

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 0,45 mg konjugerade östrogener och bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 96,9 mg sackaros (inkluderande 0,7 mg sackaros som sackarosmonopalmitat), 62,9 mg laktos (som monohydrat), 0,2 mg maltitol, flytande, 0,0176 mg glukos och 0,0088 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Rosa, oval tablett med modifierad frisättning, 12 mm, märkt med "0.45/20" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

DUAVIVE är avsett för behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor med livmoder (med minst 12 månader sedan den senaste menstruationen) för vilka behandling med preparat som innehåller gestagen inte är lämplig.

Erfarenheten av behandling hos kvinnor äldre än 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid inledande och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga behandlingstid (se avsnitt 4.4).

Den rekommenderade dosen är 0,45 mg konjugerade östrogener (CE) och 20 mg bazedoxifen (BZA) som tas som en oral tablett en gång per dag.

Om patienten glömmer att ta en tablett ska hon ta den så snart hon kommer ihåg det. Behandlingen ska därefter fortsätta som vanligt. Om mer än en tablett glöms bort, ska endast den allra senaste tabletten tas. Patienten ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

Särskilda populationer

Äldre

CE/BZA har inte studerats hos kvinnor äldre än 75 år. Grundat på tillgängliga data är ingen åldersbaserad dosjustering nödvändig (se avsnitt 5.2). Erfarenheten av behandling hos kvinnor äldre än 65 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av CE/BZA har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Användning för denna population rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för CE/BZA har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning för denna population är kontraindicerad (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av CE/BZA för en pediatrik population.

Administreringssätt

Oral användning.

CE/BZA kan tas när som helst under dagen, utan hänsyn till måltider (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången bröstcancer.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Pågående eller tidigare venös tromboembolism (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och retinal ventrombos).
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, stroke).
- Akut leversjukdom eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärden inte har normaliserats.
- CE/BZA får inte tas av fertila kvinnor eller kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Postmenopausala symtom ska endast behandlas med CE/BZA om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång per år. Behandlingen ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Kvinnor som tar CE/BZA ska inte ta gestagener, ytterligare östrogen eller selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM).

DUAVIVE (CE/BZA) har inte studerats för behandling av tidig menopaus.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan behandling med CE/BZA inleds eller återupptas ska en komplett personlig anamnes och familjeanamnes tas. Den fysiska undersökningen (inklusive en gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska vägledas av dessa och av kontraindikationer och försiktighetsåtgärder.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, inklusive bildtagning som t.ex. mammografi, ska göras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassade efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som måste övervakas

Om patienten har eller tidigare har haft något av nedan angivna tillstånd, och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med CE/BZA, särskilt:

- Leiomyom (uterusmyom) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikationer
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (kraftig) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om kontraindikationer (t.ex. venös tromboembolism, stroke, graviditet) eller följande tillstånd uppträder:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant höjning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

Endometriehyperplasi och cancer

Kvinnor med en intakt livmoder löper en ökad risk för endometriehyperplasi och cancer när endast östrogen administreras under längre perioder. Den rapporterade ökade risken för endometrie cancer hos användare av enbart östrogen är mellan 2- och 12-faldigt högre jämfört med icke-användare, beroende på behandlingens längd och östrogendosen. Efter att behandlingen har avslutats kan risken vara fortsatt ökad i minst 10 år. Kvinnor som tar CE/BZA ska inte ta ytterligare östrogen eftersom det kan öka risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer.

Tillsatsen av bazedoxifen i CE/BZA minskar risken för endometriehyperplasi som kan vara ett förstadium till endometrie cancer.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under behandlingen. Om genombrotts- eller stänklödning uppträder efter en tids behandling, eller fortsätter efter avslutad behandling, måste orsaken undersökas, eventuellt inkluderande endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

Bröstcancer

De övergripande bevisen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med HRT med enbart östrogen, som beror på hur länge HRT-behandlingen pågår.

Women's Health Initiative-studien (WHI) visade inte på någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen.

Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som tar enbart östrogen som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visar att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling och att den tid det tar för risken att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år, kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Effekten av CE/BZA på risken för bröstcancer är okänd.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys finns det en lätt förhöjd risk hos kvinnor som tar hormonell substitutionsbehandling (Hormone Replacement Therapy, HRT) med enbart östrogen, som blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Effekten av CE/BZA på risken för äggstockscancer är inte känd.

Venös tromboembolism (VTE)

I kliniska studier med upp till 2 års varaktighet med CE/BZA i postmenopausala kvinnor har fall av VTE rapporterats (se avsnitt 4.8). Om VTE uppstår eller misstänks ska behandling med CE/BZA omedelbart avbrytas.

SERM (inklusive bazedoxifen) och östrogener ökar var och en för sig risken för VTE (se avsnitt 4.8).

Hormonbehandling är förenad med en 1,3- till 3-faldigt ökad risk för VTE. Risken för VTE är större under det första året av hormonersättningsterapi (HRT) än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med känd trombofili har en ökad risk för VTE och hormonbehandling kan öka denna risk. CE/BZA är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogen, hög ålder, större operationer, längre tids immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-period, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE. Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas tillfälligt uppehåll av behandling med CE/BZA 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad. Dessutom bör kvinnor som tar CE/BZA tillrådas att röra sig regelbundet under resor som innebär långvarig immobilisering.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstegradssläkting som haft trombos som ung, kan erbjudas screening efter noggrann information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofili defekter upptäcks vid screening). Hormonbehandling är kontraindicerad om en trombofil defekt, som skiljer sig från trombos hos familjemedlemmar, identifieras eller om defekten är "allvarlig" (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter).

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas vid hormonbehandling av kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen har påbörjats, eller misstänks ha utvecklats, ska behandlingen med CE/BZA omedelbart avbrytas. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärslssjukdom som behandlades med enbart östrogen. Randomiserade kontrollerade data påvisade ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen är förknippad med en upp till 1,5-faldigt ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken är inte åldersbetingad eller beroende av hur lång tid som gått sedan menopaus. Eftersom baseline för stroke är kraftigt åldersbetingad ökar den övergripande risken för stroke hos kvinnor som använder hormonbehandling med åldern (se avsnitt 4.8).

Effekten av CE/BZA på risken för stroke är okänd.

Om en stroke inträffar eller misstänks ska behandling med CE/BZA omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.3).

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention och därför ska patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion övervakas noggrant när de behandlas med CE/BZA.
- Patienter med terminal njursvikt ska noggrant övervakas eftersom man kan förvänta sig en ökad nivå av cirkulerande östrogenkomponenter från CE/BZA. Användning hos denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Kvinnor med existerande hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogenbehandling eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda plasmatriglyceridnivåer med pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling vid detta tillstånd. CE/BZA har inte studerats hos kvinnor där baseline för triglyceridnivåer var >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). I kliniska prövningar med upp till 2 års varaktighet förknippades CE/BZA med en ökning från baseline i koncentrationen av serumtriglycerider med cirka 16 % vid månad 12 och 20 % vid månad 24. Årliga kontroller av triglyceridhalten i serum bör därför övervägas.
- CE/BZA har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2) eller med tidigare genomgången kolestatisk gulsot. Hos kvinnor med nedsatt leverfunktion kan metabolisering av östrogener fungera dåligt. Iaktta försiktighet beträffande kvinnor som tidigare haft kolestatisk gulsot förknippad med tidigare östrogenanvändning eller med graviditet. Vid återfall ska behandlingen med CE/BZA avbrytas.
- En 2- till 4-faldig ökning av risk för sjukdom i gallblåsan som kräver kirurgi hos postmenopausala kvinnor som tar östrogen har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med CE/BZA ska övervakas noggrant för tecken på utveckling av sjukdom i gallblåsan.
- Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex-

hormone-binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könsteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Östrogenbehandling förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar med kontinuerlig behandling med enbart östrogen efter 65 års ålder.

Effekten av CE/BZA på risken för demens är okänd.

Innehåll av hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos, sackaros, glukos (i polydextros och maltitol, flytande) och sorbitol (i polydextros).

Laktos, sackaros och glukos

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist, fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist bör inte ta detta läkemedel.

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol som kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel som administreras samtidigt. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol oavsett källa och födointag av sorbitol ska beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resultaten från en klinisk interaktionsstudie som utfördes med CE/BZA och från interaktionsstudier med CE eller bazedoxifen i monoterapi sammanfattas nedan.

Konjugerade östrogener

In vitro och *in vivo* studier har visat att östrogener är delvis metaboliserade av cytokrom P450-enzym, inklusive CYP3A4. I en klinisk interaktionsstudie hade dock upprepad administrering av 200 mg itrakonazol (en stark CYP3A4-hämmare), minimal inverkan på farmakokinetiken för CE (mätt av östron och ekvilin) och bazedoxifen när de administrerades som singeldos; 0,45 mg CE resp. 20 mg BZA.

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer, som t.ex. antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener. Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener leda till en minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Bazedoxifen

Metabolismen av bazedoxifen kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera uridin-difosfat-glukuronosyltransferaser (UGT-enzym), t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin and fenytoin, vilket potentiellt kan leda till minskade systemiska koncentrationer av bazedoxifen. En minskad bazedoxifenexponering kan förknippas med en ökad risk för endometriehyperplasi (se avsnitt 4.4).

Bazedoxifen genomgår lite eller ingen cytokrom P450-medierad (CYP-medierad) metabolism. Bazedoxifen inducerar eller hämmar inte de huvudsakliga CYP-isoenzymernas aktiviteter och interagerar sannolikt inte med samtidigt administrerat läkemedel via CYP-medierad metabolism.

Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner förekom mellan bazedoxifen och följande läkemedel: ibuprofen, atorvastatin och azithromycin eller ett antacidum som innehåller aluminium och magnesiumhydroxid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

CE/BZA är endast avsett för användning hos postmenopausala kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3). Det finns inga data för användning av CE/BZA hos gravida kvinnor. Om graviditet inträffar under pågående behandling med CE/BZA, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studierna som genomförts hittills och som gäller oavsiktlig fetal exponering för östrogener tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

I studier utförda i kaniner har enbart bazedoxifen visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

CE/BZA är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om bazedoxifen utsöndras i bröstmjolk hos människa. Detekterbara mängder av östrogen har identifierats i mjölken hos mödrar som får CE. Administrering av östrogen till ammande mödrar har visat sig minska kvantiteten och kvaliteten av mjölken.

Fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna på reproduktion med CE/BZA-kombinationen.

Studier utförda i råttor med bazedoxifen har visat skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CE/BZA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I kliniska prövningar med bazedoxifen i monoterapi rapporterades sömnighet som en biverkning och patienter bör informeras om denna möjliga effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Rapporter efter marknadsföring har uppgett att patienter som fått bazedoxifen i monoterapi upplevt visuella symtom såsom nedsatt synskärpa eller dimsyn. Om sådana symtom uppstår bör patienten undvika att framföra fordon eller använda maskiner som kräver korrekt visuell perception tills symtomen försvinner eller tills patienten under medicinsk rådgivning fått höra att dessa aktiviteter är säkra att utföra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den vanligaste rapporterade biverkningen är buksmärter, vilket förekom i mer än 10 % av patienterna i kliniska prövningar.

Allvarlig venös tromboembolism kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter).

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan anger biverkningarna som observerades med CE/BZA (n=3 168) i placebokontrollerade kliniska prövningar. Biverkningarna kategoriserades som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Vulgovaginal candidiasis		
Blodkärl				Venös tromboembolism (inklusive lungemboli, retinal ventrombos, djup ventrombos och tromboflebit)
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Förstoppning, diarré, illamående		
Lever och gallvägar			Kolecystit	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Undersökningar		Ökade blodtriglycerider		

Beskrivning av valda biverkningar

Risk för bröstcancer

Risken för bröstcancer förknippad med användning av enbart östrogen representeras av flera studier. Den ökade risken hos användare av enbart östrogen är lägre än hos användare av kombinationer av östrogen och progestagen. Hur stor risken är beror på användningstiden (se avsnitt 4.4). Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier redovisas.

Amerikanska WHI-studien, enbart östrogen (ET) – utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 ET-användare under en 5 årsperiod (95 % CI)
CE (conjugated equine estrogen), enbart östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

*WHI-studie med kvinnor utan livmoder som inte visade någon ökad risk för bröstcancer

Största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT under en 5-årsperiod (50–54 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter en 5 årsperiod
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27. Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet ytterligare fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ytterligare risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT, under en 10-årsperiod (50–59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet ytterligare fall av bröstcancer proportionellt.

Risk för endometrie-cancer

Postmenopausal kvinnor med livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor som har en livmoder och som inte använder HRT.

Användning av HRT med enbart östrogen rekommenderas inte för kvinnor med en livmoder eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4). Den ökade risken för endometrie-cancer i epidemiologiska studier varierade, beroende på hur länge enbart östrogen använts och östrogendosen, mellan 5 och 55 extra diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

CE/BZA innehåller bazedoxifen som minskar risken för endometriehyperplasi som kan förekomma vid användning av enbart östrogen (se avsnitt 4.4). Endometriehyperplasi kan vara en föregångare till endometrie-cancer.

Äggstockscancer

Användning av HRT med enbart östrogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen äggstockscancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för äggstockscancer hos kvinnor som i nuläget använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95 - procentigt KI 1,31-1,56). Vad gäller kvinnor i åldern 50 till 54 som har tagit HRT i 5 år, ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Diagnosen äggstockscancer kommer att ställas på omkring 2 kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT av 2 000 under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

I bazedoxifenstudien för osteoporosbehandling (genomsnittlig ålder = 66,5 år) var VTE-frekvensen per 1 000 kvinnoår under den 3-åriga studieperioden 2,86 i bazedoxifengruppen (20 mg) och 1,76 i placebogruppen. Under den 5-åriga studieperioden var den 2,34 i bazedoxifengruppen (20 mg) och

1,56 i placebogrupper. Efter 7 år var VTE-frekvensen per 1 000 kvinnoår 2,06 i bazedoxifengruppen (20 mg) och 1,36 i placebogrupper.

Det är känt att östrogener ökar risken för VTE (se avsnitt 4.4). Risken för VTE är större under det första året av behandlingen än senare. Data från den största randomiserade studien sammanfattas nedan:

WHI-studien, enbart östrogen – utökad risk för VTE under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupper under en 5-årsperiod	Risikkvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 ET-användare
Enbart östrogen, oralt*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen är förknippad med en upp till 1,5-faldigt ökad relativ risk för ischemisk stroke. Den relativa risken beror inte på kvinnans ålder eller användningstiden, men då den underliggande risken för stroke är kraftigt åldersbetingad ökar den övergripande risken för stroke hos kvinnor som använder östrogenbehandling med åldern (se avsnitt 4.4). Den utökade risken för ischemisk stroke under en användningstid på 5 år har utvärderats i den största randomiserade studien på kvinnor utan en livmoder (WHI) i åldern 50-59 år.

WHI-studien, kombination – utökad risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupper under en 5-årsperiod	Risikkvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Biverkningar som rapporterats för CE och/eller bazedoxifen i monoterapi

Biverkningar kategoriserades som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som har observerats med CE i monoterapi.

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Vaginit		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tillväxt-potentiering av benign meningiom, fibrocystisk bröstsjukdom	Förstoring av hemangiom i levern
Immunsystemet		Överkänslighet	Angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, urtikaria	

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition			Glukos-intolerans	Exacerbation av porfyri, hypokalcemi (hos patienter med sjukdom som kan predisponera för allvarlig hypokalcemi)
Psykiska störningar		Demens, depression, humörförändring, libidoförändringar	Irritabilitet	
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän, huvudvärk, yrsel, nervositet	Exacerbation av epilepsi	Exacerbation av chorea
Ögon		Intolerans mot kontaktlinser		
Hjärtat			Hjärtinfarkt	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Exacerbation av astma	
Magtarmkanalen		Illamående	Pankreatit, ischemisk kolit, kräkningar	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Hirsutism, utslag, pruritus, kloasma		Erythema multiforme, erythema nodosum
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, benkramper			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstmärtor, ömma bröst, förstorade bröst, utsöndring från bröststen, leukorré	Förändringar i cervikal ektropion och sekretion	Bäckensmärta	
Undersökningar	Viktförändring (ökning eller minskning)			Ökning av blodtrycket

Biverkningar som har observerats med bazedoxifen i monoterapi.

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet		
Centrala och perifera nervsystemet		Sömnighet		
Ögon			Retinal ventrombos	Nedsatt synskärpa, dimsyn, fotopsi, synfältsdefekter, nedsatt syn, torra ögon, ögonlocksödem, blefarospasm, ögonsmärta och ögonsvullnad
Hjärtat				Palpitationer
Blodkärl	Vallningar		Djup ventrombos, yttlig tromboflebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli	
Magtarmkanalen		Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, utslag, pruritus		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskel-spasmer (inklusive benkramp)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem			
Undersökningar		Ökning av blodtriglycerider, ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inget specifikt motgift. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symptomatisk behandling sätts in omgående.

Symtom efter överdos av läkemedel som innehåller östrogen kan hos vuxna och barn innefatta illamående, kräkningar, ömma bröst, yrsel, buksmärtor och dåsighet/trötthet samt bortfallsblödning hos kvinnor.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, östrogener i kombination med andra medel, ATC-kod: G03CC07

Verkningsmekanism

CE/BZA parar samman CE med den selektiva östrogenreceptormodulatore (SERM) BZA, vilken definieras som ett vävnadsselektivt östrogenkomplex (TSEC). De aktiva substanserna i CE är främst sulfatestrarna östron, ekvilinsulfater och $17\alpha/\beta$ -estradiol. Dessa ersätter förlusten av östrogenproduktion hos menopausala kvinnor och lindrar de menopausala symtomen. Eftersom östrogen stimulerar tillväxt av endometriet ökar tillförsel av enbart östrogen risken för endometriehyperplasi och cancer. Tillskott av bazedoxifen, som verkar som en östrogenreceptorantagonist i livmodern, minskar kraftigt den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte har genomgått hysterektomi.

Information om klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten av CE/BZA utvärderades i 4 868 postmenopausala kvinnor som deltog i 5 fas 3-studier. Av dessa behandlades 1 585 kvinnor med CE 0,45 mg/BZA 20 mg och 1 241 kvinnor fick placebo. Långvarig exponering för CE/BZA i upp till 2 år utvärderades; 3 322 kvinnor exponerades för CE/BZA i minst 1 år och 1 999 kvinnor exponerades i 2 år.

Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster

Lindring av de menopausala symtomen åstadkoms under de första veckorna av behandlingen. I en 12-veckorsstudie reducerade CE 0,45 mg/BZA 20 mg signifikant antal och svårighetsgrad av vallningar jämfört med placebo vid vecka 4 och 12.

I en studie rapporterades amenorré hos 97 % av de kvinnor som fick CE 0,45 mg/BZA 20 mg under månad 10 till 12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades i CE 0,45 mg/BZA 20 mg-gruppen från 7 % av kvinnorna under de första 3 månaderna av behandlingen och från 3 % av kvinnorna under månad 10 till 12.

I en annan studie rapporterades amenorré hos 96 % av de kvinnor som fick CE 0,45 mg/BZA 20 mg under månad 10 till 12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades i CE 0,45 mg/BZA 20 mg-gruppen från 8 % av kvinnorna under de första 3 månaderna och från 4 % av kvinnorna under månad 10 till 12.

Brösttätthet

CE 0,45 mg/BZA 20 mg visade liknande förändringar i mammografisk brösttätthet som placebo under 1 års behandling.

Effekter på benmineraltäteten (BMD)

I en 1 år lång studie visade CE 0,45 mg/BZA 20 mg en signifikant skillnad i BMD i ländryggraden jämfört med baslinjen (+1,52 %) vid månad 12 jämfört med placebo. Denna förändring i BMD var ungefär samma som den som visades med enbart bazedoxifen 20 mg (+1,35 %) och mindre än den som sågs med CE 0,45 mg/medroxioprogesteron 1,5 mg (+2,58 %) i samma studie.

Äldre

Av det totala antalet kvinnor i kliniska fas 3-studier som fick CE/BZA 20 mg var 2,4 % (n=77) i åldern ≥ 65 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan kvinnor i åldern > 65 år och yngre kvinnor, men man kan inte utesluta att vissa äldre personer kan ha högre känslighet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för CE/BZA för alla grupper av den pediatrika populationen för ”behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor” (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetikstudier för CE/BZA utfördes i friska postmenopausala kvinnor som var naturligt postmenopausala eller hade genomgått bilateral ooforektomi.

De genomsnittliga parametrarna för steady-state-farmakokinetik för CE och bazedoxifen (baseline justerad för totalt östron), efter flera doser av CE 0,45 mg/BZA 20 mg, sammanfattas nedan.

Medelvärde \pm SD för steady-state-farmakokinetikparametrar (n=24)

	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (h)	AUC _{ss} (ng·h/ml)
Bazedoxifen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Baslinjejusterad totalt östron	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Absorption

Efter en enkeldos CE/BZA absorberades bazedoxifen och baslinjejusterad totalt östron med t_{\max} på cirka 2 timmar respektive 8,5 timmar. När enkeldoser av CE 0,625 mg/BZA 20 mg gavs med en måltid med högt fettinnehåll var C_{\max} för bazedoxifen opåverkad medan arean under kurvan (AUC) ökade med cirka 25 %. Mat hade liten eller ingen effekt på exponeringen för CE.

CE/BZA kan administreras med eller utan mat.

Efter administrering av enbart BZA observerades en linjär ökning av plasmakoncentrationer för enkeldoser från 0,5 mg upp till 120 mg och flera dagliga doser från 1 mg till 80 mg. Den absoluta biotillgängligheten för BZA är cirka 6 %.

CE är vattenlösliga och absorberas väl i magtarmkanalen efter att ha frigjorts från läkemedlets formulering. Östrogendosens proportionalitet utvärderades i två studier av CE. Dosproportionella ökningarna i både AUC och C_{\max} observerades över dosintervallet från 0,3 mg till 0,625 mg CE för totalt (konjugerat plus okonjugerat) ekvint, totalt östron justerat för baseline, och okonjugerat östron justerat för baseline.

Distribution

Distributionen av CE och bazedoxifen efter administrering av CE/BZA har inte studerats.

Efter intravenös administrering av en dos om 3 mg enbart BZA är distributionsvolymen $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA är starkt bundet (98 % - 99 %) till plasmaproteiner *in vitro* men binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG).

Distributionen av exogena östrogen liknar distributionen av endogena östrogen. Östrogen är vitt utspridda i kroppen och hittas generellt i högre koncentrationer i målorganen för könshormoner. Östrogen cirkulerar i blodet, till stor del bundna till SHBG och albumin.

Metabolism

Den metabola dispositionen av CE och BZA, efter administrering av CE/BZA, har inte studerats.

Cirkulerande östrogen existerar i en dynamisk jämvikt av metabola interkonversioner. 17β -östradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till östriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor existerar en avsevärd del av cirkulerande östrogen som sulfatkonjugat, särskilt östronsulfat, vilken tjänar som cirkulerande reserv för bildning av mer aktiva östrogen.

Den metabola dispositionen av bazedoxifen i postmenopausala kvinnor har fastställts efter oral administrering av 20 mg radiomärkt BZA. BZA genomgår omfattande metabolisering hos kvinnor. Glukuronidering är den huvudsakliga metabola vägen. Det finns endast tecken på lite eller ingen cytokrom P450-medierad metabolism. Bazedoxifen-5-glukuronid är den huvudsakliga cirkulerande metaboliten. Koncentrationen av denna glukuronid är cirka 10-faldigt högre än koncentrationen av oförändrad BZA i plasma.

Eliminering

Efter en enkeldos av CE/BZA elimineras baslinjejusterad totalt östron (som representerar CE) med en halveringstid på cirka 17 timmar. BZA elimineras med en halveringstid på cirka 30 timmar. Steady-state-koncentrationer uppnås i andra veckan vid administrering en gång per dag.

CE-komponenter, 17β -östradiol, östron och östriol utsöndras i urinen tillsammans med glukuronid och sulfatkonjugat.

Clearance av BZA är $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg baserad på intravenös administrering. Utsöndring av radiomärkt BZA sker huvudsakligen i feces, mindre än 1 % av dosen elimineras i urin.

Särskilda populationer

Äldre

Farmakokinetiken av CE/BZA har inte utvärderats hos kvinnor äldre än 75 år.

Farmakokinetiken av en enkeldos om 20 mg BZA utvärderades i en studie med 26 friska postmenopausala kvinnor. I genomsnitt visade kvinnor i åldern 65 till 74 år (n=8) en 1,5-faldig ökning av AUC jämfört med kvinnor i åldern 51 till 64 år (n=8). Kvinnor i åldern >75 år (n=8) visade en 2,6-faldig ökning av AUC. Denna ökning kan troligen tillskrivas åldersrelaterade förändringar av leverfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av CE/BZA hos patienter med nedsatt njurfunktion har ännu inte fastställts. Begränsade kliniska data (n=5) för bazedoxifen i monoterapi finns tillgängliga för försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Dessa försökspersoner fick en enkeldos om 20 mg BZA. Försumbara (< 1 %) mängder av BZA eliminerades i urinen. Nedsatt njurfunktion visade liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken av bazedoxifen.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av CE/BZA har ännu inte fastställts hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Dispositionen av en enkeldos om 20 mg bazedoxifen jämfördes mellan kvinnor med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class A [n=6], B [n=6] och C [n=6]) och försökspersoner med normal leverfunktion (n=18). I genomsnitt visade kvinnor med nedsatt leverfunktion en 4,3-faldig ökning av AUC jämfört med kontrollgruppen. Säkerhet och effekt hos kvinnor med leverinsufficiens har inte utvärderats ytterligare. Användning av CE/BZA för denna population är kontraindicerad (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Kroppsmasseindex (BMI)

I en farmakokinetisk studie (n = 24) verkade BMI ha liten inverkan på den systemiska exponeringen av CE och BZA.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier avseende karcinogenicitet, mutagenicitet och nedsatt fertilitet med CE/BZA har utförts. Följande uppgifter baseras på resultat från studier med bazedoxifen.

I 6-månaders karcinogenicitetsstudier i transgena möss fanns en ökad incidens av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honmöss som gavs 150 eller 500 mg/kg/dygn. Systemisk exponering (AUC) för bazedoxifen i dessa grupper var 35 och 69 gånger den som observerats i postmenopausala kvinnor som administreras 20 mg/dygn under 14 dagar.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie i råttor observerades en ökad incidens av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honråttor vid utfodringskoncentrationerna 0,03 % och 0,1 %. Systemisk exponering (AUC) för bazedoxifen i dessa grupper var 2,6 och 6,6 gånger den som observerats i postmenopausala kvinnor som administreras 20 mg/dygn under 14 dagar.

Observationen av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honmöss och honråttor som administrerats bazedoxifen är en klasseffekt av SERM relaterad till dess farmakologi hos gnagare som behandlas under sitt fertila liv, när deras äggstockar är verksamma och mottagliga för hormonell stimulering.

Bazedoxifen framkallade rätt-specifika nefropatier hos hanråttor (kortikomedullär nefrokalcinos och ökad spontan kronisk progressiv nefropati) och associerade adenom och karcinom vid exponeringsfrekvenser på 0,05 till 4 gånger respektive dosförhållanden baserade på yta (mg/m²) på ungefär 0,6 till 22 gånger den kliniska dosen på 20 mg. Dessa fynd anses vara rätt-specifika och förmodligen inte relevanta för människor. Njurcellscancer observerades i en 18 månaders effektstudie på ben bland äldre ooforektomerade cynomolgus-apor vid exponeringsfrekvenser på 0,05 till 16,3 gånger respektive dosförhållanden baserade på yta (mg/m²) på cirka 0,2 till 24 gånger den kliniska dosen på 20 mg. Dessa tumörer är kända för att förekomma hos äldre icke-humana primater och betraktades som spontana hos de äldre aporna och inte som relevanta för människor.

BZA befanns inte vara genotoxiskt eller mutagent i en serie tester som omfattade test *in vitro* av bakteriell omvänd mutation, test *in vitro* av framåtmutation av däggdjursceller vid lokus för tymidinkinas (TK+/-) i L5178Y-muslymfomceller, test *in vitro* av kromosomavvikelser i ovarieceller hos kinesisk hamster (CHO) och test *in vivo* av mikronukleus från mus.

Inga studier avseende reproduktionstoxicitet och nedsatt fertilitet med CE/BZA har utförts. Följande uppgifter baseras på resultat från studier med BZA.

Studier på kanin med BZA uppvisade abortering och ökad frekvens av hjärtavvikelser (ventrikelseptumdefekt) och skelettavvikelser (fördröjd benbildning, missbildade eller förskjutna ben, huvudsakligen i ryggrad och skalle) hos fostren vid moderstoxiska doser på $\geq 0,5$ mg/kg/dygn (1,5 gånger human exponering). Behandling av råttor med BZA med moderstoxiska doser på ≥ 1 mg/kg/dygn ($\geq 0,4$ gånger human dos baserad på kroppsytan) resulterade i färre antal levande foster och/eller minskning av fostrens kroppsvikt. Inga avvikelser observerades i fostrens utveckling.

Dagliga doser på 0,3 till 30 mg/kg (0,15 till 14,6 gånger human dos baserad på kroppsytan, mg/m² [dosering 20 mg/kg i människor motsvarar 12,3 mg/m²]), administrerades till honråttor före och under parning med obehandlad hanråtta. Estruscykler och fertilitet påverkades ogynnsamt i alla hongrupper som fick bazedoxifen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna konjugerade östrogener

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Cellulosapulver
Hypromellos 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
Magnesiumstearat
Kalciumfosfat

Dragering inert fyllning

Sackaros
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Hypromellos 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromellos 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogol (400)

Aktiv bazedoxifendragering

Sackaros
Hypromellos 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sackarosmonopalmitat
Ascorbinsyra

Färgdragering

Hypromellos 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (400)
Röd järnoxid (E172)

Genomskinlig dragering

Hydroxietylcellulosa
Povidon (E1201)
Polydextros (E1200) (innehåller glukos och sorbitol)
Maltitol, flytande
Poloxamer 188

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Hypromellos 2910 (6 mPa•s)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar/PVC -blisterförpackningar som innehåller 28 tabletter med modifierad frisättning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/960/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 11 november 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
konjugerade östrogener/bazedoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 0,45 mg konjugerade östrogener och bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos, sackaros, polydextros och flytande maltitol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Svälj tabletten hel.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

BLISTERPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
konjugerade östrogener/bazedoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 0,45 mg konjugerade östrogener och bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos, sackaros, polydextros och flytande maltitol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Svälj tabletten hel.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
konjugerade östrogener/bazedoxifen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning konjugerade östrogener/bazedoxifen

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad DUAVIVE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar DUAVIVE
3. Hur du tar DUAVIVE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur DUAVIVE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad DUAVIVE är och vad det används för

DUAVIVE är ett läkemedel som innehåller två aktiva ämnen som kallas konjugerade östrogener och bazedoxifen. Konjugerade östrogener är ett läkemedel som tillhör en grupp av läkemedel som kallas hormonell substitutionsbehandling (Hormone Replacement Therapy, HRT). Bazedoxifen tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM).

DUAVIVE är avsett för postmenopausala kvinnor som har kvar sin livmoder och som inte har haft en naturlig menstruation de senaste 12 månaderna.

DUAVIVE används för att:

Lindra symtom under och efter övergångsåldern

När menstruationen upphör (menopaus) sjunker kvinnans östrogen. Det kan ge besvär som svettningar och värmevallningar. DUAVIVE lindrar dessa symtom efter menopaus. DUAVIVE ska bara användas om besvären ger problem i det dagliga livet och om din läkare bedömer att andra typer av hormonell substitutionsbehandling inte är lämpliga för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar DUAVIVE

Medicinsk bakgrund och regelbundna kontroller

Användning av DUAVIVE innebär risker som ska beaktas vid beslutet att påbörja behandling eller fortsätta en pågående behandling.

Erfarenheten med DUAVIVE saknas för behandling av kvinnor där menstruationen upphört i förtid (då äggstockarna slutat fungera eller livmodern opererats bort).

Innan du påbörjar behandling kommer din läkare att fråga om din egen, och din familjs, medicinska bakgrund. Läkaren kommer kanske att göra en allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som

också omfattar undersökning av bröstet, om nödvändigt eller om du har något specifikt problem. Tala om för läkaren om du har några medicinska problem eller sjukdomar.

När du påbörjat behandling ska du gå på regelbundna läkarkontroller, minst en gång per år. Vid dessa kontroller ska du diskutera med läkaren om fördelar och risker med fortsatt behandling med DUAVIVE. Du rekommenderas att:

- göra regelbundna undersökningar av bröstet och gynekologiska cellprovstagningar enligt läkarens rekommendationer
- regelbundet undersöka dina bröst själv för att kontrollera om förändringar uppstått, till exempel indragningar i huden, förändringar av bröstvårtan eller knölar som du kan se eller känna.

Ta inte DUAVIVE

- Om du är allergisk mot konjugerade östrogener, bazedoxifen eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).
- Om du har eller har haft bröstcancer eller det finns misstanke att du kan ha det.
- Om du har eller har haft östrogenberoende cancer, som cancer i livmoderslemhinnan (endometriet) eller om det finns misstanke om sådan cancer.
- Om du nyligen har haft oväntad underlivsblödning som inte utretts av läkare.
- Om du har endometriehyperplasi (kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan) och inte behandlas för det.
- Om du har eller har haft blodpropp i en ven (venös tromboembolism), i benen (djup ventrombos), i lungorna (lungemboli) eller ögonen (retinal ventrombos).
- Om du har koagulationsrubbing, ett tillstånd med ökad risk för blodpropp (brist på protein C, protein S eller antitrombin).
- Om du har eller nyligen har haft en sjukdom orsakad av blodpropp i artärerna, som hjärtinfarkt, stroke (slaganfall) eller kärlkramp.
- Om du har eller har haft någon leversjukdom och fortfarande har onormala levervärden.
- Om du är gravid eller kan bli gravid eller om du ammar.
- Om du har porfyri, en sällsynt ärftlig blodsjukdom.

Om du tvekar kring någon av punkterna ovan ska du **tala med läkare** innan du börjar ta detta läkemedel.

Om något av ovanstående drabbar dig första gången du använder DUAVIVE ska du sluta ta DUAVIVE och omedelbart kontakta läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar det här läkemedlet om du har eller har haft något av följande problem. De kan återkomma eller förvärras under behandling med DUAVIVE. Om det skulle inträffa ska du göra tätare kontroller hos läkare.

- om du har någon sjukdom med påverkan på livmoderslemhinnan, samt muskelknutor (myom), endometriosis eller har haft endometriehyperplasi (kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan)
- om du har en ökad risk att få blodpropp (se nedan "Blodproppar i en ven (trombos)")
- om någon nära släkting har haft bröstcancer eller annan östrogenberoende cancer
- högt blodtryck
- leversjukdom t ex leveradenom (godartad tumör)
- diabetes
- gallstenssjukdom
- om du får migrän eller kraftig huvudvärk
- om du har systemisk lupus erythematosus (SLE) - en autoimmun sjukdom som angriper många organ i kroppen
- epilepsi
- astma
- otoskleros (förbening av mellanörat som leder till hörselbortfall)

- hypertriglyceridemi (förhöjd nivå av blodfetter)
- vätskeansamling som beror på hjärt- eller njursjukdom.

Du ska omedelbart kontakta läkare och avbryta behandlingen om något av nedanstående inträffar:

- något av det som nämns i avsnittet ”Ta inte DUAVIVE”
- om hud eller ögonvitor blir guldfärgade (gulsot); det kan vara symtom på leversjukdom
- om ditt blodtryck stiger kraftigt (symtom kan vara huvudvärk, trötthet eller yrsel)
- om du för första gången får migränliknande huvudvärk
- om du blir gravid
- om du får symtom på blodpropp, som smärtsam svullnad och rödfärgning av benen, plötslig bröstsmärta eller andningssvårigheter. För ytterligare information, se nedan ”Blodproppar i en ven (trombos)”.

DUAVIVE och cancer

Kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer)

Detta läkemedel innehåller konjugerade östrogener och bazedoxifen, och är avsedd för att behandla kvinnor som har en livmoder.

När du tar DUAVIVE ska du inte ta ytterligare östrogener eftersom det kan öka risken för endometriehyperplasi.

Om du har oförklarliga blödningar från slidan **måste du kontakta läkare så snart som möjligt.**

Bröstcancer

Uppgifter visar att behandling med enbart östrogen som hormonersättningsbehandling (HRT) ökar risken för bröstcancer. Den extra risken beror på hur länge du använder HRT. Den ökade risken ses inom 3 års användning. När behandlingen avslutats minskar den ökade risken med tiden, men den kan kvarstå i 10 år eller mer om du har använt HRT i mer än 5 år.

Det är inte känt vilken effekt DUAVIVE har på risken för bröstcancer.

Kontrollera dina bröst regelbundet. Kontakta läkare så snart som möjligt om du upptäcker förändringar som:

- indragningar eller gropar
- förändringar av bröstvårtan
- knölar du kan se eller känna.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är sällsynt - mycket mer sällsynt än bröstcancer. Långvarig användning av HRT med enbart östrogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer.

Risken för äggstockscancer varierar med åldern. Diagnosen äggstockscancer kommer exempelvis att ställas på omkring 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50 till 54 som inte tar HRT under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor som tagit HRT i 5 år kommer det att finnas 3 fall per 2 000 användare (dvs. omkring 1 extra fall). Kontakta din läkare om du har några frågor.

Effekten av DUAVIVE på risken för äggstockscancer är inte känd.

DUAVIVE och hjärtat och cirkulationen

Blodproppar i en ven (trombos)

DUAVIVE kan öka risken för blodproppar.

Monoterapi (dvs. behandling med endast ett läkemedel) med enbart östrogen och bazedoxifen ökar risken för blodpropp i en ven (även kallad djup ventrombos eller DVT), speciellt under det första behandlingsåret.

Blodproppar kan vara allvarliga. Om en blodpropp hamnar i lungorna kan den ge bröstsmärta, andnöd, kollaps eller till och med leda till döden.

Eftersom det är mer sannolikt att du får en blodpropp i en ven med ökad ålder och om något av följande gäller dig ska du informera din läkare omgående:

- om du har inte kunnat gå eller stå under en längre tid på grund av en större operation, skada eller sjukdom (se även avsnitt 3, "Om du behöver opereras")
- om du är kraftigt överviktig (BMI över 30 kg/m²)
- om du har en koagulationsrubbning som kräver långtidsbehandling med läkemedel som förebygger blodproppar
- om någon nära släkting har haft blodpropp i ben, lunga eller annat organ
- om du har SLE (systemisk lupus erythematosus)
- om du har cancer.

Om du har något av dessa tillstånd ska du tala med läkare innan du tar detta läkemedel.

Hjärtsjukdom (hjärtinfarkt)

Det finns inga bevis för att HRT förebygger hjärtinfarkt. Data hos kvinnor som fått livmodern borttagen (hysterektomi) och som fick behandling med enbart östrogen, visade ingen ökad risk för kranskärlssjukdom.

Stroke (slaganfall)

Risken för stroke är cirka 1,5 gånger högre för de som tar HRT jämfört med de som inte gör det. Risken för stroke är åldersberoende, därför ökar antalet fall av stroke på grund av användning av HRT med stigande ålder.

För kvinnor i 50 årsåldern, som inte tar HRT, förväntas under en 5 årsperiod i genomsnitt 8 av 1 000 att få stroke.

För kvinnor i 50 årsåldern som tagit HRT i mer än 5 år, förväntas 11 av 1 000 användare få stroke (dvs. 3 extra fall).

Det är inte känt vilken effekt DUAVIVE har på risken för stroke.

Andra saker som kan öka risken för stroke är:

- hög ålder
- högt blodtryck
- rökning
- hög konsumtion av alkohol
- oregelbundna hjärtslag.

Om du ska opereras

Om du ska opereras, ska du meddela den opererande läkaren att du tar DUAVIVE. Du kan behöva göra ett uppehåll från att ta DUAVIVE under 4 till 6 veckor före operationen för att undvika risk för blodpropp (se Blodproppar i en ven). Fråga läkaren när det är lämpligt att börja ta detta läkemedel igen.

Om du är osäker ska du prata med läkare innan du tar detta läkemedel.

Andra tillstånd

Om du har något av följande tillstånd bör din läkare observera dig:

- njurproblem
- höga halter av fett i blodet (triglycerider) sedan tidigare
- leverproblem
- astma
- kramper (epilepsi)
- migrän
- systemisk lupus erythematosus (SLE – en sällsynt sjukdom i immunsystemet som drabbar flera av kroppens organ)
- ansamling av vätska

Användning av östrogen förhindrar inte minnesförlust. Risken för minnesförlust kan vara något högre hos kvinnor som börjar använda östrogen efter fyllda 65 år. Rådgör med din läkare.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för barn och ungdomar yngre än 18 år.

Andra läkemedel och DUAVIVE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan störa effekten av DUAVIVE. Det kan leda till oregelbunden blödning. Detta gäller följande läkemedel:

- läkemedel mot epilepsi (till exempel fenobarbital, fenytoin och karbamazepin)
- läkemedel mot tuberkulos (till exempel rifampicin, rifabutin)
- läkemedel mot HIV-infektion (till exempel nevirapin, efavirenz, ritonavir, nelfinavir)
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Graviditet och amning

DUAVIVE är avsett för kvinnor vars menstruation har upphört. Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller om du tror att du kan vara gravid. Ta inte detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

DUAVIVE har mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Om du känner dig sömning när du har tagit detta läkemedel ska du inte köra eller använda maskiner.

Substansen bazedoxifen i detta läkemedel kan orsaka problem med synen, som till exempel att man ser suddigt. Om detta händer ska du inte köra eller använda maskiner tills din läkare säger att det är säkert för dig att göra det.

DUAVIVE innehåller laktos, sackaros, flytande maltitol, glukos och sorbitol

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel. Detta läkemedel innehåller 0,0088 mg sorbitol i varje tablett.

3. Hur du tar DUAVIVE

Läkaren strävar efter att du ska ta den lägsta dosen, som ger dig symtomlindring och att du ska använda DUAVIVE under kortast möjliga tid. Tala med din läkare om du inte får någon lindring av symtomen, eller upplever att dosen skulle vara för hög.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en tablett en gång per dag.
Svälj tabletten hel med ett glas vatten.

Du kan ta tabletten när som helst under dagen, med eller utan mat. Det rekommenderas ändå att du tar tabletten vid samma tidpunkt varje dag eftersom det hjälper dig att komma ihåg det.

Du ska fortsätta att ta detta läkemedel så länge som läkaren säger att du ska. För att detta läkemedel ska verka ska det tas dagligen enligt ordination.

Om du har tagit för stor mängd av DUAVIVE

Tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du tar för många tabletter kan du bli illamående eller kräkas. Du kan uppleva ömhet i bröstet, yrsel, buksmärter, dåsighet/trötthet eller en kort period av blödningar från slidan.

Om du har glömt att ta DUAVIVE

Om du har glömt att ta en tablett, ta den då så snart du kommer ihåg det. Om det nästan är dags för nästa tablett, hoppa då över tabletten som du glömde och ta nästa tablett vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta DUAVIVE

Om du har beslutat dig för att sluta ta detta läkemedel innan den ordinerade behandlingstiden har gått ut, ska du först prata med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta DUAVIVE och uppsök läkare omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Om du börjar få migränliknande huvudvärk eller kraftig huvudvärk.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- Tecken på en blodpropp, som t.ex. smärtsam svullnad och rodnad av benen, plötslig bröstsmärta eller andningssvårigheter.
- Tecken på en blodpropp i ögat (retinal ven), t.ex. ensidig synstörning inklusive synförlust, smärta eller svullnad i ögat, särskilt om den uppstår plötsligt.
- En allvarlig allergisk reaktion - symptom kan vara plötslig väsande andning och bröstsmärta eller tryck över bröstet, svullnad av ögonlock, ansikte, läppar, mun, tunga eller hals, andningssvårigheter, kollaps.

- Svullnad av ögon, näsa, läppar, mun, tunga eller hals, andningssvårigheter, svår yrsel eller svimning, hudutslag (symtom på angioödem).
- Symtom på bukspottkörtelinflammation (pankreatit) som kan innefatta kraftig smärta i övre delen av buken som kan sprida sig till ryggen, följd av svullnad av buken, feber, illamående och kräkningar.
- Plötsliga buksmärter och förekomst av klarrött blod i avföringen, med eller utan diarré, på grund av en plötslig blockering av en artär som försör tarmarna (ischemisk kolit).
- En hjärtinfarkt – symtom innefattar vanligen smärta, inklusive bröstsmärter som sprider sig till käken, halsen och överarmen. Utöver smärtan kan du känna dig svettig, andfådd, trött, illamående och matt.

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- En stor ökning av blodtrycket (symtom kan vara huvudvärk, trötthet, yrsel)
- Erythema multiforme: symtom kan innefatta hudutslag med rosa-röda fläckar, särskilt på handflatorna eller fotsulorna, som kan bilda blåsor. Du kan också få sår i munnen, ögonen eller könsorganen och feber.

Ingen känd frekvens: förekommer hos ett okänt antal användare

- Andra reaktioner som påverkar ögat och/eller synen (ser gnistor eller ljusblixtar, får avsmalnande synfält och svullnad av öga eller ögonlock).

Ytterligare biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Buksmärter (magont)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Muskelspasmer (inklusive benkramp)
- Förstoppning
- Diarré
- Illamående
- Candida (svampinfektion i underlivet)
- Ökade nivåer av triglycerider (fettämnen i blodet)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Sjukdom i gallblåsan (t.ex. gallstenar eller inflammation i gallblåsan (kolecystit))

Följande biverkningar har observerats när antingen konjugerade östrogener och/eller bazedoxifen (den aktiva ingrediensen i detta läkemedel) har använts för sig själv och kan också inträffa med detta läkemedel:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Vallningar
- Muskelkramper
- Synlig svullnad av ansiktet, händerna, benen, fötterna eller vristerna (perifert ödem)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Bröstsmärter, ömhet i bröstet, svullna bröst
- Utsöndring från bröstvårtorna
- Ledvärk
- Alopeci (hårfall)
- Viktförändring (ökning eller minskning)
- Förhöjt antal leverenzymmer (identifieras i rutintest av leverfunktion)
- Muntorrhet
- Dåsighet

- Nässelfeber (urtikaria)
- Utslag
- Klåda

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Inflammation i slidan
- Flytningar
- Sår på livmodertappen (cervixerosion) som upptäcks vid läkarundersökning
- Blodpropp i vener i benet
- Blodpropp i lungorna
- Blodpropp i en ven i bakre delen av ögat (retinal ven) vilket kan leda till synförlust
- Illamående
- Huvudvärk
- Migrän
- Yrsel
- Humörsvängningar
- Nervositet
- Depression
- Minnesförlust (demens)
- Förändringar i intresse för sex (ökad eller minskad libido)
- Missfärgning av huden på ansiktet eller andra delar av kroppen
- Ökad hårväxt
- Svårighet att bära kontaktlinser

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- Smärta i bäckenet
- Förändringar av bröstvävnad
- Kräkningar
- Irritationskänsla
- Påverkan på sättet som blodsockernivåer (glukos) kontrolleras inklusive ökade glukosnivåer i blodet
- Försämring av astma
- Försämring av epilepsi (kramper)
- Tillväxt av benign meningiom, en godartad tumör i hinnorna runt hjärnan eller ryggmärgen

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- Smärtsamma röda knölar på huden
- Försämring av chorea (en existerande neurologisk sjukdom som kännetecknas av ofrivilliga spastiska rörelser i kroppen)
- Förstoring av hemangiom, en benign (godartad) tumör, i levern
- Låga nivåer av blodkalcium (hypokalcemi); ofta finns det inga tecken på att blodkalciumnivån är låg men vid kraftig hypokalcemi kan du känna dig trött, allmänt dålig, deprimerad och bli uttorkad. Detta kan åtföljas av skelettsmärta och buksmärter. Njurstenar kan utvecklas och orsaka svår smärta i mellersta delen av ryggen (njurkolik)
- Försämring av porfyri, en sällsynt blodsjukdom som är ärftlig

Ingen känd frekvens: förekommer hos ett okänt antal användare

- Hjärtklappning (medvetenhet om dina hjärtslag)
- Torra ögon, ögonsmärta, minskad synskärpa, nedsatt syn, blefarospasm (onormala oavsiktliga blinkningar eller ryckningar i ögonlocken).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur DUAVIVE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är konjugerade östrogener och bazedoxifen. Varje tablett innehåller 0,45 mg konjugerade östrogener och bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, sackaros, sackarosmonopalmitat, polydextros (E1200, innehåller glukos och sorbitol) och flytande maltitol (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, pulveriserad cellulosa, hydroxipropylcellulosa, hydroxietylcellulosa, magnesiumstearat, askorbinsyra, hypromellos (E464), povidon (E1201), poloxamer 188, kalciumfosfat, titandioxid (E171), makrogol (400), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) och propylenglykol (E1520).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

DUAVIVE-tabletten 0,45 mg/20 mg med modifierad frisättning är en rosa, oval tablett märkt med ”0.45/20” på ena sidan.

Tabletterna med modifierad frisättning tillhandahålls i PVC/Aclar/PVC-blisterförpackningar som innehåller 28 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Ten: +359 2 970 4333

Luxembourg / Luxemburg

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft

Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH

Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 526 100

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ.: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Télf.: +34 91 321 06 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel:+48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tel +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: + 351 21 4465700

clic@merck.com

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja

farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská Republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvijā

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.