r-riskju ta' VTE (ara sezzjoni 4.8).

It-terapija bl-ormoni hija assoċjata mar-riskju ta' 1.3-3 darbiet li jiżviluppa VTE. L-okkorrenza ta' avveniment bħal dan hija aktar probabbli fl-ewwel sena tal-HRT milli aktar 'il quddiem (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li għandhom stati trombofiliċi magħrufin għandhom riskju miżjud ta' VTE u t-terapija bl-ormoni tista' żżid ma' dan ir-riskju. CE/BZA huwa kontraindikata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Fatturi ta' riskju magħrufin b'mod ġenerali għall-VTE jinkludu l-użu ta' estroġeni, l-etajiet aktar avvanzati, il-kirurgija magħguri, l-immobilizzazzjoni fit-tul, l-obeżità, (BMI > 30 kg/m²), it-tqala/il-perjodu ta' wara t-twelid, il-lupus erythematosus sistemika (SLE), u l-kanċer. Ma hemm l-ebda kunsens dwar ir-rwol possibbli tal-vini varikużi fil-VTE. Bħalma hu l-każ fil-pazjenti kollha wara kirurgija, għandhom jiġu kkunsidrati miżuri profilattici biex tiġi evitata VTE wara l-kirurgija. Jekk wara kirurgija elettiva se jkun hemm immobilizzazzjoni fit-tul, huwa rakkomandat li CE/BZA

jitwaqqaf temporanjament minn 4 sa 6 ġimgħat qabel. It-trattament ma għandux jerga' jinbeda qabel ma l-mara tkun kompletament mobilizzata. Barra minn hekk, nisa li jieħdu CE/BZA għandhom jingħataw il-parir li jiċċaqalqu perjodikament matul vjaġġi li jinvolvu immobilizzazzjoni fit-tul.

F'nisa li ma għandhomx storja personali ta' VTE iżda li għandhom qarib tal-ewwel grad bi storja ta' trombozi f'età żgħira, jista' jiġi offrut skrinjar wara konsulenza b'attenzjoni rigward il-limitazzjonijiet tiegħu (huwa biss proporzjon ta' difetti trombofilici li jista' jiġi identifikat bl-iskrinjar). Jekk jiġi identifikat difett trombofiliku li jissegrega mat-trombozi f'membri tal-familja jew jekk id-difett huwa "sever" (eż. nuqqas ta' antitrombini, proteina S, jew proteina C jew kombinazzjoni ta' difetti), it-terapija bl-ormoni hija kontraindikata.

In-nisa li diġà jkunu qed jirċievu trattament ta' antikoagulanti kroniku jeħtieġu kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji u r-riskji tal-użu tat-terapija bl-ormoni.

Jekk tiżviluppa VTE wara l-bidu tat-terapija, jew ikun hemm suspett ta' tagħha, CE/BZA għandu jitwaqqaf minnufih. In-nisa għandhom jiġu avżati jagħmlu kuntatt mat-tabib ta' tagħhom minnufih jekk jinnotaw sintomu tromboemboliku potenzjali (eż. nefha bl-uġiġħ ta' riġel, uġiġħ f'daqqa fis-sider, dispneja).

Mard tal-arterji koronarji (CAD)

Ma hemm l-ebda evidenza mill-provi kliniċi kkontrollati aleatorji ta' protezzjoni kontra l-infarct mijokardijaku f'nisa b'CAD eżistenti jew mingħajr, li jirċievu terapija ta' estrogeni biss. Id-dejta kkontrollata b'mod aleatorju ma sabet l-ebda riskju miżjud ta' CAD f'nisa li kellhom isterektomija li użaw terapija ta' estrogeni biss.

Puplesija iskemika

It-terapija bl-estrogeni biss hija assoċjata ma' żieda ta' sa 1.5 darbiet fir-riskju ta' puplesija iskemika. Ir-riskju relatat ma jinbidilx bl-età jew biż-żmien mill-menopawża. Madankollu, minhabba li r-riskju tal-linja bażi ta' puplesija jiddependi ħafna fuq l-età, ir-riskju ġenerali ta' puplesija fin-nisa li jużaw it-terapija tal-ormoni se jiżdied bl-età (ara sezzjoni 4.8).

L-effett ta' CE/BZA fuq ir-riskju ta' puplesija mhux magħruf.

Jekk iseħħ każ jew ikun hemm suspett ta' puplesija, CE/BZA għandu jitwaqqaf minnufih (ara sezzjoni 4.3).

Kundizzjonijiet oħra

- L-estrogeni jistgħu jikkawżaw ritenzjoni tal-fluwidi, u għalhekk pazjenti li għandhom disfunzjoni tal-qalb jew tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta jingħataw trattament b'CE/BZA.
- Pazjenti li għandhom insuffiċjenza tal-kliewi terminali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, għaliex huwa mistenni li l-livell ta' komponenti ta' estrogeni li jiċċirkolaw ta' CE/BZA se jiżdied. L-użu f'din il-popolazzjoni mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- Nisa li jkollhom ipertrigliceridemija eżistenti minn qabel għandhom jiġu segwiti mill-qrib matul it-trattament bl-estrogeni, għaliex f'din il-kundizzjoni, ġew irrapportati każijiet rari ta' żidiet sinifikanti fit-trigliceridi tal-plażma li jwasslu għal pankreatite b'terapija tal-estrogeni. CE/BZA ma ġiex studjat f'nisa b'livelli ta' trigliceridi tal-linja bażi > 300 mg/dL (> 3.4 mmol/L). Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, CE/BZA kien assoċjat ma' żieda mil-linja bażi fil-koncentrazzjoni ta' trigliceridi tas-serum ta' madwar 16 % fix-xahar 12 u 20 % fix-xahar 24. Monitoraġġ annwali tal-livelli ta' trigliceridi tas-serum għandu għalhekk jiġi kkunsidrat.
- CE/BZA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2) jew storja ta' suffejra kolestatika. L-estrogeni jistgħu ma jiġux

metabolizzati sew f' nisa b' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied. Għal nisa li għandhom storja ta' suffeġra kolestatika assoċjata mal-użu fil-passat ta' estrogeni jew mat-tqala, għandu jkun hemm kawtela, u fil-każ ta' rikorrenza, CE/BZA għandu jitwaqqaf.

- F' nisa li għaddew mill-menopawża li rċevew l-estrogeni, kienet irrapportata żieda ta' 2 għal 4 darbiet fir-riskju ta' mard tal-bużżeġa tal-marrara. Dan il-mard kien jehtieg kirurgija (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti trattati b' CE/BZA għandhom jiġu mmonitorjati b' attenzjoni għal sinjali ta' żvilupp ta' mard tal-bużżeġa tal-marrara.
- L-estrogeni jżidu l-globulina li torbot mat-tirojde (TBG), li jwassal għal żieda fl-ormoni tat-tirojde totali li jiċċirkolaw, kif imkejjel mill-jodju marbut mal-proteini (PBI), il-livelli ta' T4 (bil-kolonna jew b' assaġġ radjuimmunoloġiku) jew il-livelli ta' T3 (b' assaġġ radjuimmunoloġiku). Il-konsum ta' reżina T3 jonqos, li jirrifletti ż-żieda fit-TBG. Il-koncentrazzjonijiet ta' T4 ħielsa u T3 ħielsa jibqgħu l-istess. Proteini oħrajn li jorbtu jistgħu jkunu għoljin fis-serum, jiġifieri l-globulina li torbot mal-kortikojde (CBG), il-globulina li torbot mal-ormoni sesswali (SHBG) li jwassal għal żieda fil-kortikosteroidi u l-isteroidi sesswali li jiċċirkolaw, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet ta' ormoni ħielsa jew bijoloġikament attivi jibqgħu l-istess. Proteini oħra tal-plażma jistgħu jiżiedu (angiotensinogen/renin substrate, alpha-1 antitrypsin, ceruloplasmin).

L-użu tat-terapija tal-estrogeni ma jtejjibx il-funzjoni konokkittiva. Hemm xi evidenza ta' riskju miżjud ta' dimenzja probabbli f' nisa li jibdeu jużaw terapija kontinwa ta' estrogeni biss wara l-età ta' 65 sena.

L-effett ta' CE/BZA fuq ir-riskju ta' dimenzja mhux magħruf.

Kontenut tal-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih il-lattożju, is-sukrożju, il-glukożju (f' polydextrose u maltitol likwidu) u sorbitol (f' polydextrose).

Lattożju, sukrożju u glukożju

Pazjenti li għandhom mard ereditarju rari ta' intolleranza għal galattożju, id-defiċjenza totali ta' lactase, intolleranza għall-fruttożju, assorbiment hażin ta' glukożju-galattożju jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih is-sorbitol li jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali amministrati b' mod konkomitanti. Għandu jitqies l-effett addittiv tas-sorsi kollha ta' sorbitol mis-sorsi djetetiċi u mill-prodotti mediċinali amministrati b' mod konkomitanti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ir-riżultati minn studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra mwettaq b' CE/BZA u minn studji ta' interazzjoni b' monoterapija b' CE jew bazedoxifene huma mogħtija fil-qosor hawn taħt.

Estrogeni konjugati

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li l-estrogeni huma parzjalment metabolizzati minn enzimi taċ-cytochrome P450, inkluż CYP3A4. Madankollu, fi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra, għoti ripetut ta' 200 mg ta' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, kellu impatt minimu fuq il-farmakokinetika ta' CE (kif imkejjel minn estrone u equilin) u bazedoxifene meta jinghata flimkien ma' doża waħda ta' CE 0.45 mg/BZA 20 mg.

Il-metabolizmu tal-estrogeni jista' jiżied bl-użu konkomitanti ta' sustanzi magħrufa li jinduċu enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, bħall-antikonsulsanti (eż. phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) u l-antiinfettivi (eż., rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz). Ritonavir u nelfinavir, għalkemm

magħrufin bħala inibituri qawwija, għall-kuntrarju juru karatteristiċi ta' induzzjoni meta jintużaw b'mod konkomitanti ma' ormoni sterojdi. Preparazzjonijiet erbali li fihom is-St John's wort (*Hypericum perforatum*) jistgħu jinduċu l-metabolizmu tal-estrogeni. Klinikament, zieda fil-metabolizmu tal-estrogeni tista' twassal għal tnaqqis fl-effett u bidliet fil-profil ta' fsada mill-utru.

Bazedoxifene

Il-metabolizmu ta' bazedoxifene jista' jżied bl-użu konkomitanti ta' sustanzi magħrufa li jinduċu l-uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT), bħal rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, u phenytoin, li jista' potenzjalment iwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet sistemici ta' bazedoxifene. Tnaqqis fl-esponiment għal bazedoxifene jista' jkun assoċjat ma' riskju miżjud ta' iperplasja endometrijali (ara sezzjoni 4.4).

Bazedoxifene jgħaddi minn ftit li xejn jew minn ebda metabolizmu medjat minn cytochrome P450 (CYP). Bazedoxifene ma jinduċix jew ma jinibixxix l-attivitajiet ta' isoenżimi ta' CYP prinċipali, u huwa improbabli li jinteragġixxi ma' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin permezz tal-metabolizmu medjat minn CYP.

Ma hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn bazedoxifene u l-prodotti mediċinali li ġejjin: ibuprofen, atorvastatin u azithromycin jew antiaċidi li fihom l-aluminju u l-magnesium hydroxide.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

CE/BZA huwa għall-użu biss f'nisa li għaddew mill-menopawża, u huwa kontra-indikat f'nisa li huma jew li jistgħu jsiru tqal (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx dejta dwar l-użu ta' CE/BZA f'nisa tqal. Jekk il-pazjenta ssir tqala matul it-ttrattament b'CE/BZA, dan għandu jitwaqqaf minnufih.

Ir-riżultati tal-maġġoranza tal-istudji epidemjoloġiċi li saru sal-lum li huma rilevanti għall-esponiment involontarju tal-fetu għall-estrogeni ma jindikaw l-ebda effetti teratoġeniċi jew fetotossiċi.

Fi studji li saru fuq il-fniek, bazedoxifene waħdu wera tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Treddigh

CE/BZA hu kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk bazedoxifene jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ammonti traċċabbli ta' estrogeni ġew identifikati fil-ħalib ta' ommijiet li rċevew CE. L-għoti ta' estrogeni lil ommijiet li jreddghu ntwera li jnaqqas il-kwantità u l-kwalità tal-ħalib.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju fuq animali sabiex jevalwa l-effetti fuq ir-riproduzzjoni bil-kombinazzjoni ta' CE/BZA.

Studji fil-firien b'bazedoxifene wrew effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

CE/BZA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'bazedoxifene, in-nghas ġie rrapportat bħala reazzjoni avversa, u l-pazjenti għandhom jiġu avzati dwar l-effett potenzjali fuq il-hila biex issuq u jhaddmu magni.

F'pazjenti li rċewew monoterapija b'bazodoxifene kien hemm rapporti wara t-tqeghid fis-suq ta' sintomi viżwali bhal disturbi fl-akutezza tal-vista jew vista mċajpra. Jekk isehħu sintomi bhal dawn, il-pazjenti għandhom jevitaw is-sewqan jew l-użu ta' magni li jeħtieġu perċezzjoni viżwali preċiża sakemm jiġu risolti s-sintomi, jew sakemm jirċievu parir mediku li huwa sikur li jagħmlu dan.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iżjed reazzjoni avversa komuni li giet irrapportata kienet uġiġh addominali, li seħh f'aktar minn 10 % tal-pazjenti fil-provi kliniċi.

Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini serji jistgħu jsehħu rarament (anqas minn każ wiehed kull 1 000 pazjent).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella hawn taht telenka r-reazzjonijiet avversi osservati b'CE/BZA (n = 3 168) fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo. Ir-reazzjonijiet avversi kienu kkattegorizzati bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1 000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10 000$ sa $< 1/1 000$).

Sistema tal- klassifika tal- organi	Frekwenza ta' okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi			
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Kandidjaži vulvovagiċinali		
Disturbi vaskulari				Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (inkluż emboliżmu pulmonari, tromboži fil-vini tar-retina, tromboži profonda fil-vini u tromboflebite)
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġh addominali	Stitikezza; dijarea; dardir		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Koleċistite	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Spažmi fil-muskoli		
Investigazzjonijiet		Żieda fit-trigliceridi tad-demmm		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Riskju ta' kanċer tas-sider

Ir-riskju ta' kanċer tas-sider assoċjat mal-użu ta' estrogeni biss huwa rappreżentat f'diversi studji. Ir-riskju miżjud għall-utenti ta' terapija ta' estrogeni biss huwa aktar baxx minn dak fl-utenti ta' terapiji kombinati ta' estrogeni u progesterogeni. Il-livell ta' riskju jiddependi mit-tul tal-użu (ara sezzjoni 4.4). Stimuli tar-riskju assolut ibbażati fuq ir-riżultati tal-ikbar prova klinika kontrollata bi placebo aleatorja (l-istudju WHI) u l-ikbar metaanalizi ta' studji epidemjoloġiċi prospettivi huma ppreżentati.

L-istudju bl-Estroġenu biss (ET) US WHI – riskju miżjud ta’ kanċer tas-sider wara 5 snin ta’ użu

Firxa ta’ etajiet (snin)	Inċidenza kull 1 000 mara fi studju kontrollat bi placebo fuq 5 snin	Proporzjon ta’ riskju u 95 % CI	Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-ET fuq 5 snin (95 % CI)
CE bl-estroġenu biss			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0)*

*Studju WHI f’nisja mingħajr utru, li ma weriex zieda fir-riskju tal-kanċer tas-sider

L-akbar metaanalizi ta’ studji epidemjoloġiċi prospettivi

Riskju miżjud stmat ta’ kanċer tas-sider wara 5 snin ta’ użu f’nisja b’BMI 27 (kg/m²)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	Inċidenza kull 1 000 utent li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta’ 5 snin* (50-54 sena)	Proporzjon ta’ riskju	Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-HRT wara 5 snin
Estroġenu biss			
50	13.3	1.2	2.7

* Mehud mir-rati ta’ inċidenza tal-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f’nisja b’BMI 27

Nota: Peress li l-inċidenza ta’ sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta’ każijiet addizzjonali ta’ kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b’mod proporzjonali.

Riskju addizzjonali stmat ta’ kanċer tas-sider wara 10 snin ta’ użu f’nisja b’BMI 27 (kg/m²)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 utent li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta’ 10 snin (50-59 sena)*	Proporzjon ta’ riskju	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 10 snin
Estroġenu biss			
50	26.6	1.3	7.1

* Mehud mir-rati ta’ inċidenza tal-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f’nisja b’BMI 27

Nota: Peress li l-inċidenza ta’ sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta’ każijiet addizzjonali ta’ kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b’mod proporzjonali.

Riskju ta’ kanċer endometrijali

Nisja li għaddew mill-menopawża b’utru

Ir-riskju ta’ kanċer endometrijali huwa madwar 5 minn kull 1 000 mara b’utru li ma jużawx l-HRT.

F’nisja b’utru, l-użu ta’ HRT bl-estroġeni biss mhux rakkomandat għaliex dan iżid ir-riskju ta’ kanċer endometrijali (ara sezzjoni 4.4). Skont it-tul tal-użu ta’ estroġeni biss u d-doża ta’ estroġeni, iż-żieda fir-riskju ta’ kanċer endometrijali fl-istudji epidemjoloġiċi varjat minn bejn 5 u 55 każ żejjed dijanjostikati f’kull 1 000 mara bl-etajiet ta’ bejn 50 u 65 sena.

CE/BZA fih bazedoxifene, li jnaqqas ir-riskju ta’ iperplasja endometrijali li tista’ sseħħ bl-użu ta’ estroġeni biss (ara sezzjoni 4.4). L-iperplasja endometrijali tista’ tkun prekursor għal kanċer endometrijali.

Kanċer fl-ovarji

Uta’ HRT estroġenu biss ġie HRT b'estroġenu- progjestoġenu flimkien ġie assoċjat ma’ zieda żgħira fir-riskju li persuna tiġi dijanjostikata bil-kanċer tal-ovarji (ara Sezzjoni 4.4).

Meta-analizi minn 52 studju epidemjoloġiku rrapportat zieda fir-riskju tal-kanċer tal-ovarji fin-nisja li bħalissa qegħdin jużaw l-HRT meta mqabbla ma’ nisja li qatt ma għamlu użu mill-HRT (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56) Għal nisja li għandhom minn 50 sa 54 sena li ilhom jieħdu l-HRT għal 5 snin, dan jirriżulta, f’madwar każ addizzjonali f’kull 2000 utent. F’nisja li għandhom bejn 50 sa 54 sena li mhumiex qegħdin jieħdu HRT, madwar 2 nisja minn kull 2000 sejrjn jiġu dijanjostikati b’kanċer tal-

ovarji fuq perjodu ta' 5 snin.

Riskju ta' tromboembolizmu fil-vini

Fi prova ta' trattament tal-osteoporozzi b'basedoxifene (età medja – 66.5 snin), ir-rata ta' VTE ghal kull 1 000 mara kull sena riproduttiva matul il-perjodu tal-istudju ta' 3 snin kienet ta' 2.86 fil-grupp b'basedoxifene (20 mg) u 1.76 fil-grupp bil-plaċebo u matul il-perjodu ta' studju ta' hames snin kienet ta' 2.34 fil-grupp b'basedoxifene 20 mg u 1.56 fil-grupp bil-plaċebo. Wara 7 snin ir-rata ta' VTE kull 1 000 mara kull sena riproduttiva kienet ta' 2.06 fil-grupp b'basedoxifene 20 mg u 1.36 fil-grupp bil-plaċebo.

L-estrogeni huma magħrufin li jżidu r-riskju ta' VTE (ara sezzjoni 4.4). L-okkorrenza ta' reazzjoni bħal din hija aktar probabbli fl-ewwel sena ta' trattament. Id-dejta mill-ikbar prova aleatorja hija mogħtija fil-qosor hawn taħt:

Il-parti tal-istudju WHI bl-estrogeni biss - riskju miżjud ta' VTE fuq 5 snin ta' użu

Firxa ta' etajiet (snin)	Incidenza kull 1 000 mara fi studju kontrollat bi plaċebo fuq 5 snin	Proporzjon ta' riskju u 95 % CI	Każijiet żejda kull 1 000 utent tal-ET
Estrogeni orali biss*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)

*studju f'nisa mingħajr utru

Riskju ta' puplesija iskemika

L-użu ta' terapija bl-estrogeni biss huwa assoċjat ma' zieda ta' sa 1.5 darbiet fir-riskju relattiv ta' puplesija iskemika. Dan ir-riskju relattiv ma jiddependix fuq l-età jew it-tul tal-użu, iżda minhabba li r-riskju tal-linja bażi jiddependi hafna fuq l-età, ir-riskju totali ta' puplesija fin-nisa li jużaw it-terapija bl-estrogeni se jżieded bl-età (ara sezzjoni 4.4). Ir-riskju miżjud ta' puplesija iskemika fuq hames snin ta' użu kien ivvalutat fl-ikbar prova aleatorja f'nisa mingħajr utru (WHI) mill-etajiet ta' 50-59 sena.

Studji WHI kkombinati – Riskju miżjud ta' puplesija iskemika* fuq 5 snin ta' użu

Firxa ta' etajiet (snin)	Incidenza kull 1 000 mara fi studju kontrollat bi plaċebo fuq 5 snin	Proporzjon ta' riskju u 95 % CI	Każijiet żejda kull 1 000 utent tal-HRT fuq 5 snin
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

*ma saret l-ebda differenzazzjoni bejn puplesija iskemika u dik emorragika

Reazzjonijiet avversi rrapportati b'monoterapija b'CE u/jew basedoxifene

Ir-reazzjonijiet avversi kienu kkategorizzati bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$) jew mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu osservati b'monoterapija b'CE.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza ta' okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi			
	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Vaġinite		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Potenzjal ta' tkabbir ta' meningjomi beninni; mard tas-sider fibroċistiku	Tkabbir tal-emangjomi tal-fwied

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza ta' okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi			
	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva	Angjoedema; reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi; urtikarja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Intolleranza għall-glukożju	Aggravament tal-porfirja; ipokalċemja (f'pazjenti b'mard li jista' jagħmilhom predispoti għal ipokalċemja severa)
Disturbi psikjatriċi		Dimenzja; dipressjoni; bidliet fil-burdata; bidliet fil-libido	Irritabilità	
Disturbi fis-sistema nervuża		Emigranja; uġiġħ ta' ras; sturdament; tħossok nervuż	Aggravament tal-epilessija	Aggravament tal-korea
Disturbi fl-għajnejn		Intolleranza għall-lentijiet tal-kuntatt		
Disturbi fil-qalb			Infart mijokardijaku	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Aggravament tal-ażma	
Disturbi gastro-intestinali		Dardir	Pankreatite; kolite iskemika; rimettar	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja	Xaġġar eċċessiv; raxx; prurite; kloasma		Eritema multiforme; eritema nodosum
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja; buġġawwieġ fir-riglejn			
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Uġiġħ, sensittività, tkabbir u tnixxija mis-sider; lewkorrea	Tibdil fl-ectropion u s-sekrezzjoni ċervikali	Uġiġħ pelviku	
Investigazzjonijiet	Bidliet fil-piż (żieda jew tnaqqis)			Żidiet fil-pressjoni tad-dem

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu osservati b' monoterapija b' bazedoxifene

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza ta' okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi			
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghrufa
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		
Disturbi fis-sistema nervuża		Nghas		
Disturbi fl-għajnejn			Trombozi fil-vini tar-retina	Tnaqqis fl-akutezza fil-vista, vista mċajpra, fotopsja, difetti fil-kamp viżiv, vista batuta, għajnejn xotti, edema fil-kappell tal-għajnejn, blefarospazmu, uġiġh fl-għajnejn u nefha fl-għajnejn
Disturbi fil-qalb				Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	Fwawar		Trombozi profonda fil-vini, tromboflebite superfiċjali	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonari	
Disturbi gastro-intestinali		Nixfa fil-ħalq		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Urtikarja, raxx, prurite		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Spazmi fil-muskoli (inkluż bugħawwie ġ fir-riġlejn)			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edema periferali			
Investigazzjonijiet		Żieda fit-trigliceridi tad-dem, żieda fl-alanine aminotransferase; żieda fl-aspartate aminotransferase		

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku. Fil-każ ta' doża eċċessiva huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u għandu jingħata trattament xieraq għas-sintomi minnufih.

Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' prodotti mediċinali li fihom l-estrogeni fl-adulti u t-tfal jistgħu jinkludu dardir, rimettar, sensitività fis-sider, sturdament, ugiġġ addominali, hedla/għeja, fin-nisa tista' sseħħ fsada bejn il-mestrwazzjonijiet.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni tas-sess u modulatori tas-sistema ġenitali u, estrogeni, kombinazzjonijiet ma' mediċini oħra; Kodiċi ATC: G03CC07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CE/BZA jiffirma pari ta' CE mal-modulatur selettiv għar-riċetturi tal-estrogeni (SERM), BZA, li hu definit bħala kumpless ta' estrogeni selettivi għat-tessuti (TSEC). Is-sustanzi attivi ta' CE huma primarjament l-esteri tas-sulfat ta' estrone, sulfati tal-equilin u $17\alpha/\beta$ -estradiol. Dawn jagħmlu tajjeb għat-telf tal-produzzjoni tal-estrogeni f'nisa li jkunu qegħdin fil-menopawża, u jtaffu s-sintomi tal-menopawża. Billi l-estrogeni jippromwovu t-tkabbir tal-endometriju, estrogeni mhux opposti jżidu r-riskju ta' iperplasja endometrijali u kanċer. Iż-żieda ta' bazedoxifene, li jaġixxi bħala antagonist tar-riċetturi tal-estrogeni fl-utru, inaqqas bil-kbir ir-riskju indott mill-estrogeni ta' iperplasja endometrijali f'nisa li ma kellhomx isterektomija.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà ta' CE/BZA ġiet evalwata f'4 868 mara li għaddiet mill-menopawża li pparteċipaw f'fames provi tal-fażi 3. Fost dawn, 1 585 mara kienu ttrattati b'CE 0.45 mg/BZA 20 mg u 1 241 irċevew placebo. L-esponiment fit-tul għal CE/BZA sa sentejn wara kien evalwat; 3 322 mara kienu esposti għal CE/BZA għal tal-anqas sena, u 1 999 mara kienu esposti għal sentejn.

Solliev tas-sintomi ta' nuqqas ta' estrogeni u andamenti tal-fsada

Is-solliev tas-sintomi tal-menopawża nkiseb matul l-ewwel ftit ġimgħat ta' trattament. Fi studju li dam 12-il ġimgħa, CE 0.45 mg/BZA 20 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru u s-severità ta' fwawar meta mqabbla ma' placebo f'ġimgħat 4 u 12.

Fi studju, l-amenorrea ġie rrapportat f'97% tan-nisa li rċievew CE 0.45 mg/BZA 20 mg matul xhur 10 sa 12. Fsada u/jew fsada ħafifa rregolari kienu rrapportati fil-grupp ta' CE 0.45 mg/BZA 20 mg minn 7% tan-nisa matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament, u minn 3% tan-nisa matul xhur 10 sa 12

Fi studju ieħor, l-amenorrea ġie rrapportat f'96% tan-nisa li rċievew CE 0.45 mg/BZA 20 mg matul xhur 10 sa 12. Fsada u/jew fsada ħafifa rregolari kienu rrapportati fil-grupp ta' CE 0.45 mg/BZA 20 mg minn 8% tan-nisa matul l-ewwel 3 xhur, u minn 4% tan-nisa matul xhur 10 sa 12

Densità tas-sider

CE 0.45 mg/BZA 20 mg wera bidliet simili fid-densità tas-sider mammografika meta mqabbla ma' placebo fuq perjodu ta' sena ta' trattament.

L-effetti fuq id-densità tal-minerali tal-ghadam (BMD)

Fi studju li dam sena, CE 0.45 mg/BZA 20 mg wera differenza sinifikanti mil-linja bazi fil-BMD tas-sinistra lumbari (+1.52%) f'xahar 12 meta mqabbla ma' placebo. Din il-bidla fil-BMD kienet simili ghal dak li ntwerha b'basedoxifene 20 mg wahdu (+1.35%) u inqas minn dak li kien osservat b'CE 0.45 mg/medroxyprogesterone 1.5 mg (+2.58%) fl-istess studju.

L-anzjani

Min-numru totali ta' nisa fil-provi klinici tal-fazi 3 li rcewew CE/BZA 20 mg, 2.4.% (n=77) kienu fl-età ta' ≥ 65 sena. L-ebda differenza totali fis-sigurtà jew fl-effikaċja ma kienet osservata bejn nisa fl-età ta' >65 sena u nisa iżgħar, iżda ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' sensitività ikbar ta' ċerti individwi ta' età ikbar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'CE/BZA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-"trattament ta' sintomi ta' nuqqas ta' estrogeni f'nisa li għaddew mill-menopawża" (ara sezzjoni 4.2 għall-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakodinamiku

L-istudji farmakokinetiċi għal CE/BZA twettqu f'nisa b'saħħithom li għaddew mill-menopawża li bdew il-menopawża b'mod naturali jew li kellhom ooforektomija bilaterali.

Wara diversi dozi ta' CE 0.45 mg/BZA 20 mg, il-medja tal-parametri farmakokinetiċi fi stat fess għal CE u basedoxifene (il-linja bazi aġġustata għall-estrone totali) hija mogħtija fil-qosor hawn taħt.

Medja \pm SD tal-Parametri Farmakokinetiċi fi Stat Fess (n=24)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (siegħa)	AUC _{ss} (ng·siegħa/mL)
Basedoxifene	6.9 \pm 3.9	2.5 \pm 2.1	71 \pm 34
Estrone totali aġġustat għal-linja bazi	2.6 \pm 0.8	6.5 \pm 1.6	35 \pm 12

Assorbiment

Wara doża unika ta' CE/BZA, basedoxifene u l-estrone totali aġġustat għal-linja bazi kienu assorbiti b' t_{max} ta' madwar sagħtejn u 8.5 siegħat, rispettivament. Meta ngħataw dozi uniċi ta' CE 0.625 mg/BZA 20 mg flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam, is- C_{max} ta' basedoxifene ma kienu affettwat, iżda ż-Żona taħt il-Kurva (Area Under Curve - AUC) żdiedet b'madwar 25 %. L-ikel kellu ftit jew ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' CE.

CE/BZA jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Wara li ngħata BZA wahdu, kienet osservata zieda lineari fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma għal dozi uniċi minn 0.5 mg għal sa 120 mg u dozi multipli ta' kuljum minn 1 mg sa 80 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' BZA hija ta' madwar 6 %.

CE jinhallu fl-ilma u jiġu assorbiti sew mis-sistema gastrointestinali wara r-rilaxx mill-formulazzjoni tal-prodott medicinali. Il-proporzjonalità tad-doża ta' estrogeni giet iwwalutata f'zewg studji ta' CE. Żidiet proporzjonali għad-doża kemm f'AUC kif ukoll C_{max} kienu osservati tul il-firxa tad-dozi minn 0.3 mg sa 0.625 mg ta' CE għal equilin totali (konjugat kif ukoll mhux konjugat), estrone totali aġġustat għal-linja bazi u estrone mhux konjugat aġġustat għal-linja bazi.

Distribuzzjoni

Id-distribuzzjoni ta' CE u basedoxifene wara l-ghoti ta' CE/BZA ma gietx studjata.

Wara l-amministrazzjoni fil-vina ta' doża ta' 3 mg ta' BZA waħdu, il-volum ta' distribuzzjoni huwa 14.7 ± 3.9 l/kg. BZA jorbot hafna (98 % - 99 %) mal-proteini tal-plażma *in vitro*, iżda ma jorbotx mal-glubolin li jorbot mal-ormoni sesswali (SHBG).

Id-distribuzzjoni ta' estrogeni eżoġeni hija simili għal dik tal-estrogeni endoġeni. L-estrogeni huma distribwiti sew fil-gisem u ġeneralment jinsabu f'koncentrazzjonijiet oġhla fl-organi fil-mira tal-ormoni sesswali. L-estrogeni jiċċirkolaw fid-demm l-aktar marbuta mal-SHBG u l-albumina.

Bijotrasformazzjoni

Id-dispożizzjoni metabolika ta' CE u BZA wara l-ġhotti ta' CE/BZA, ma ġietx studjata.

L-estrogeni li jiċċirkolaw jeżistu f'ekwilibriju dinamiku ta' interkonverżjonijiet metabolici. 17β -estradiol huwa kkonvertit b'mod reversibbli għal estrone, u t-tnejn jistgħu jiġu kkonvertiti għal estriol, li huwa l-metabolit prinċipali tal-awrina. F'nisa li għaddew mill-menopawża, proporzjon sinifikanti tal-estrogeni li jiċċirkolaw jeżistu bħala konjugati tas-sulfat, b'mod speċjali s-sulfat tal-estrone, li jservi bħala riżerva li tiċċirkola għall-formazzjoni ta' iżjed estrogeni attivi.

Id-dispożizzjoni metabolika ta' bazedoxifene f'nisa li għaddew mill-menopawża ġiet iddeterminata wara l-ġhotti orali ta' 20 mg ta' BZA radjutikkettat. BZA huwa metabolizzat b'mod estensiv fin-nisa. Il-glukuronidazzjoni huwa l-passaġġ metaboliku prinċipali. Ftit li xejn jew l-ebda metabolizmu medjat minn cytochrome P450 ma huwa evidenti. Bazedoxifene-5-glucuronide huwa l-metabolit prinċipali li jiċċirkola. Il-koncentrazzjonijiet ta' dan il-glucuronide huma madwar 10 darbiet oġhla minn dawk ta' BZA mhux mibdul fil-plażma.

Eliminazzjoni

Wara doża unika ta' CE/BZA, l-estrone totali aġġustat għal-linja bażi (li jirrappreżenta CE) huwa eliminat b'half-life ta' madwar 17-il siegħa. BZA huwa eliminat b'half-life ta' madwar 30 siegħa. Il-koncentrazzjonijiet fi stat fiss jinkisbu sat-tieni ġimgha ta' amministrazzjoni ta' darba kuljum.

Il-komponenti ta' CE, 17β -estradiol, estrone, u estriol joħorġu mal-awrina, flimkien mal-konjugati tal-glucuronide u s-sulfat.

L-eliminazzjoni ta' BZA hija 0.4 ± 0.1 L/siegħa/kg bbażata fuq l-amministrazzjoni ġol-vini. Il-passaġġ prinċipali tal-eskrezzjoni ta' BZA radjutikkettat huwa fl-ippurgar, u anqas minn 1 % tad-doża jiġi eliminat fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

L-anzjani

Il-farmakokinetika ta' CE/BZA ma ġietx evalwata f'nisa li għandhom iżjed minn 75 sena.

Il-farmakokinetika ta' doża unika ta' 20 mg ta' BZA ġiet evalwata fi studju f'26 mara b'saħħitha li għaddiet mill-menopawża. Bħala medja, meta mqabbla ma' nisa tal-età ta' 51 sa 64 sena (n=8), in-nisa tal-età ta' 65 sa 74 sena (n=8) urew żieda ta' 1.5 darbiet fl-AUC, u n-nisa ta' >75 sena (n=8) urew żieda ta' 2.6 darbiet fl-AUC. Din iż-żieda hija probabbilment l-aktar attribwibbli għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied relatati mal-età.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' CE/BZA ma ġietx evalwata f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. Dejta klinika limitata (n=5) għal monoterapija bil-bazedoxifene hija disponibbli f'individwi b'indebolimenti moderat tal-kliewi (eliminazzjoni ta' kreatinina ta' < 50 ml/min). Doża unika ta' 20 mg ta' BZA ngħatat lil dawn l-individwi. Ammonti negligibbli (<1%) ta' BZA kienu eliminati fl-awrina. L-indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi wera ftit li xejn jew l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' bazedoxifene.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' CE/BZA ma gietx evalwata f'nisa li għandhom indeboliment tal-fwied.

Id-dispożizzjoni ta' doża unika ta' 20 mg ta' bazedoxifene kienet mqabbla f'nisa b'indeboliment tal-fwied (Klassi Child-Pugh A [n=6], B [n=6], u C [n=6]) u individwi b'funzjoni normali tal-fwied (n=18) Bħala medja, in-nisa b'indeboliment tal-fwied urew zieda ta' 4.3 darbiet fl-AUC meta mqabbla mal-indiviwi ta' paragun. Is-sigurtà u l-effikaċja ma gewx evalwati iżjed f'nisa b'insuffiċjenza tal-fwied. L-użu ta' CE/BZA f'din il-popolazzjoni huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)

Fi studju farmakokinetiku (n=24), il-BMI deher li għandu impatt żgħir fuq l-esponiment sistemiku għal CE u BZA.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġenicità, il-mutaġenicità u l-indeboliment tal-fertilità b'CE/BZA. It-tagħrif li ġej huwa bbażat fuq is-sejbiet fl-istudji b'bazedoxifene.

Fi studji ta' 6 xhur dwar il-karċinoġenicità fi ġrieden transġenici, kien hemm inċidenza miżjuda ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji fi ġrieden nisa li rċewew 150 jew 500 mg/kg/jum. L-esponiment sistemiku (AUC) għal bazedoxifene f'dawn il-gruppi kien 35 u 69 darba dak f'nisa li għaddew mill-menopawża li rċewew 20 mg/jum għal 14-il jum.

Fi studju dwar il-karċinoġenicità ta' sentejn fil-firien, kienet osservata inċidenza miżjuda ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji f'firien nisa f'konċentrazzjonijiet djetetiċi ta' 0.03 % u 0.1 %. L-esponiment sistemiku (AUC) għal bazedoxifene f'dawn il-gruppi kien 2.6 u 6.6 darbiet dak ossevat f'nisa li għaddew mill-menopawża li rċewew 20 mg/jum għal 14-il jum.

L-osservazzjoni ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji fi ġrieden u firien nisa li rċewew bazedoxifene huwa effett tal-klassi tas-SERMS relatat mal-farmakoloġija tiegħu f'animali gerriema meta jiġu ttrattati matul il-ħajja riproduttiva tagħhom, meta l-ovarji tagħhom ikunu qed jiffunzjonaw u jirrispondu għal stimolazzjoni ormonali.

Bazedoxifene qanqal nefropatiji speċifiċi għall-far raġel (nefrokalċinozi kortikomedullari u zieda fin-nefropatija progressiva kronika spontanja) u adenomi u karċinomi assoċjati fi proporzjonijiet ta' esponiment ta' 0.05 sa 4 darbiet, u proporzjonijiet tad-doża, ibbażati fuq l-erja tal-wiċċ (mg/m^2), ta' madwar 0.6 sa 22 darba d-doża klinika ta' 20 mg. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati speċifiċi għall-far u preżumibbilment mhux rilevanti fil-bnedmin. Ġew osservati karċinomi fiċ-ċelluli tal-kliwi fi studju dwar l-effikaċja tal-għadam ta' 18-il xahar f'xadini cynomolgus anzjani li tneħħewhom l-ovarji fi proporzjonijiet ta' esponiment ta' 0.05 sa 16.3 darbiet, u proporzjonijiet tad-doża, ibbażati fuq l-erja tal-wiċċ (mg/m^2) ta' madwar 0.2 sa 24 darba d-doża klinika ta' 20 mg. Dawn it-tumuri huma magħrufa li jseħħu fi primati mhux umani anzjani u ġew meqjusa bħala spontanji fix-xadini anzjani u irrilevanti għall-bnedmin.

BZA ma kienx ġenotossiku jew mutaġeniku fi grupp ta' testjiet speċifiċi, inkluż assaġġ ta' mutazzjoni reversibbli batteriku *in vitro*, assaġġ ta' mutazzjoni 'l quddiem taċ-ċelluli tal-mammali *in vitro* fil-locus tat-thymidine kinase (TK+/-) fiċ-ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden L5178Y, assaġġ ta' aberrazzjoni tal-kromosomi *in vitro* fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ćiniz (CHO), u assaġġ tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Ma twettqux studji dwar it-tossiċità riproduttiva u l-indeboliment tal-fertilità b'CE/BZA. It-tagħrif li ġej huwa bbażat fuq is-sejbiet fl-istudji b'BZA.

Fi studji fuq il-fniek b'BZA, kien hemm abort u inċidenza miżjuda ta' anomaliji tal-qalb (difett septali ventrikulari) u tas-sistema skeletali (dewmien fl-ossifikazzjoni, għadam deformat jew allinjat ħażin, l-aktar tas-sinsla u l-kranju) fil-feti f'doži tossiċi għall-omm ta' $\geq 0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jum}$ (1.5 darbiet l-esponiment tal-bniedem). It-ttrattament ta' firien b'BZA f'doži tossiċi għall-omm ta' $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jum}$ (\geq

0.4 darbjet id-doża tal-bniedem abbażi tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem) irriżulta f'numru mnaqqas ta' feti hajjin u/jew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-feti. Ma kienu osservati l-ebda anomaliji fl-iżvilupp tal-feti.

Firien nisa ngħataw doži ta' kuljum ta' 0.3 sa 30 mg/kg (0.15 sa 14.6 darbjet id-doża tal-bniedem abbażi tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem, mg /m² [doża ta' 20 mg/kg fil-bnedmin hija 12.3 mg/m²]) qabel u matul it-tgħammir ma' rġiel mhux ittrattati. Iċ-ċikli estruwi u l-fertilità kienu affettwati hażin fil-gruppi kollha ta' nisa ttrattati b'bazedoxifene.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola tal-estroġeni konjugati

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Powdered cellulose
Hypromellose 2208 (100,000 mPa•s) (E464)
Magnesium stearate
Calcium phosphate

Kisja tar-rita inerta

Sucrose
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromellose 2910 (15 mPa•s) (E464)
Macrogol (400)

Kisja attiva ta' bazedoxifene

Sucrose
Hypromellose 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sucrose monopalmitate
Ascorbic acid

Kisja tal-kulur

Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (400)
Red Iron oxide (E172)

Kisja ċara

Hydroxyethylcellulose
Povidone (E1201)
Polydextrose (E1200) (fih glukożju u sorbitol)
Maltitol liquid
Poloxamer 188

Linka tal-stampar

Black Iron oxide (E172)
Propylene glycol (E1520)

Hypromellose 2910 (6 mPa•s)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara li tiftaħ il-pakkett b'folja, uża fi żmien 60 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti b'folja tal-PVC/Aclar/PVC li fihom 28 pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/960/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Diċembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' Novembru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat
estrogeni konjugati/bazedoxifene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 0.45 mg ta' estrogeni konjugati u bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifen.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose, sucrose, polydextrose u maltitol likwidu. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerġu l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibla' l-pillola shiġa.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li tiftaħ il-pakkett b'folja, uża fi żmien 60 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/960/001 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

DUAVIVE 0.45/20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

PAKKETT B'FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat
estrogeni konjugati/bazedoxifene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 0.45 mg ta' estrogeni konjugati u bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifen.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose, sucrose, polydextrose u maltitol likwidu. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerġu l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibla' l-pillola shiġa.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li tiftaħ il-pakkett b'folja, uża fi żmien 60 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/960/001 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ

L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat
estrogeni konjugati/bazedoxifene

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat estrogeni konjugati/bazedoxifene

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu DUAVIVE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu DUAVIVE
3. Kif għandek tiehu DUAVIVE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen DUAVIVE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu DUAVIVE u għalxiex jintuża

DUAVIVE huwa prodott mediċinali li fih żewġ sustanzi attivi msejha estrogeni konjugati u bazedoxifene. L-estrogeni konjugati huwa prodott mediċinali li jappartjeni għal grupp ta' prodotti mediċinali msejha terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT). Bazedoxifene jappartjeni għal grupp ta' prodotti mediċinali mhux ormonali msejha modulatori selettivi għar-riċetturi tal-estrogeni (SERMs).

DUAVIVE jintuża f'nisa li għaddew mill-menopawża li għad għandhom l-utru tagħhom (guf), li ma kellhomx mestrwazzjoni naturali fl-aħħar 12-il xahar.

DUAVIVE jintuża għal:

Tnaqqis tas-sintomi li jseħħu wara l-menopawża

Matul il-menopawża, l-ammont ta' estrogeni prodott mill-ġisem ta' mara jonqos. Dan jista' jikkawża sintomi bħal fwawar fil-wiċċ, l-għonq u s-sider ("fwawar"). DUAVIVE inaqqas dawn is-sintomi wara l-menopawża. Inti ser tingħata dan il-prodott mediċinali biss jekk is-sintomi tiegħek qed ifixxlu serjament il-ħajja tiegħek ta' kuljum u t-tabib tiegħek jistabbilixxi li tipi oħra ta' HRT mhumiex adatti għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu DUAVIVE

Storja medika u visti regolari

L-użu ta' DUAVIVE fih riskji, li jeħtieġ li jiġu kkunsidrati meta tkun se tiddeċiedi jekk tibdiex teħodha, jew jekk tkomplex teħodha.

M'hemm l-ebda esperjenza fit-trattament ta' nisa b'menopawża prematura (minħabba insuffiċjenza tal-ovarji jew operazzjoni) b'DUAVIVE.

Qabel tibda tieħu din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jistaqsik dwar l-istorja medika tiegħek u tal-familja tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwettaq eżami fiżiku. Dan jista' jinkludi eżami tas-sider u/jew eżami intern, jekk meħtieġ, jew jekk għandek kwalunkwe tħassib speċjali. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe problema medika jew mard.

Meta tibda tieħu din il-mediċina għandek tara lit-tabib tiegħek għal visti regolari (tal-anqas darba fis-sena). Matul dawn il-visti, iddiskuti mat-tabib tiegħek il-benefiċċji u r-riskji jekk tkompli tieħu DUAVIVE. Inti tingħata parir li:

- tmur għal skrinjar regolari tas-sider u smear tests ċervikali, kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.
- tiċċekkja b'mod regolari sidrek għal kwalunkwe tibdil bħal id-dehra ta' hofoz żgħar fil-gilda, bidliet fil-bżiežel jew kwalunkwe boċoċ li tara jew tħoss.

Tihux DUAVIVE

- Jekk inti allergika għall-estrogeni konjugati, bazedoxifene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti għandek jew kellek kanċer tas-sider, jew jekk hemm suspett li għandek dan.
- Jekk inti għandek jew kellek kanċer li huwa sensitiv għall-estrogeni, bħal kanċer tat-tessut li jiksi l-utru (l-endometriju), jew jekk hemm suspett li għandek dan.
- Jekk reċentement kellek fsada vaġinali mingħajr spjegazzjoni.
- Jekk għandek tixħin eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplasja endometrijali) li mhux qed jiġi ttrattat.
- Jekk għandek jew qatt kellek embolu f'vina (trombozi), bħar-riglejn (trombozi profonda fil-vini), il-pulmun (embolizmu pulmonari) jew l-għajnejn (trombozi tal-vina tar-retina).
- Jekk għandek disturb ta' emboli fid-demem (bħal nuqqas ta' proteina C, proteina S jew ta' antitrombini).
- Jekk għandek jew reċentement kellek marda kkawzata minn emboli fl-arterji, bħal attakk tal-qalb, puplesija jew anġina.
- Jekk għandek jew qatt kellek mard tal-fwied u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied tiegħek ma gewx lura għan-normal.
- Jekk inti tqila jew għadek tista' tinqabad tqila jew jekk qed tredda'.
- Jekk għandek problema tad-demem rari bħal porfirja, li tista' tintiret fil-familja.

Jekk m'intix ċert minn kwalunkwe wiehed mill-punti msemmija hawn fuq, **kellem lit-tabib tiegħek** qabel tieħu din il-mediċina. Jekk tfeġġ kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija hawn fuq għall-ewwel darba waqt li qed tieħu din il-mediċina, waqqafha u itlob parir lit-tabib tiegħek minnufih.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina jekk qatt kellek kwalunkwe waħda minn dawn il-problemi li ġejjin, għaliex dawn jistgħu jerggħu jfeġġu jew jiggravaw matul it-trattament b'DUAVIVE. Jekk huwa l-każ, għandek tara lit-tabib tiegħek aktar ta' spiss għal visti:

- fibrojdi fl-utru
- tkabbir tat-tessut li jiksi l-utru fuq barra tal-utru (endometrijozi) jew storja ta' tħaxxin eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplasja endometrijali)
- zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' emboli [ara "Emboli fil-vini (trombozi)"]
- zieda fir-riskju li jkollok kanċer sensitiv għall-estrogeni (bħal li jkollok l-omm, l-oħt jew in-nanna li kellhom kanċer tas-sider)
- pressjoni tad-demem għolja
- disturb tal-fwied, bħal tumur beninn tal-fwied
- dijabete
- ġebel fil-marrara
- emigranja jew uġiġħ ta' ras sever
- marda rari tas-sistema immuni li taffettwa ħafna organi tal-ġisem (lupus erythematosus sistemika, SLE)
- aċċessjonijiet (epilessija)

- aźma
- marda li taffettwa t-tanbur tal-widnejn u s-smigh (otosklerozi)
- livell għoli ta' xaħam fid-demm tiegħek (trigliceridi)
- akkumulazzjoni ta' fluwidi minħabba problemi tal-qalb jew tal-kliewi

Ieqaf milli tieħu DUAVIVE u ara tabib minnufih

Jekk tinnota kwalunkwe kundizzjoni minn dawn li ġejjin:

- kwalunkwe kundizzjoni imsemmija taħt “Tihux DUAVIVE”
- tisfar il-ġilda tiegħek jew jisfar l-abjad ta' għajnejk (suffejra). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' mard tal-fwied
- tiżdied b'mod sinifikanti l-pressjoni tad-demm (is-sintomi jistgħu jkunu uġiħ ta' ras, għeja, sturdament)
- tibda tbatu minn uġiħ ta' rasijiet li jixbhu l-emigranja, li jseħh għall-ewwel darba
- tinqabad tqila
- tinnota sinjali ta' embolu, bħal nefħa bl-uġiħ u ħmura fir-riglejn, uġiħ f'daqqa fis-sider, jew diffikultà biex tieħu n-nifs. Għal aktar informazzjoni, ara “Emboli fil-vini (trombozi)”

DUAVIVE u l-kanċer

Tihxin eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplasja endometrijali) u kanċer tat-tessut li jiksi l-utru (kanċer endometrijali)

Din il-medicina fiha l-estrogeni konjugati u bazedoxifene u tintuza biex tittratta n-nisa li għandhom utru.

Meta tieħu DUAVIVE, tihux estrogeni addizzjonali għaliex dan jista' jżid ir-riskju ta' iperplasija endometrijali.

Jekk ikollok fsada vaginali mhux mistennija, **għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.**

Kanċer tas-sider

L-evidenza turi li jekk tieħu terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT) li jkun fiha estrogeni biss, dan iżid ir-riskju ta' kanċer tas-sider. Ir-riskju addizzjonali jiddependi minn kemm iddum tuza l-HRT. Ir-riskju addizzjonali jsir evidenti fi żmien 3 snin ta' użu. Wara li twaqqaf l-HRT, ir-riskju żejjed se jonqos maż-żmien, iżda r-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar jekk tkun użajt l-HRT għal aktar minn 5 snin.

L-effett ta' DUAVIVE fuq ir-riskju ta' kanċer tas-sider mhux magħruf.

Iċċekkja sidrek regolarment. Ara lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk tinnota kwalunkwe bidla f'sidrek, bħal:

- ħofor żgħar fil-ġilda
- bidliet fil-bżiezel
- kwalunkwe boċoċ li tista' tara jew thoss

Kanċer fl-ovarji

Il-kanċer tal-ovarji huwa rari— aktar rari mill-kanċer tas-sider. L-użu fit-tul ta' HRT b'estrogeni biss ġie assoċjat ma' żieda żgħira fir-riskju ta' kanċer tal-ovarji.

Ir-riskju ta' kanċer tal-ovarji jvarja skont l-età. Perezempju, f'nisa li għandhom minn 50 sa 54 li mhumiex qed jieħdu l-HRT, madwar 2 nisa minn kull 2,000 se jrin jigu dijanjostikati bil-kanċer tal-ovarji fuq perjodu ta' 5 snin. Għal nisa li ilhom jieħdu HRT għal 5 snin, ser ikun hemm madwar 3 każijiet f'kull 2,000 utent (jigifieri sa wieħed addizzjonali). Ikkuntattja lit-tabib jekk ikollok xi mistoqsijiet.

L-effett ta' DUAVIVE fuq ir-riskju tal-kanċer tal-ovarji mhuwiex magħruf.

DUAVIVE u l-qalb jew iċ-ċirkolazzjoni tiegħek

Emboli fil-vini (trombożi)

DUAVIVE jista' jżid ir-riskju ta' emboli.

Monoterapija tal-estrogeni biss u bazedoxifene iżżid ir-riskju ta' emboli fil-vini (imsejha wkoll trombożi profonda fil-vini, jew DVT), b'mod speċjali matul l-ewwel sena li tibda tiegħu dawn il-mediċini.

L-emboli jistgħu jkunu serji, u jekk waħda tivvjaġġa lejn il-pulmun, tista' tikkawża ugiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, kollass jew anki mewt.

Peress li huwa aktar probabbli li jkollok embolu fil-vini meta tikber fl-età u jekk xi waħda milli ġejjin tapplika għalik, informa mill-iktar fis lit-tabib tiegħek:

- jekk ma tistax timxi għal perjodu twil ta' żmien minhabba kirurgija magġuri, korriment jew mard (ara wkoll sezzjoni 3, jekk ikollok bżonn ta' kirurgija)
- jekk għandek ħafna piż żejjed (BMI >30 kg/m²)
- jekk għandek kwalunkwe problema ta' emboli li tehtiegħ trattament fit-tul b'mediċina li tintuża biex tipprevjeni l-emboli
- jekk xi hadd mill-qraba tiegħek qatt kellu emboli fir-rigħel, pulmun jew organu ieħor
- jekk għandek lupus erythematosus sistemika (SLE).
- jekk għandek kanċer.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn il-kundizzjonijiet tapplika għalik, kellek lit-tabib qabel ma tiegħu din il-mediċina.

Mard tal-qalb (attakk tal-qalb)

M'hemm l-ebda evidenza li HRT se tipprevjeni attakk tal-qalb. Dejta kkontrollata li ntgħazlet b'mod każwali ma sabet l-ebda żieda fir-riskju ta' mard tal-arterji koronarji f'nisa li kellhom isterektomija li jkunu jużaw terapija li jkun fiha estrogeni biss.

Puplesija

Ir-riskju li jkollok puplesija hu ta' madwar 1.5 darba oġhla f'dawk li jużaw HRT milli f'dawk li ma jużawx HRT. In-numru ta' każijiet addizzjonali ta' puplesija minhabba l-użu ta' HRT se jiżdied mal-età.

Għal nisa li jkollhom bejn 50 u 59 sena u li ma jkunux qed jieħdu HRT, bħala medja, 8 minn kull 1 000 se jkunu mistennija li jkollhom puplesija fuq perjodu ta' 5 snin. Għal nisa li jkollhom bejn 50 u 59 sena u li jkunu qed jieħdu HRT, se jkun hemm 11-il każ minn kull 1 000 utenta, fuq perjodu ta' 5 snin (jiġifieri, 3 każijiet addizzjonali).

L-effett ta' DUAVIVE fuq ir-riskju ta' puplesija mhuwiex magħruf.

Affarijiet oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' puplesija jinkludu:

- li tikber fl-età
- pressjoni tad-demem għolja
- it-tippjip
- li tixrob wisq alkoħol
- taħbit tal-qalb irregolari

Jekk se tagħmel operazzjoni

Jekk tkun se tgħaddi minn kirurgija, għid lill-kirurgu li qed tiegħu DUAVIVE. Jista' jkollok tieqaf tiegħu DUAVIVE madwar 4 sa 6 ġimgħat qabel l-operazzjoni, sabiex tnaqqas ir-riskju ta' embolu (ara

sezzjoni 2, Emboli fil-vini). Staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek terġa' tibda tiehu din il-mediċina.

F'każ ta' xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

Kundizzjonijiet oħra

Jekk għandek kwalunkwe kundizzjoni minn dawn li ġejjin, it-tabib tiegħek għandu jimmonitorjak:

- problemi fil-kliewi
- livell għoli eżistenti minn qabel ta' xaħam fid-demm (trigliceridi)
- problemi fil-fwied
- aźma
- aċċessjonijiet (epilessija)
- emigranja
- lupus erythematosus sistemika (SLE - marda rari tas-sistema immuni li taffettwa ħafna organi tal-ġisem)
- ritenzjoni ta' fluwidi

It-terapija bl-estrogeni mhux se tipprevjeni kontra t-telf tal-memorja. Hemm ftit evidenza ta' riskju oġġha ta' telf tal-memorja f'nisa li jibdew jużaw terapija bl-estrogeni wara l-età ta' 65. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhijiex għall-użu fit-tfal u l-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u DUAVIVE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħda tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' DUAVIVE. Dan jista' jwassal għal fsada irregolari. Dan japplika għall-mediċini li ġejjin:

- Mediċini għall-epilessija (bħal phenobarbital, phenytoin u carbamazepine);
- Mediċini għat-tuberkolożi (bħal rifampicin, rifabutin);
- Mediċini għall-infezzjoni tal-HIV (bħal nevirapine, efavirenz, ritonavir u nelfinavir);
- Rimedji erbali li fihom is-St. John's Wort (Hypericum perforatum)

Tqala u treddiġh

Din il-mediċina hija għall-użu biss minn nisa li għaddew mill-menopawża. Tihux din il-mediċina jekk inti tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila. Tihux din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

DUAVIVE għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Jekk thossok sturduta wara li tiehu din il-mediċina, ma għandekx issuq jew thaddem magni.

Il-komponent ta' bazedoxifene ta' din il-mediċina kien irrapportat li jikkawża problemi bil-vista bħal vista mċajpra. Jekk dan iseħh, ma għandekx issuq jew thaddem magni sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li huwa sikur li tagħmel dan.

DUAVIVE fih il-lattożju, is-sukrożju, maltitol likwidu, il-glukożju u sorbitol

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti intolleranti għal ċerti tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tuża dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha 0.0088 mg sorbitol f'kull pillola.

3. Kif għandek tieġu DUAVIVE

It-tabib tiegħek se jipprova jagħtik id-doża l-iżjed baxxa biex tittratta s-sintomu tiegħek għall-iqsar perjodu meħtieġ. Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li din id-doża hija qawwija wisq jew mhux qawwija biżżejjed.

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek . Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba kuljum.
Ibla' l-pillola sħiħa ma' tazza ilma.

Tista' tieġu l-pillola fi kwalunkwe hin tal-gurnata, mal-ikel jew fuq stonku vojta; madankollu, huwa rakkomandat li tieġu l-pillola fl-istess hin kuljum għaliex dan jgħinek tiftakar tieġu l-medicina.

Għandek tkompli tieġu din il-medicina għall-perjodu kollu li t-tabib jgħidlek biex tagħmel dan. Sabiex din il-medicina taħdem, għandha tittiehed kuljum skont ir-riċetta.

Jekk tieġu DUAVIVE aktar milli suppost

Ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieġu wisq pilloli tista' tħossok imdardra (tħossok ma tiflaħx) jew tirremetti. Jista' jkollok sensitività fis-sider, sturdament, uġiġħ addominali, ħedla/għeja jew tista' tesperjenza perjodu qasir ta' fsada vaginali.

Jekk tinsa tieġu DUAVIVE

Jekk tinsa tieġu pillola, ħudha malli tiftakar Madankollu, jekk ikun kważi sar il-hin biex tieġu l-pillola li jmiss, aqbeż il-pillola li tkun insejt tieġu u hu biss il-pillola li jmiss. M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieġu.

Jekk tieqaf tieġu DUAVIVE

Jekk tiddeċiedi li tieqaf tieġu din il-medicina qabel ma tispicċa l-kors preskritt ta' trattament, għandek l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqf DUAVIVE u ara tabib minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 100 persuna

- Jekk tibda tbatu minn uġiġħ ta' rasijiet li jixbħu l-emigranja, jew uġiġħ ta' rasijiet severi

Rari: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 1 000 persuna

- Sinjali ta' embolu, bħal nefha bl-uġiġħ u ħmura fir-riglejn, uġiġħ f'daqqa fis-sider jew diffikultà biex tieġu n-nifs.
- Sinjali ta' embolu fl-għajjn (vini tar-retina), bħal disturb viziv f'għajjn waħda, inkluz telf tal-vista, uġiġħ u nefha fl-għajnejn speċjalment jekk f'daqqa.

- Reazzjoni allergika severa - is-sintomi jistgħu jinkludu tħarħir f'daqqa u uġiġh jew għafsa fis-sider, nefha fil-kappell tal-ġhajnejn, il-wiċċ, ix-xofftejn, il-ħalq, l-ilsien jew il-grizmejn, diffikultà biex tiehu n-nifs, kollass
- Nefha fl-ġhajnejn, l-immieher, ix-xofftejn, il-ħalq, l-ilsien jew il-grizmejn, diffikultà biex tiehu n-nifs, sturdament sever jew ħass ħazin, raxx fil-ġilda (sintomi ta' anġioedema)
- Sintomi ta' pankreatite li jistgħu jinkludu uġiġh addominali sever fin-naħa ta' fuq li jista' jinfirex għal dahrek, akkumpanjat minn nefha addominali, deni, dardir u rimettar
- Bidu f'daqqa ta' uġiġh addominali u tgħaddi demm ahmar jgħajjat fl-ippurgar, bid-dijarrea jew mingħajr minhabba imblukkar f'daqqa ta' arterja li tissupplixxi l-intestini (kolite iskemika)
- Attakk tal-qalb - sintomi li normalment jinkludu uġiġh, inkluż uġiġh fis-sider li jinfirex għax-xedaq, l-ġhonq u d-dirġajn ta' fuq Mal-uġiġh tista' tħossok għarqana, jinqatalek nifsek, tkun għajjiena, imdardra u tħossok ħazin

Rari hafna: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 000 persuna

- Titlagħlek f'daqqa l-pressjoni tad-demm (is-sintomi jistgħu jkunu uġiġh ta' ras, għeja, sturdament)
- Eritema multiforme: is-sintomi jistgħu jinkludu raxx fil-ġilda bi tħabar roża fl-aħmar speċjalment fuq il-pali tal-idejn jew tas-saqajn li jistgħu jsiru nfafet. Jista' jkollok ukoll ulċeri fil-ħalq, l-ġhajnejn jew il-partijiet ġenitali u deni

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- Reazzjonijiet okulari oħra (tara xrar jew teptip ta' dawl, tidjiq tal-kamp viżiv, u nefha tal-ġhajn jew tal-kappell tal-ġhajn)

Effetti sekondarji addizzjonali

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 persuni

- Uġiġh addominali (uġiġh fl-istonku)

Komuni: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 persuni

- Spażmi fil-muskoli (inkluż bughawwieġ fir-riġlejn)
- Stitikezza
- Dijarea
- Dardir
- Traxx (infezzjoni vaġinali kkawżata minn fungi)
- Żieda fil-livelli tat-trigliceridi (sustanzi xaħmin fid-demm)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 100 persuna

- Mard tal-bużżieqa tal-marrara (eż. ġebel fil-marrara, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara (koleċistite))

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati meta ntużaw estrogeni konjugati u/jew bazedoxifene (l-ingredjenti attivi f'din il-medicina) waħedhom u jistgħu jseħħu ukoll b'din il-medicina:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 persuni

- Fwawar
- Bughawwieġ fil-muskoli
- Nefha viżibbli tal-wiċċ, l-idejn, ir-riġlejn, is-saqajn jew l-għekiesi (edema periferali)

Komuni: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 persuni

- Uġiġh fis-sider, sensitività fis-sider, nefha fis-sider
- Tnixxija mill-bżiezel
- Uġiġh fil-ġogi
- Alopeċja (telf ta' xagħar)
- Bidliet fil-piż (żieda jew tnaqqis)

- Żieda fl-enzimi tal-fwied (identifikati fl-ittejtjar ta' rutina tal-funzjoni tal-fwied)
- Nixfa fil-ħalq
- Ħedla
- Ħorriqija (urtikarja)
- Raxx
- Ħakk

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 100 persuna

- Infjammazzjoni vaġinali
- Tnixxija vaġinali
- Erożjoni ċervikali li tiġi skoperta f'eżami mediku
- Embolu fil-vini tar-riglejn
- Embolu fil-pulmun
- Embolu fil-vina fuq in-naħa ta' wara tal-għajn (vina tar-retina) li jista' jwassal għal telf tal-vista
- Dardir (iħossok ħażin)
- Uġiġħ ta' ras
- Emigranja
- Sturdament
- Bidliet fil-burdata
- Thossok nervuża
- Dipressjoni
- Telf ta' memorja (dimenzja)
- Bidliet fl-interess tiegħek fis-sess (jiżdid jew jonqos il-libido)
- Skolorazzjoni tal-ġilda fuq il-wiċċ jew partijiet oħra tal-ġisem
- Jikber iktar xagħar
- Diffikultà biex tilbes il-lentijiet tal-kuntatt

Rari: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 1 000 persuna

- Uġiġħ pelviku
- Bidliet fit-tessut tas-sider
- Rimettar
- Thossok irritabbli
- Effett fuq il-mod kif jiġu kkontrollati l-livelli taz-zokkor fid-demm (glukożju) inkluż żieda fil-livelli tal-glukożju fid-demm
- Aggravament tal-ażma
- Aggravament tal-epilessija (aċċessjonijiet)
- Żvilupp ta' meningjoma beninna, tumur mhux kanċeruż tal-membrani ta' madwar il-moħħ jew l-ispina dorsali

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw lil persuna 1 minn kull 10 000 persuna

- Ħotob ħomor fuq il-ġilda li jwegġġgħu
- Aggravament tal-korea (disturb newroloġiku eżistenti kkaratterizzat minn movimenti spasmodiċi involontarji tal-ġisem)
- Tkabbir tal-emanġjomi epatiċi, tumur beninn (mhux kanċeruż) tal-fwied
- Livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalcemija); frekwentament ma jkunx hemm sintomi li jissuġġerixxu li l-kalċju tad-demm tiegħek huwa baxx, iżda meta l-ipokalcemija hija severa tista' thossok għajjiena, ma tiflaħx b'mod ġenerali, dipressa u ssir deidrata. Dan jista' jkun akkumpanjat minn uġiġħ fl-għadam u uġiġħ addominali. Jistgħu jiżviluppaw ġebel fil-kliewi u jikkawżaw uġiġħ sever fil-parti tan-nofs tad-dahar (kolika renali)
- Aggravament tal-porfirja, disturb rari tad-demm li jista' jintiret fil-familja.

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli

- Palpitazzjonijiet (tkun konxja tat-taħbit tal-qalb tiegħek)
- Għajn xotta, uġiġħ fl-għajnejn, tnaqqis fl-akutezza fil-vista, vista batuta, blefarospazmu

(anormali, teptip involontarju jew spażmu tal-kpiepel tal-ghajnejn)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen DUAVIVE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperaturi 'l fuq minn 25 °C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara li tiftaħ il-pakkett b'folja, uża fi żmien 60 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih DUAVIVE

Is-sustanzi attivi huma estrogeni konjugati u bazedoxifene. Kull pillola fiha 0.45 mg ta' estrogeni konjugati u bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifene.

Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate, sucrose, sucrose monopalmitate, polydextrose (E1200, li fih glukozju u sorbitol) u maltitol likwidu (ara sezzjoni 2), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, magnesium stearate, ascorbic acid, hypromellose (E464), povidone (E1201), poloxamer 188, calcium phosphate, titanium dioxide (E171), macrogol (400), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172) u propylene glycol (E1520).

Kif jidher DUAVIVE u l-kontenut tal-pakkett

DUAVIVE 0.45 mg/20 mg pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat hija roża, ovali, u mmarkata fuq naha waħda b'"0.45/20".

Il-pilloli b'rilaxx modifikat huma pprovduti f'pakketti b'folja tal-PVC/Aclar/PVC li fihom 28 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, il-Belġju.

Manifattur

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, County Kildare, L-Irlanda.

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma 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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Lietuva

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 3336407

Κύπρος

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

Latvijā

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata din dwar il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.