

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,45 mg konjugált ösztrogéneket és 20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetátot tartalmaz szabályozott hatóanyagleadású tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

96,9 mg szacharózt (ebből 0,7 mg szacharózt szacharóz-monopalmitát formájában), 62,9 mg laktózt (monohidrát formájában), 0,2 mg folyékony maltitolt, 0,0176 mg glükózt és 0,0088 mg szorbitot tartalmaz szabályozott hatóanyagleadású tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szabályozott hatóanyagleadású tabletta.

Rózsaszín, ovális alakú, 12 mm átmérőjű szabályozott hatóanyagleadású tabletta az egyik oldalon „0.45/20” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A DUAVIVE javallata az ösztrogénhiány tüneteinek kezelése postmenopausában lévő nők (az utolsó menstruáció legalább 12 hónapja történt) számára, akiknek van méhük, és akiknél a progesztogén tartalmú kezelés nem megfelelő.

65 év feletti nők kezelésével kapcsolatban a tapasztalatok korlátozottak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A postmenopausalis tünetek kezelésének megkezdése és fenntartása során a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni a legrövidebb ideig (lásd 4.4 pont).

A javasolt adag naponta egyszer 0,45 mg konjugált ösztrogének (conjugated oestrogens, CE) és 20 mg bazedoxifen (BZA) egy tablettában alkalmazva.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy tablettát, akkor azonnal be kell vennie, amint eszébe jut. A terápiát ezután a szokásos rend szerint kell folytatni. Ha a beteg egynél több tablettát felejtett el bevenni, akkor csak a legutóbbi tablettát kell bevennie. A beteg nem veheti be a szokásos dózis kétszeresét a kihagyott tabletták pótlására.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A CE/BZA tablettát 75 évesnél idősebb nők esetében nem vizsgálták. A rendelkezésre álló adatok alapján az adagolás életkor szerinti módosítására nincs szükség (lásd 5.2 pont). 65 év feletti nők

kezelésével kapcsolatban a tapasztalatok korlátozottak.

Vesekárosodás

A CE/BZA farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták, ezért ebben a betegcsoportban a gyógyszer alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A CE/BZA biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ebben a betegcsoportban a gyógyszer alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A CE/BZA-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A CE/BZA a nap bármely szakában bevehető, étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Ismert, feltételezett vagy a kórtörténetben szereplő emlőrák.
- Ismert, a kórtörténetben szereplő vagy feltételezett ösztrogénfüggő rosszindulatú daganat (pl. endometriumrák).
- Kivizsgálatlan genitális vérzés.
- Kezeletlen endometrialis hyperplasia.
- Aktív vagy a kórtörténetben szereplő vénás thromboembolia (pl. mélyvénás thrombosis, tüdőembólia vagy retinavéna-thrombosis).
- Ismert thrombophiliás zavarok (pl. protein C-, protein S- vagy antithrombinhiány, lásd 4.4 pont).
- Aktív vagy a kórtörténetben szereplő artériás thromboemboliás megbetegedés (pl. myocardialis infarctus, stroke).
- Akut májbetegség vagy a kórtörténetben szereplő májbetegség, amennyiben a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem térnek vissza a normálértékre.
- A CE/BZA-t fogamzóképes nők és szoptató nők nem szedhetik (lásd 4.6 és 5.3 pont).
- Porphyrria.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A postmenopausalis tünetek kezelésére a CE/BZA kizárólag olyan tünetek esetén alkalmazható, amelyek hátrányosan befolyásolják az életminőséget. Minden esetben legalább évente alaposan mérlegelni kell a kockázatokat és az előnyöket, és a kezelést csak addig szabad folytatni, amíg az előny meghaladja a kockázatot.

A CE/BZA-tablettát szedő nők nem szedhetnek progesztogéneket, egyéb ösztrogéneket vagy szelektív ösztrogénreceptor-modulátorokat (SERM-ek).

A DUAVIVE (CE/BZA) tablettát korai menopausa kezelésében nem vizsgálták.

Orvosi vizsgálat/utánkövetés

A CE/BZA-kezelés megkezdése vagy újakezdése előtt fel kell venni a teljes személyes és családi anamnézist. Ezek, valamint az ellenjavallatok és az alkalmazásra vonatkozó óvintézkedések alapján fizikális vizsgálatot (beleértve a medencei és emlővizsgálatot) kell végezni. A kezelés folyamán az adott nőbeteg igényeinek megfelelő gyakoriságú és természetű, rendszeres orvosi ellenőrzés javasolt. A nőket tájékoztatni kell arról, hogy az emlőjében észlelt elváltozásokról számoljanak be a kezelőorvosuknak vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakembernek (lásd alább az „Emlőrák” című részt). Vizsgálatokat – beleértve a megfelelő képalkotó vizsgálatokat pl. a mammográfiát – kell végezni a jelenleg elfogadott szűrési gyakorlatnak megfelelően, a beteg klinikai igényeihez igazítva.

Ellenőrzést igénylő kórállapotok

Ha az alábbi kórállapotok bármelyike előfordul, korábban fennállt és/vagy terhesség vagy korábbi hormonkezelés alatt súlyosbodott, a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Figyelembe kell venni, hogy ezek az állapotok a CE/BZA-kezelés alatt kiújulhatnak vagy súlyosbodhatnak, különösen az alábbiak esetében:

- leiomyoma (a méh fibroid tumora) vagy endometriosis
- thromboemboliás zavarok kockázati tényezői (lásd alább)
- ösztrogénfüggő daganatok kockázati tényezői pl. 1. fokú rokonnál előfordult emlőrák
- hypertonia
- májbetegségek (pl. májadenóma)
- diabetes mellitus, érrendszeri szövődményekkel vagy anélkül
- cholelithiasis
- migrén vagy (súlyos) fejfájás
- szisztémás lupus erythematosus
- kórtörténetben szereplő endometrialis hyperplasia (lásd alább)
- epilepszia
- asztma
- otosclerosis

A terápia azonnali megszakításának okai

A terápiát abba kell hagyni, amennyiben ellenjavallat derül ki (pl. vénás thromboembolia, stroke vagy terhesség), valamint az alábbi esetekben:

- sárgaság vagy a májfunkció romlása
- a vérnyomás jelentős megemelkedése
- újonnan kezdődött migrénes fejfájás

Endometrialis hyperplasia és carcinoma

Ép méhvel rendelkező nők esetében hosszan tartó ösztrogénkezelés során megnő az endometrialis hyperplasia és a carcinoma kockázata. A kizárólag ösztrogént szedő nőknél az endometriumrák kockázatának 2-12-szeres növekedéséről számoltak be az ösztrogént nem szedőkhöz képest, a kezelés időtartamától és az ösztrogén dózistól függően. Az emelkedett kockázat a kezelés leállítása után még legalább 10 évig fennáll. A CE/BZA-tablettát szedő nők nem szedhetnek más ösztrogéneket, mert ez megnövelheti az endometrialis hyperplasia és az endometrialis carcinoma kockázatát.

A CE/BZA-tablettában a bazedoxifen hozzáadása csökkenti az endometrialis hyperplasiának – az endometriumrák lehetséges prekursorának – kockázatát.

A kezelés alatt előfordulhat áttöréses vagy pecsételő vérzés. Ha a kezelés alatt egy idő után áttöréses vagy pecsételő vérzés jelentkezik, vagy az folytatódik a kezelés abbahagyása után is, ennek okát ki kell vizsgálni. A kivizsgálás endometrialis biopsziát is magában foglalhat, az endometrium rosszindulatú elváltozásának kizárása érdekében.

Emlőrák

A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy a kizárólag ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelésben részesülő nőknél a kezelés időtartamától függően megnő az emlőrák kialakulásának kockázata.

A Women's Health Initiative (WHI) vizsgálat nem igazolta az emlőrák kockázatának növekedését monoterápiás ösztrogénpótlásban részesülő hysterectomián átesett nőknél.

A megfigyeléses vizsgálatokban többnyire a diagnosztizált emlőrák kockázatának kismértékű növekedéséről számoltak be a csak ösztrogénnel kezelt nőknél, ami azonban alacsonyabb volt, mint az ösztrogén-progesztogén kombinációkat szedők esetében (lásd 4.8 pont). Egy nagy volumenű metaanalízis eredményei azt mutatták, hogy a kezelés abbahagyása után a fokozott kockázat idővel csökken, és a kiindulási értékre való visszatérés időtartama a korábbi hormonpótló kezelés időtartamától függ. Ha a hormonpótló gyógyszert több mint 5 évig szedték, a kockázat 10 évig vagy azon túl is fennállhat.

Egy átlagosan 22 hónapos utánkövetési idejű megfigyeléses vizsgálat szerint a CE/BZA-t alkalmazóknál az emlőrák kockázata ugyanolyan tartományban lehet, mint az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonterápiában részesülőknél. Az továbbra sem ismert, hogy a CE/BZA hosszú távon milyen hatással van az emlőrák kockázatára (lásd 5.1 pont).

Petefészekrák

A petefészekrák sokkal ritkább, mint az emlőrák.

Egy nagy metaanalízisből származó epidemiológiai bizonyítékok enyhén megemelkedett kockázatra utalnak azoknál a nőknél, akiknél az ösztrogén hormonpótló kezelést (hormone replacement therapy, HRT) monoterápiában alkalmazzák. Ez az enyhe kockázatemelkedés 5 éven belül válik nyilvánvalóvá, és a kezelés abbahagyását követően idővel csökken.

Néhány más vizsgálat, például a WHI-vizsgálat, arra utal, hogy a kombinált hormonpótló kezelések alkalmazása hasonló vagy valamelyest alacsonyabb kockázattal járhat együtt (lásd 4.8 pont).

Nem ismert, hogy a CE/BZA milyen hatással van a petefészekrák kockázatára.

Vénás thromboembolia (VTE)

Maximum 2 éves időtartamú klinikai vizsgálatokban CE/BZA-kombinációt kapó, postmenopausában lévő nőknél VTE-esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). Amennyiben VTE-esemény fordul elő, vagy annak gyanúja áll fenn, a CE/BZA alkalmazását azonnal abba kell hagyni.

A SERM-ek (beleértve a bazedoxifent) és az ösztrogének külön-külön is növelik a VTE kockázatát (lásd 4.8 pont).

A hormonterápia a VTE-kialakulás kockázatának 1,3-3-szoros növekedésével jár együtt. Ilyen esemény előfordulása valószínűbb a hormonpótló terápia első évében, mint később (lásd 4.8 pont).

Ismert thrombophiliás betegek esetében megnövekedett a VTE kockázata és ezt a hormonkezelés csak tovább növeli. Ebben a betegcsoportban a CE/BZA alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A VTE általánosan elismert kockázati tényezői közé tartozik az ösztrogén használata, az idősebb kor, a jelentős sebészeti beavatkozás, az elhúzódó immobilizáció, az elhízás ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), a terhesség/szülés utáni időszak, a szisztémás lupus erythematosus (SLE) és a rák. Nincs konszenzus a varicositas lehetséges szerepéről a VTE kialakulásában. Ahogy minden műtéten átesett betegnél, mérlegelni kell a profilaktikus intézkedések szükségességét a műtét utáni VTE megelőzése érdekében.

Ha elektív műtét után elhúzódó immobilizáció várható, akkor a műtét tervezett időpontja előtt 4-6 héttel ajánlatos átmenetileg felfüggeszteni a CE/BZA alkalmazását. A hormonpótlást csak a beteg posztoperatív mobilizálásának befejezése után javasolt újratekinteni. Ezenkívül a CE/BZA-t szedő nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy olyan utazások során, amikor hosszú ideig ülnek, időközönként mozogjanak egy kicsit.

Azoknál a nőknél, akiknek egyéni kórtörténetében nem szerepel VTE, de első fokú hozzátartozójuk esetében fiatalon előfordult thrombosis, felajánlható a szűrés, miután a beteget tájékoztatták annak korlátairól (azaz hogy a szűrés a thrombophiliás problémáknak csak egy részét azonosítja). Ha a családtagoknál thrombophiliás problémát azonosítanak, amely thrombosisal társul, vagy ha a hiba „súlyos” (pl. antithrombin-, protein S- vagy protein C-hiány, vagy a különböző defektusok kombinációja), a hormonkezelés ellenjavallt.

A hosszú távú véralvadásgátló-kezelésben részesülő nőknél alaposan mérlegelni kell a hormonkezelés alkalmazásának előnyeit és kockázatait.

Amennyiben a terápia megkezdése után VTE-esemény fordul elő, vagy annak gyanúja áll fenn, a CE/BZA alkalmazását azonnal abba kell hagyni. Figyelmeztetni kell a nőket, hogy a thromboembolia kialakulását jelző tünetek (fájdalmas alsó végtagi duzzanat, hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom, légszomj) esetén haladéktalanul forduljanak orvoshoz.

Coronaria-betegség

A randomizált, kontrollos vizsgálatok eredményei nem támasztják alá a myocardialis infarctus elleni védelmet ösztrogén monoterápiában részesülő, és coronaria-betegségben szenvedő vagy coronaria-betegségben nem szenvedő nőknél. A randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatok alapján az ösztrogén monoterápiában részesülő hisztrektomizált nők esetében nem nőtt a coronaria-betegség kockázata.

Ischaemiás stroke

Az ösztrogén monoterápia az ischaemiás stroke kockázatának másfélszeres növekedését okozta. A relatív kockázat az életkorral, illetve a menopauzától eltelt idővel nem változik. Azonban, mivel a stroke kiindulási kockázata erősen életkorfüggő, a stroke általános kockázata hormonkezelés alatt álló nőknél az életkorral nőni fog (lásd 4.8 pont).

Egy átlagosan 10–11 hónapos utánkövetési idejű megfigyelés vizsgálat szerint a CE/BZA-t alkalmazóknál a stroke kockázata ugyanolyan tartományban lehet, mint az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonterápiában részesülőknél. Az továbbra sem ismert, hogy a CE/BZA hosszú távon milyen hatással van a stroke kockázatára (lásd 5.1 pont).

Amennyiben stroke fordul elő, vagy annak gyanúja áll fenn, a CE/BZA alkalmazását azonnal abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Egyéb állapotok

- Az ösztrogének folyadékretenciót okozhatnak, ezért a szív- vagy vesebetegségben szenvedő betegeket a CE/BZA-kezelés során gondosan monitorozni kell.
- A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, mivel a CE/BZA keringésben lévő ösztrogén hatóanyagának szintje várhatóan meg fog növekedni. Ebben a betegcsoportban a gyógyszer alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- A hypertriglyceridaemiás nők állapotát az ösztrogén-kezelés ideje alatt gondosan ellenőrizni kell, mert ennél a betegségnél ritka esetekben az ösztrogén-terápia alatt a plazma-trigliceridszint pancreatitist előidéző, nagymértékű emelkedéséről számoltak be. A CE/BZA-kombinációt nem vizsgálták olyan nők esetében, akiknél a kiindulási trigliceridszint >300 mg/dl ($>3,4$ mmol/l) volt. Maximum 2 éves időtartamú klinikai vizsgálatokban a CE/BZA-kombinációval

- összefüggésben a szérumszén-dioxidkoncentráció kiindulási értékhez viszonyított körülbelül 16%-os növekedését figyelték meg a 12. hónapban, és 20%-os növekedést a 24. hónapban. Ezért fontolóra kell venni a szérumszén-dioxid szintek évenkénti ellenőrzését.
- A CE/BZA-kombinációt nem vizsgálták károsodott májfunkciójú (lásd 4.2 és 5.2 pont) és olyan betegek esetében, akiknek kórtörténetében cholestaticus icterus szerepel. Károsodott májfunkciójú nők esetében előfordulhat, hogy az ösztrogének nem megfelelően metabolizálódnak. Olyan nők esetében, akiknél korábbi ösztrogén-kezeléssel vagy terhességgel összefüggésben cholestaticus icterus alakult ki, körültekintéssel kell eljárni, és kiújulás esetén a CE/BZA alkalmazását le kell állítani.
 - Ösztrogént kapó, postmenopausában lévő nők esetében a sebészeti beavatkozást igénylő epebetegség kockázatának 2–4-szeres növekedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A CE/BZA-t kapó betegeknél gondosan monitorozni kell az epebetegség kialakulásának jeleit.
 - Az ösztrogének hatására emelkedik a tiroxinkötő globulin (TBG – thyroid binding globulin) vérszintje, ami miatt megnő a keringés teljes pajzsmirigyhormonszintje. Mindez a fehérjéhez kötött jódfrakció (PBI – protein-bound iodine), a tiroxin (T4) (oszlopkromatográfiával vagy radioimmunassay-vel mért) és a trijótironin (T3) (radioimmunassay-vel meghatározott) szintek emelkedésében nyilvánul meg. A normálisnál magasabb TBG miatt csökken a T3 resin uptake (T3RU). A szabad T4- és T3-szintek nem változnak. További kötőfehérjék plazmaszintje is emelkedhet – a kortikoidkötő globulin (CBG – corticoid binding globulin), a nemihormonkötő globulin (SHBG – sex-hormone-binding globulin) szintek emelkedése miatt például magasabbak a szisztémás keringés kortikoszteroid és nemi hormon szintjei. A szabad vagy biológiai aktivitást kifejtő hormonfrakciók szérumszén-dioxidja nem változik. Más plazmafehérjék (pl. angiotenzinogén/reninszubsztrát, alfa-1-antitripszin, cöruoplazmin) szintje is emelkedhet.

Az ösztrogén-terápia alkalmazása nem javítja a kognitív funkciót. Néhány bizonyíték arra utal, hogy az esetleges dementia kockázata nő azoknál a nőknél, akik 65 éves kor után kezdik meg az ösztrogén monoterápia folyamatos alkalmazását.

Nem ismert, hogy a CE/BZA milyen hatással van a dementia kockázatára.

Segédanyag-tartalom

A gyógyszer laktózt, szacharózt, glükózt (polidextróz és folyékony maltitol formájában) és szorbitot (polidextróz formájában) tartalmaz.

Laktóz, szacharóz és glükóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban, fruktóztoleranciában, illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Szorbit

Ez a gyógyszer szorbitot tartalmaz, amely befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek biohasznosulását. Az egyidejűleg alkalmazott szorbittartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy a CE/BZA-val lefolytatott, a gyógyszerek közötti kölcsönhatást tanulmányozó klinikai vizsgálat és a konjugált ösztrogénekkel vagy a monoterápiaként alkalmazott bazedoxifennel kapcsolatos interakciós vizsgálatok eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze.

Konjugált ösztrogének

In vitro és *in vivo* vizsgálatok kimutatták, hogy az ösztrogéneket részben a citokróm P450-enzimek

metabolizálják, köztük a CYP3A4-enzim. Azonban egy klinikai gyógyszerköcsönhatás-vizsgálatban a CYP3A4-enzimet erősen gátló itakonazol 200 mg-os adagjának ismételt alkalmazása minimális mértékű hatást fejtett ki a bazedoxifen és a konjugált ösztrogének (ösztroen és ekvilin koncentrációjával mért) farmakokinetikai jellemzőire a 0,45 mg CE/20 mg BZA egyszeri adagjával történt együttes alkalmazásakor.

A gyógyszer-metabolizáló enzimeket indukáló szerek, mint az antikonvulzánsok (pl. fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin) és egyes antiinfektív szerek (pl. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) egyidejű alkalmazásakor felgyorsulhat az ösztrogének metabolizációjának üteme. Bár a ritonavir és a nelfinavir erős hatású enzimgátlók, azonban szteroid hormonokkal együtt adva enziminduktorként viselkednek. A közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) kivonatát tartalmazó gyógynövénykészítmények szintén indukálhatják az ösztrogének metabolizmusát. Klinikailag az ösztrogének metabolizmusának fokozódása csökkentheti azok hatását, valamint a méhvérzés jellege is megváltozhat.

Az ösztrogént tartalmazó HRT hatása egyéb gyógyszerekre

Az ösztrogént tartalmazó hormonális fogamzásgátlókról kimutatták, hogy együttes alkalmazásakor szignifikánsan csökkentik a lamotrigin plazmakoncentrációját, a lamotrigin-glükuronidáció indukciója révén. Ez csökkentheti a görcsrohamok kontrollját. Bár a hormonpótló kezelés és a lamotrigin közötti potenciális interakciót nem vizsgálták, várhatóan hasonló interakció történik, ami a görcsrohamok kontrolljának csökkenéséhez vezethet azoknál a nőknél, akik együttesen alkalmazzák a két gyógyszert.

Bazedoxifen

Az ismert, uridin-glükuronil-transzferázt (UGT) indukáló szerek, mint például a rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin és fenitoin egyidejű alkalmazásakor felgyorsulhat a bazedoxifen lebontásának üteme, amely a bazedoxifen szisztémás koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. A bazedoxifen-expozíció csökkenése az endometriális hyperplasia kockázatának növekedésével járhat együtt. (lásd 4.4 pont).

A bazedoxifen metabolizmusában a citokróm P450- (CYP) enzimek csak kismértékben vagy egyáltalán nem vesznek részt. A bazedoxifen nem serkenti, illetve gátolja a főbb CYP-izoenzimek aktivitását, és a CYP által mediált metabolizmus útján valószínűleg nem lép kölcsönhatásba az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel.

Nem fordult elő jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a bazedoxifen és a következő gyógyszerek között: ibuprofén, atorvasztatin és azitromicin, illetve egy alumínium-hidroxidot és magnézium-hidroxidot tartalmazó savlekötő.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A CE/BZA kizárólag postmenopausában lévő nők esetében alkalmazható, terhes vagy fogamzóképes nők számára ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A CE/BZA-nak terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. Ha a kezelés folyamán a beteg teherbe esik, a CE/BZA alkalmazását azonnal be kell fejezni.

Az eddigi epidemiológiai vizsgálatok szerint, ha a terhesség ideje alatt a terhes nő véletlenül ösztrogént kapott, sem teratogén, sem magzatkárosító hatást nem lehetett kimutatni.

Nyulakkal elvégzett vizsgálatokban a bazedoxifen monoterápia reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberre a potenciális veszély nem ismert.

Szoptatás

A CE/BZA alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Nem ismert, hogy a bazedoxifen kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Kimutatható mennyiségű ösztrogént találtak konjugált ösztrogéneket kapó anyák tejében. Ösztrogén alkalmazása szoptató anyáknál csökkentette az anyatej mennyiségét és rontotta annak minőségét.

Termékenység

Nem végeztek állatkísérletes vizsgálatokat a CE/BZA-kombináció reprodukcióra gyakorolt hatásaival kapcsolatban.

Patkányoknál végzett vizsgálatokban a bazedoxifen a termékenységet károsító hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberre a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CE/BZA kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A bazedoxifen monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatásként somnolenciáról számoltak be, és a betegek figyelmét fel kell hívni a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt potenciális hatásra.

A bazedoxifen monoterápiát kapó betegek esetében a forgalomba hozatal követő jelentésekben beszámoltak a látással kapcsolatos tünetekről, mint például a látásélesség zavaráról vagy homályos látásról. Ha ilyen tünetek előfordulnak, a betegeknek kerülniük kell a gépjárművezetést és a pontos látást igénylő gépek kezelését addig, amíg a tünetek el nem múlnak, vagy amíg az orvos azt nem mondja, hogy ezek a tevékenységek biztonsággal végezhetők.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasi fájdalom, amely a klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknek több mint 10%-ánál fordul elő.

Ritkán előfordulhatnak súlyos vénás thromboemboliás események (1000 beteg közül kevesebb, mint 1 esetben).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a CE/BZA alkalmazása mellett (n = 3168) megfigyelt mellékhatásokat sorolja fel. A mellékhatásokat a következő kategóriákba sorolták be: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Vulvovaginalis candidiasis		

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Érbetegségek és tünetek				Vénás thromboemboliás események (beleértve a tüdőembóliát, a retinavénathrombosit, a mélyvénás thrombosit és a thrombophlebitist).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	Székrekedés; hasmenés; hányinger		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholecystitis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett trigliceridszint a vérben		

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az emlőrák kockázata

Az emlőrák ösztrogén monoterápiával összefüggő kockázatát több vizsgálat igazolta. Az ösztrogén monoterápiában részesülőknél a kockázatnövekedés kisebb, mint az ösztrogén-progesztogén kombinációkat alkalmazóknál. A kockázat mértéke függ az alkalmazás időtartamától (lásd 4.4 pont). A legnagyobb randomizált, placebokontrollos vizsgálatnak (a WHI-vizsgálat) és a prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb volumenű metaanalízisének eredményein alapuló abszolút kockázatbecsléseket az alábbiakban mutatjuk be.

Amerikai WHI ösztrogén monoterápiás kar – az emlőrák többletkockázata 5 éves alkalmazás után

Életkortartomány (év)	Incidencia/1000 placebo karon lévő nő az 5 éves vizsgálat alatt	Kockázati arány és 95%-os konfidenciaintervallum (CI)	Többletesetek száma 5 év alatt /1000, csak ösztrogénkezelést kapott személy (95%-os CI)
CE ösztrogén monoterápia			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*

* A WHI vizsgálatot olyan nők részvételével végezték, akiknek nem volt méhe, és ez nem igazolta az emlőrák kockázatának növekedését.

Prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb volumenű metaanalízise

Az emlőrák becsült többletkockázata 5 éves alkalmazás után 27 kg/m² testtömegindexű nőknél

Életkor a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Incidencia 5 év alatt/1000 hormonpótló kezelésben soha nem részesült személy (50–54 éves)*	Kockázati arány	Többszörös esetek száma 5 év után/1000, hormonpótló kezelést kapott személy
Ösztrogén monoterápia			
50	13,3	1,2	2,7

*Angliában 2015-ben 27 kg/m² testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciára arányok alapján.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, az emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.

Az emlőrák becsült többletkockázata 10 éves alkalmazás után 27 kg/m² testtömegindexű nőknél

Életkor a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Incidencia hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó 1000 nőre vetítve, 10 év alatt (50–59 éves)*	Kockázati arány	Többszörös esetek száma / 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó személy 10 év után
Ösztrogén monoterápia			
50	26,6	1,3	7,1

*Angliában 2015-ben 27 kg/m² testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciára arányok alapján.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, az emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.

Az endometriumrák kockázata

Postmenopausában lévő nők, akiknek van méhük

Az endometriumrák kockázata 1000 hormonpótló kezelést nem kapó nő közül, akinek van méhe, nagyjából 5.

Olyan nők számára, akiknek van méhe, az ösztrogén HRT monoterápiában nem javasolt, mert megnöveli az endometriumrák kockázatát (lásd 4.4 pont). Az ösztrogén monoterápia időtartamától és az ösztrogén dózistól függően az epidemiológiai vizsgálatokban az endometriumrák kockázatának növekedése 1000 50–65 év közötti nő közül 5–55 újonnan diagnosztizált eset volt.

A CE/BZA-tabletta bazedoxifent tartalmaz, amely csökkenti az ösztrogén monoterápia esetén előforduló endometrialis hyperplasia kockázatát (lásd 4.4 pont). Az endometrialis hyperplasia az endometriumrák prekursora lehet.

Petefészekrák

Az ösztrogén hormonpótló kezelés monoterápiában történő alkalmazását a petefészekrák kismértékben fokozott kockázatával hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont).

52 epidemiológiai vizsgálat metaanalízise a petefészekrák megnövekedett kockázatáról számolt be azoknál a nőknél, akik épp akkor hormonpótló kezelésben részesültek, azokhoz a nőkhöz képest, akik soha nem kaptak hormonpótló kezelést (RR: 1,43, 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 1,31–1,56). Az 5 évig hormonpótló kezelést kapó, 50–54 év közötti nőknél ez 2000 kezelt nőre számítva körülbelül 1 új esetet eredményez. Az 50–54 év közötti hormonpótló kezelést nem kapó nők esetében 2000-ből körülbelül 2 nőnél diagnosztizálnak petefészekrákot egy 5 éves időszak alatt.

A vénás thromboembolia kockázata

A bazedoxifen osteoporosis kezelésére való alkalmazásának vizsgálatában (átlagéletkor = 66,5 év) a 3 éves vizsgálati időszak alatt a VTE előfordulási aránya 1000 nővévenként 2,86 volt a bazedoxifent (20 mg) kapó csoportban és 1,76 a placebocsoportban. Az 5 éves vizsgálati időszakban ez az arány 2,34 volt a 20 mg bazedoxifent kapó csoportban és 1,56 a placebocsoportban. 7 év után az 1000 nővévenkénti VTE-arány a 20 mg bazedoxifent kapó csoportban 2,06, a placebocsoportban pedig 1,36 volt.

Az ösztrogénekről ismert, hogy növelik a VTE kockázatát (lásd 4.4 pont). Ilyen reakció előfordulása valószínűbb a kezelés első évében, mint később. A legnagyobb randomizált vizsgálatból származó adatokat az alábbiakban foglaljuk össze.

WHI-vizsgálatok, ösztrogén monoterápiás kar – a VTE többletkockázata 5 éves alkalmazás után

Életkortartomány (év)	Incidencia/1000 placebo karon lévő nő az 5 éves vizsgálat alatt	Kockázati arány és 95%-os CI	Többletesetek száma/1000 felhasználó
Szájon át alkalmazott ösztrogén monoterápia*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*Olyan nőkkel végzett vizsgálat, akiknek nincsen méhe

Az ischaemiás stroke kockázata

Az ösztrogén monoterápia alkalmazása az ischaemiás stroke relatív kockázatának másfélszeres növekedését okozta. A relatív kockázat nem függ az életkortól, illetve az alkalmazás időtartamától, de mivel a kiindulási kockázat erősen életkorfüggő, a stroke kockázata az ösztrogénkezelés alatt álló nőknél az életkorral nő (lásd 4.4 pont). Az ischaemiás stroke további kockázatát öt éves alkalmazás során a legnagyobb randomizált vizsgálatban (WHI) értékelték, amit 50-59 éves nőkkel végeztek, akiknek nincs méhük.

WHI vizsgálatok összesítése – az ischaemiás stroke* többletkockázata 5 éves alkalmazás után

Életkortartomány (év)	Incidencia/1000 placebo karon lévő nő az 5 éves vizsgálat alatt	Kockázati arány és 95%-os CI	Többletesetek száma/1000, 5 éven át hormonpótló kezelést kapó személy (95%-os CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Az ischaemiás és a haemorrhagiás stroke között nem tettek különbséget.

A konjugált ösztrogénekkal és/vagy a bazedoxifennel végzett monoterápiával kapcsolatban jelentett mellékhatások

A mellékhatásokat a következő kategóriákba sorolták be: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A konjugált ösztrogénnel végzett monoterápiával kapcsolatban megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Vaginitis		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			A jóindulatú meningeoma növekedésének serkentése; fibrocisztás emlőbetegség	A hepaticus haemangiomák megnagyobbodása
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység	Angiooedema; anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók; urticaria	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Glükózintolerancia	A porphyria súlyosbodása; hypocalcaemia (a súlyos hypocalcaemiára hajlamosító betegségekben szenvedő betegek esetében)
Pszichiátriai kórképek		Dementia; depresszió; hangulatváltozás; változások a libidóban	Ingerlékenység	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Migrén; fejfájás; szédülés; idegesség	Az epilepszia súlyosbodása	A chorea súlyosbodása
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Kontaktlencse-intolerancia		
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek			Myocardialis infarctus	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Az asthma súlyosbodása	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger	Pancreatitis; ischaemiás colitis; hányás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Hirsutismus; kiütés; pruritus; chloasma		Erythema multiforme; erythema nodosum

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia; lábikragörcsök			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőfájdalom, -nyomásérzékenység, -magnagyobbodás, -váladékozás, leukorrhoea	Méhnyak-ectropion; a cervicalis nyák megváltozása	Medencetáji fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-változások (növekedés vagy csökkenés)			A vérnyomás megemelkedése

A bazedoxifen monoterápiával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Somnolentia		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Retinalis vena thrombosis	Látásélesség csökkenése, homályos látás, photopsia, látótérkiesés, látáskárosodás, száraz szem, szemhéj-oedema, blepharospasmus, szemfájdalom és szemduzzanat*
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek				Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok		Mélyvénás thrombosis; felületes thrombophlebitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Tüdőembólia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Szájszárazság		

Szervrendszer	A mellékhatások előfordulási gyakorisága			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria, kiütés, pruritus		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök (beleértve a lábikragörcsöt)			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás oedema			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A vér trigliceridszintjének emelkedése, az alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése, az aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése		

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs specifikus antidotum. Túladagolás esetén javasolt a beteg monitorozása az esetleges mellékhatások jelei vagy tünetei tekintetében, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

Az ösztrogént tartalmazó gyógyszerekkel felnőttek és gyermekek esetében történt túladagolás tünetei a következők lehetnek: hányinger, hányás, az emlő nyomásérzékenysége, szédülés, hasi fájdalom, álmoság/kimerültség; nőknél megvonásos vérzés alakulhat ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai, ösztrogének kombinációi egyéb gyógyszerekkel; ATC kód: G03CC07

Hatásmechanizmus

A CE/BZA-ban a konjugált ösztrogének a szelektív ösztrogénreceptor modulátor (SERM) bazedoxifennel vannak jelen, amit szövetszelektív ösztrogénkomplepként (TSEC) határoznak meg. A

konjugált ösztrogének hatóanyagai elsősorban az ösztron-szulfát-észterei, az ekvilin-szulfátok és a $17\alpha/\beta$ -ösztradiol. Ezek helyettesítik a menopausalis nők lecsökkent ösztrogéntermelését, és enyhítik a menopausalis tüneteket. Mivel az ösztrogének serkentik az endometrium növekedését, az ellenhatás nélküli ösztrogének növelik az endometrialis hyperplasia és a rák kockázatát. A bazedoxifen hozzáadása, amely a méhben ösztrogénreceptor-antagonistaként működik, nagymértékben csökkenti az ösztrogén-indukált endometrialis hyperplasia kockázatát nem hisztirektomizált nők esetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A CE/BZA biztonságosságát 4868 postmenopausában lévő nő részvételével értékelték, akik 5, III. fázisú vizsgálatban vettek részt. Ezen nők közül 1585 részesült 0,45 mg CE/20 mg BZA kezelésben, 1241 nő pedig placebót kapott. A hosszú távú CE/BZA-expozíciót legfeljebb 2 éven át értékelték; 3322 nő kapott CE/BZA-t legalább 1 éven át, 1999 nő pedig 2 éven át.

Az ösztrogénhiány tüneteinek enyhítése és a vérzési mintázatra kifejtett hatás

A kezelés első néhány hetében enyhültek a menopausalis tünetek. Egy 12 hetes vizsgálatban a 0,45 mg CE/20 mg BZA szignifikánsan csökkentette a hőhullámok számát és súlyosságát a placebohoz képest a 4. és a 12. héten.

Egy vizsgálatban a 0,45 mg CE/20 mg BZA kezelést kapó nők 97%-ánál jelentettek amenorrhoeát a kezelés 10–12. hónapjában. A 0,45 mg CE/20 mg BZA csoportban a nők 7%-ánál számoltak be szabálytalan vérzésről és/vagy pecsételő vérzésről a kezelés első 3 hónapjában, 3%-ánál pedig a kezelés 10–12. hónapjában.

Egy másik vizsgálatban a 0,45 mg CE/20 mg BZA kezelést kapó nők 96%-ánál jelentettek amenorrhoeát a kezelés 10–12. hónapjában. A 0,45 mg CE/20 mg BZA csoportban a nők 8%-ánál számoltak be szabálytalan vérzésről és/vagy pecsételő vérzésről az első 3 hónapban, 4%-ánál pedig a kezelés 10–12. hónapjában.

Emlősrűség (denzitás)

A 0,45 mg CE/20 mg BZA kombináció esetében a mammográfiás emlősrűség változásai hasonlóak voltak a placebo esetén megfigyeltekhez 1 éves kezelés alatt.

Az emlőrák kockázata

Öt nagy amerikai egyesült államokbeli egészségbiztosítási igénybejelentési adatbázisból származó, a gyógyszert újonnan alkalmazók adataival végzett, átlagosan 22 hónapos utánkövetésű megfigyeléses vizsgálat szerint a CE/BZA-t használók körében az emlőrák incidenciaránya 10 000 személyévenként 27,21 volt (95%-os CI: 19,91–34,51) 55 eset alapján. Az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonkezelést kapók körében az incidenciarány 10 000 személyévenként 36,33 volt (95%-os CI: 30,42–42,24) 231 eset alapján. Az továbbra sem ismert, hogy a CE/BZA hosszú távon milyen hatással van az emlőrák kockázatára.

A stroke kockázata

Öt nagy amerikai egyesült államokbeli egészségbiztosítási igénybejelentési adatbázisból származó, a gyógyszert újonnan alkalmazók adataival végzett, átlagosan 10–11 hónapos utánkövetésű megfigyeléses vizsgálat szerint a CE/BZA-t használók körében a stroke incidenciaránya 10 000 személyévenként 14,04 volt (95%-os CI: 1,03–27,05) 15 eset alapján. Az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonkezelést kapók körében az incidenciarány 10 000 személyévenként 13,36 volt (95%-os CI: 7,11–19,61) 41 eset alapján. Az továbbra sem ismert, hogy a CE/BZA hosszú távon milyen hatással van a stroke kockázatára.

A csontsűrűsége kifejtett hatások

Egy 1 éves vizsgálatban a 0,45 mg CE/20 mg BZA kombináció 12 hónap elteltével a placebóval összehasonlítva jelentős eltérést mutatott a kiinduláshoz képest az gerinc lumbalis szakaszának csontsűrűségében (+1,52%). A csontsűrűségnek ez a változása hasonló volt az önmagában alkalmazott 20 mg bazedoxifenhez (+1,35%), és kisebb volt, mint a 0,45 mg konjugált ösztrogének/1,5 mg medroxioprogesteron hatása (+2,58%) ugyanebben a vizsgálatban.

Idősek

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban CE/20 mg BZA kombinációt kapó összes nő közül 2,4% (n=77) volt ≥ 65 éves életkorú. Nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság vagy a hatékonyság tekintetében a 65 év feletti és az annál fiatalabb nők között, de az idősebbek esetében nem zárható ki a fokozottabb érzékenység.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a CE/BZA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az „ösztrogénhiány tüneteinek kezelése postmenopausában lévő nők esetében” indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A CE/BZA-val kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat egészséges, postmenopausában lévő nők részvételével végezték, akiknél természetes módon alakult ki menopausa, illetve, akik bilaterális oophorectomián estek át.

A 0,45 mg CE/20 mg BZA kombináció többszöri dózisát követően a konjugált ösztrogén és bazedoxifen esetében mért átlagos egyensúlyi farmakokinetikai paramétereket az alábbi táblázat tartalmazza.

Átlag $\pm$ SD egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek (n = 24)

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (óra)	AUC _{egyen} (ng*óra/ml)
Bazedoxifen	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
A kiindulási értékre korrigált összes ösztron	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

Felszívódás

Egyszeri dózis CE/BZA kombináció esetében a bazedoxifen körülbelül 2 órás, a kiindulási értékre korrigált összes ösztron körülbelül 8,5 órás t_{max} -értékkel szívódott fel. Amikor egyszeri dózisban 0,625 mg CE/20 mg BZA kombinációt nagy zsírtartalmú étellel együtt alkalmaztak, ez a bazedoxifen C_{max} értékét nem érintette, de a görbe alatti terület (AUC) körülbelül 25%-kal nőtt. Az étel csekély hatással volt, vagy egyáltalán nem volt hatással a konjugált ösztrogének expozíciójára.

A CE/BZA kombináció étkezéstől függetlenül bevehető.

A BZA monoterápiában történt alkalmazását követően a plazmakoncentráció lineáris növekedést mutatott, egyszeri dózis esetén 0,5 mg-tól 120 mg-ig, többszöri dózis esetén pedig 1 mg-tól 80 mg-ig. A BZA abszolút biohasznosulása körülbelül 6%.

A konjugált ösztrogének vízben oldódnak és a gyógyszerformából való felszabadulás után jól felszívódnak a gastrointestinalis traktusból. Az ösztrogén dózisarányosságát a konjugált ösztrogénekkel végzett két vizsgálatban értékelték. Mind az AUC, mind pedig a C_{max} esetében a dózissal arányos növekedést figyeltek meg, a konjugált ösztrogének 0,3–0,625 mg

dózistartományában, az összes (konjugált plusz nem konjugált) ekvilin, a kiindulási értékre korrigált összes ösztroon és a kiindulási értékre korrigált nem konjugált ösztroon tekintetében.

Eloszlás

A konjugált ösztrogének és a bazedoxifen eloszlását a CE/BZA-kombináció alkalmazását követően nem vizsgálták.

3 mg BZA intravénás, önmagában történő alkalmazása után a megoszlási térfogat $14,7 \pm 3,9$ l/kg volt. A BZA *in vitro* nagymértékben (98–99%) kötődik plazmafehérjékhez, de a nemihormonkötő globulinhoz (SHBG) nem.

Az exogén ösztrogének eloszlása hasonló az endogén ösztrogénekéhez. Az ösztrogének nagymértékben eloszlanak a szervezetben, és általában a nemi hormonok célszerveiben találhatók meg nagy koncentrációban. A vérben keringő ösztrogének nagyrészt SHBG-hez és albuminhoz kötődnek.

Biotranszformáció

A konjugált ösztrogének és a BZA metabolizmusát a CE/BZA-kombináció alkalmazását követően nem vizsgálták.

A keringő ösztrogének a metabolikus átalakulás dinamikus egyensúlyában vannak. A 17-béta-ösztrodiol reverzibilis módon ösztroonná alakul, majd mindkét vegyületből ösztriol képződik, ami a vizeletben lévő fő metabolit. Postmenopausában lévő nőknél a keringésben lévő ösztrogének jelentős része szulfát, különösen ösztroon-szulfát formájában van jelen, ami az aktívabb ösztrogének képződéséhez rendelkezésre álló keringő tartalékként szolgál.

A bazedoxifen metabolizmusát postmenopausában lévő nők esetében 20 mg radioizotoppal jelölt BZA alkalmazását követően vizsgálták. A BZA nagymértékben metabolizálódik nőknél. A fő metabolikus útvonal a glükuronidáció. A bazedoxifen metabolizmusában a citokróm P450-rendszer csak kismértékben vagy egyáltalán nem vesz részt. A keringésben lévő fő metabolit a bazedoxifen-5-glükuronid. Ennek a glükuronidnak a koncentrációja körülbelül 10-szerese a plazmában változatlan formában jelenlévő BZA-koncentrációnak.

Elimináció

Egyszeri dózis CE/BZA-kombináció esetében az összes ösztroon (amely a konjugált ösztrogéneket jelenti) körülbelül 17 órás felezési idővel eliminálódik. A BZA körülbelül 30 órás felezési idővel eliminálódik. Az egyensúlyi koncentrációt naponta egyszeri alkalmazás esetén a második hétre érik el.

A 17-béta-ösztrodiol, az ösztroon és az ösztriol a vizelettel választódnak ki glükuronid- és szulfátkonjugátumok formájában.

A BZA clearance-e $0,4 \pm 0,1$ l/óra/kg, intravénás alkalmazás alapján. A radioaktív izotóppal jelölt BZA főként a széklettel választódik ki, és a dózisnak kevesebb, mint 1%-a ürül a vizelettel.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A CE/BZA farmakokinetikáját 75 év feletti nők esetében nem vizsgálták.

Az egyszeri dózisban alkalmazott 20 mg BZA farmakokinetikáját 26 egészséges, postmenopausában lévő nő esetében értékelték. Az 51–64 éves nőkkel ($n = 8$) összehasonlítva a 65–74 éves nők ($n = 8$) esetében az AUC átlagosan 1,5-szeres növekedést mutatott, a 75 év feletti nők esetében ($n = 8$) pedig 2,6-szoros AUC-növekedés volt megfigyelhető. Ez a növekedés nagy valószínűséggel a májfunkció életkorral összefüggő változásaiból adódik.

Vesekárosodás

A CE/BZA farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A bazedoxifen monoterápiára vonatkozóan korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre (n = 5) közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal kapcsolatban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc). Ezeknek a vizsgálati alanyoknak egyszeri 20 mg BZA-dózist adtak. Elhanyagolható (< 1%) mennyiségű BZA ürült a vizelettel. A vesekárosodás csekély hatást fejtett ki vagy egyáltalán nem volt hatással a bazedoxifen farmakokinetikájára.

Májkárosodás

A CE/BZA farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő nők esetében nem vizsgálták.

Egyszeri 20 mg bazedoxifen-dózis kiürülését hasonlították össze májkárosodásban szenvedő nők (Child-Pugh Class A [n = 6], B [n = 6] és C [n = 6]) és normál májműködési vizsgálati alanyok (n=18) esetében. A májkárosodásban szenvedő nők esetében az AUC átlagosan 4,3-szoros növekedést mutatott a kontrollokhoz képest. A biztonságossággal és hatásossággal kapcsolatban májkárosodásban szenvedő nők esetében nem végeztek további vizsgálatokat. Ebben a betegcsoportban a CE/BZA alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Testtömeg-index (body mass index, BMI)

Egy farmakokinetikai vizsgálatból (n=24) úgy tűnt, hogy a testtömegindex kevés hatást gyakorolt a konjugált ösztrogének és a BZA szisztémás expozíciójára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A CE/BZA karcinogenitásával, mutagenitásával és termékenységet csökkentő hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat. Az alábbi adatok a bazedoxifennel végzett vizsgálatok eredményein alapulnak.

Transzgenic egerekkel elvégzett 6 hónapos karcinogenitási vizsgálatban megnövekedett a jóindulatú, granulosa-sejtes petefészekdaganatok incidenciája naponta 150 vagy 500 mg/ttkg dózist kapó nőstény egereknél. Ezen csoportokban a bazedoxifen szisztémás expozíció (AUC) 35-ször és 69-szer akkora volt, mint a 14 napon keresztül napi 20 mg kezelésben részesülő menopausában lévő nőknél.

Egy patkányokkal végzett 2 éves vizsgálatban megnövekedett a jóindulatú, granulosa-sejtes petefészekdaganatok incidenciája a készítményt 0,03% és 0,1% étrendi koncentrációban kapó nőstény patkányokban. Ezekben a csoportokban a bazedoxifen szisztémás expozíció (AUC) 2,6-szorosa és 6,6-szorosa volt annak, mint amit a 14 napon keresztül napi 20 mg kezelésben részesülő menopausában lévő nőknél figyeltek meg.

A bazedoxifent kapó nőstény egerekben és patkányokban megfigyelt jóindulatú, granulosa-sejtes petefészekdaganatok kialakulása a SERM-csoportba tartozó hatóanyagokra általában jellemző farmakológiai hatás, amely rácsálókban figyelhető meg, ha a reprodukív életszakaszukban kezelik őket, amikor a petefészek működnek és reagálnak a hormonális stimulációra.

A bazedoxifen hím patkányokra specifikus nephropathiákat (corticomedullaris nephrocalcinosis és fokozott spontán krónikus progresszív nephropathia), valamint ehhez kapcsolódó adenomákat és carcinomákat okozott, a 20 mg klinikai dózishoz képest 0,05–4-szeres expozíciós aránynál és a testfelület nagysága alapján (mg/m²) kb. 0,6–22-szeres dózisaránynál. Ezen eredmények a patkányokra jellemzőnek tekinthetők, és emberek esetében nagy valószínűséggel nincs relevanciájuk. Vesesejtes carcinomákat figyeltek meg egy 18 hónapos, csontokat érintő hatásossági vizsgálatban, melyben idős, ovariektomizált cynomolgus majmokat értékelték, ahol a 20 mg klinikai dózishoz képest 0,05–16,3-szeres expozíciós arány, a testfelület nagysága alapján (mg/m²) kb. 0,2–24-szeres dózisarány volt jellemző. Ismert, hogy ezek a daganatok idős, nem humán főemlősök körében fordulnak elő, és megjelenésük az időskorú majmokban spontánnak tekinthetők, de vélelmezhetően emberek esetében nincs relevanciájuk.

A BZA az elvégzett teszt sorozatban nem bizonyult genotoxikusnak vagy mutagénnek. A teszt sorozat az alábbi tesztek foglalta magában: *in vitro* bakteriális reverz mutációs assay, *in vitro* emlőssejt forward mutációs assay L5178Y egér lymphoma sejtek timidin-kináz (TK+/-) lókusán, *in vitro* kromoszómaaberrációs assay kínai hörcsögpetestefészek-sejtekben (CHO) és *in vivo* egér mikronukleusz teszt.

A CE/BZA reprodukciós toxicitásával és termékenységet csökkentő hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat. Az alábbi adatok a BZA-val végzett vizsgálatok eredményein alapulnak.

A BZA nyulakkal végzett vizsgálataiban abortuszt, a szív (kamrai septalis defectus) és a csontrendszer (késleltetett csontosodás, kóros alakú vagy elrendeződésű csontok, elsősorban a gerinc és a koponya területén) rendellenességeit figyelték meg a magzatoknál, naponta $\geq 0,5$ mg/ttkg dózisok esetében, amelyek az anyaállatra toxikusak voltak (ez a human expozíció 1,5-szerese). Amikor patkányokat kezeltek naponta ≥ 1 mg/ttkg (az anyaállatra toxikus) BZA-val (a human expozíció $\geq 0,4$ -szerese), az élve született kölykök számának csökkenését és/vagy a magzati testsúly csökkenését figyelték meg. Magzati fejlődési rendellenességeket nem észleltek.

Nőstény patkányoknak naponta 0,3–30 mg/ttkg bazedoxifent (a testfelület nagysága [mg/m^2] alapján a humán dózis 0,15–14,6-szorosa [emberek esetében a 20 mg/ttkg dózis 12,3 mg/m^2]) adtak a kezeletlen hímekkel való párzás előtt és közben. Minden bazedoxifennel kezelt csoportban az ösztroz-ciklusra és a termékenységre gyakorolt káros hatásokat figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI jellemzők

6.1 Segédanyagok felsorolása

Konjugált ösztrogének tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Cellulóz por
Hipromellóz 2208 (100 00 mPa•s) (E464)
Magnézium-sztearát
Kalcium-foszfát

Inert töltőanyag-bevonat

Szacharóz
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Hipromellóz 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hipromellóz 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogol 400

Bazedoxifen aktív bevonat

Szacharóz
Hipromellóz 2910 (3 mPa•s) (E464)
Szacharóz-monopalmitát
Aszkorbinsav

Színes bevonat

Hipromellóz 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 400

Vörös vas-oxid (E172)

Színtelen bevonat

Hidroxiethylcellulóz

Povidon (E1201)

Polidextróz (E1200) (glükózt és szorbitot tartalmaz)

Folyékony maltitol

Poloxamer 188

Jelölőfesték

Fekete vas-oxid (E172)

Propilénlikol (E1520)

Hipromellóz 2910 (6 mPa•s)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A buboréksomagolás tasakjának felbontása után 60 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db szabályozott hatóanyagleadású tablettát tartalmazó PVC/Aclar/PVC buboréksomagolás. Minden buboréksomagolás oxigén abszorbens zacskót tartalmazó alumíniumfólia tasakban van lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/960/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. december 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. november 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletták
konjugált ösztrogének/bazedoxifen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,45 mg konjugált ösztrogéneket és 20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetátot tartalmaz szabályozott hatóanyagleadású tablettaként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz, szacharóz, polidextróz és folyékony maltitol. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szabályozott hatóanyagleadású tabletták.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A tablettát egészben kell lenyelni.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

A buboréksomagolás tasakjának felbontása után 60 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/960/001 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS TASAKJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletták
konjugált ösztrogének/bazedoxifen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,45 mg konjugált ösztrogéneket és 20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetátot tartalmaz szabályozott hatóanyagleadású tablettaként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz, szacharóz, polidextróz és folyékony maltitol. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szabályozott hatóanyagleadású tabletták.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A tablettát egészben kell lenyelni.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

A buboréksomagolás tasakjának felbontása után 60 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/960/001 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletta
konjugált ösztrogének/bazedoxifen

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletta konjugált ösztrogének/bazedoxifen

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DUAVIVE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DUAVIVE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a DUAVIVE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DUAVIVE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DUAVIVE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A DUAVIVE két hatóanyagot, az ún. konjugált ösztrogéneket és bazedoxifent tartalmaz. A konjugált ösztrogének a hormonpótló kezelés elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. A bazedoxifen a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) elnevezésű, nem hormonális gyógyszerek csoportjába tartozik.

A DUAVIVE olyan, a menopauzán túl lévő nők számára javasolt, akik nem estek át méheltávolításon és az elmúlt 12 hónapban nem volt természetes menstruációjuk.

A DUAVIVE az alábbiak kezelésére alkalmazható:

A menopauza után megjelenő tünetek enyhítése

A menopauza során a női szervezet által termelt ösztrogén mennyisége lecsökken. Ez az arcon, a nyakon és a mellkason jelentkező forróságérzést („hőhullámokat”) okozhatja. A DUAVIVE enyhíti ezeket a tüneteket, amelyek a menopauza után jelentkezhetnek. Csak abban az esetben fogják felírni Önnek ezt a gyógyszert, ha a tünetei súlyos mértékben gátolják mindennapi életét, és kezelőorvosa megállapítja, hogy másfajta hormonpótló kezelés nem alkalmas az Ön számára.

2. Tudnivalók a DUAVIVE szedése előtt

Kórtörténet és rendszeres ellenőrzések

A DUAVIVE szedésének vannak kockázatai, amelyeket figyelembe kell venni, amikor arról döntenek, hogy Ön elkezdje-e szedni ezt a gyógyszer vagy arról, hogy tovább folytassa-e a gyógyszer szedését.

Nincs tapasztalat arról, miként hat a DUAVIVE azon nők szervezetére, akik korai menopauzán estek át (a petefészkek működésének hiánya vagy műtét miatt).

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, kezelőorvosa ki fogja kérdezni Önt saját és családi kórtörténetéről. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy fizikális vizsgálatot végez. Ez magában foglalhat egy emlővizsgálatot és/vagy egy belgyógyászati vizsgálatot, ha szükséges vagy ha bármilyen különleges aggály merül fel Önnél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen egészségügyi problémája vagy betegsége van.

Miután elkezdte szedni ezt a gyógyszert, rendszeresen ellenőrzéseken kell megjelennie kezelőorvosánál (legalább évente egyszer). Ezen ellenőrző vizsgálatok során kezelőorvosával beszélje meg a DUAVIVE további szedésének előnyeit és kockázatait. Az alábbiak javasoltak:

- rendszeres emlőszűrés és méhnyakkenet-vizsgálat, kezelőorvosa javaslata alapján.
- rendszeres emlőellenőrzés az alábbiak tekintetében: a bőr gödörösödése, a mellbimbó elváltozásai, illetve bármilyen látható vagy érezhető csomó.

Ne szedje a DUAVIVE-et

- Ha allergiás a konjugált ösztrogénekre, a bazedoxifenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha emlőrákban szenved, korábban előfordult Önnél, vagy fennáll annak gyanúja.
- Ha ösztrogénekre érzékeny rákban (például a méh nyálkahártyájának (endometrium) daganatos betegségében) szenved, korábban előfordult Önnél, vagy fennáll ennek gyanúja.
- Ha nemrégiben megmagyarázhatatlan hüvelyi vérzése volt.
- Ha a méhnyálkahártyája nagyon megvastagodott (endometrium hiperplázia), és ez nincs kezelve.
- Ha jelenleg vagy a múltban előfordult Önnél vénás vérrög (trombózis) például a lábában (mélyvénás trombózis), a tüdejében (tüdőembólia) vagy a szemében (retinavénák trombózisa).
- Ha véralvadási zavarban szenved (pl. protein C-, protein S- vagy antitrombinhiány).
- Ha jelenleg vagy a közelmúltban artériás vérrög okozta betegség (például szívroham, agyi érkatasztrófa [sztrók] vagy angina) fordult elő Önnél.
- Ha jelenleg májbetegségben szenved, vagy kórtörténetében az szerepel, és májfunkciós vizsgálati eredményei nem tértek vissza a normálértékre.
- Ha Ön terhes vagy még teherbe eshet, illetve ha szoptat.
- Ha Önnek egy ritka vérrel kapcsolatos problémája, úgynevezett porfíriája van, amely a családtagok között öröklődik.

Ha nem biztos a fenti pontokat illetően, **beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ha a fenti állapotok bármelyike újonnan jelentkezik Önnél a gyógyszer szedése közben, azonnal hagyja abba a szedést, és forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél az alábbi problémák bármelyike valaha is előfordult már, mert ezek a DUAVIVE hatására kiújulhatnak vagy súlyosbodhatnak. Amennyiben igen, akkor gyakrabban kell megjelennie kezelőorvosánál az ellenőrzéseken:

- a méh fibroid (rostos kötőszöveti) daganatai (mióma)
- méhnyálkahártya növekedése a méhen kívül (endometriózis) vagy kórtörténetben szereplő méhnyálkahártya-burjánzás (endometrium hiperplázia)
- vérrögeképződés fokozott kockázata [lásd a „Vénás vérrögeképződés (trombózis)” című részt]
- ösztrogén-érzékeny rák kialakulásának fokozott kockázata (pl. anyánál, lánytestvérnél vagy nagyanyánál előforduló emlőrák esetén)
- magas vérnyomás
- májprobléma, például jóindulatú májdaganat
- cukorbetegség
- epekövek

- migrén vagy súlyos fejfájások
- a test számos szervét érintő ritka immunrendszeri betegség (szisztémás lupusz eritematózus, SLE)
- görcsrohamok (epilepszia)
- asztma
- a dobhártyát és a hallást érintő betegség (otoszklerózis)
- magas vérzsírszint (trigliceridek)
- szív- vagy veseproblémák miatti vízvisszatartás

Hagyja abba a DUAVIVE szedését és azonnal forduljon orvoshoz

Ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- a „Ne szedje a DUAVIVE-et” című részben foglalt állapotok bármelyikét
- besárgul a bőre vagy a szeme fehér része (sárgaság). Ezek a májbetegség jelei lehetnek
- nagyon megemelkedik a vérnyomása (ennek tünetei lehetnek például a fejfájás, a fáradtság és a szédülés)
- migrénszerű fejfájások, amelyek korábban soha nem voltak
- ha teherbe esik
- ha vérrögképződés jeleit észleli, például a lábak fájdalmas duzzanata és vörösödése, hirtelen mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés. További információkért olvassa el a „Vénás vérrögképződés (trombózis)” című részt.

A DUAVIVE és a rák

A méhnyálkahártya jelentős megvastagodása (endometrium hiperplázia) és a méhnyálkahártya rákja (endometriumrák)

Ez a gyógyszer konjugált ösztrogéneket és bazedoxifent tartalmaz, és olyan nőknél alkalmazzák, akik nem estek át méheltávolításon.

Ha DUAVIVE tablettát szed, nem szedhet más ösztrogéneket, mert ez megnövelheti az endometrium hiperplázia kockázatát.

Ha váratlan hüvelyi vérzés lép fel Önnél, **mihamarabb értesítse kezelőorvosát.**

Emlőrák

Bizonyítékok mutatják, hogy az olyan hormonpótló kezelések, amelyek csak ösztrogént tartalmaznak, megnövelik az emlőrák kockázatát. A kockázat növekedése attól függ, hogy mennyi ideig tart a hormonpótló kezelés. A megnövekedett kockázat 3 éves alkalmazás után válik nyilvánvalóvá. A hormonpótló kezelés befejezése után a fokozott kockázat idővel csökken, de a kockázat 10 évig vagy még tovább is fennállhat, ha több mint 5 évig kapott hormonpótló kezelést.

A DUAVIVE hatása az emlőrák kockázatára ugyanolyan mértékű lehet, mint az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonpótlásé.

Rendszeresen ellenőrizze emlőit. Mihamarabb keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi változásokat észleli:

- a bőr gödrösödése
- a mellbimbó alakváltozása
- látható vagy érezhető csomók

Petefészekrák

A petefészekrák ritka – sokkal ritkább, mint az emlőrák. Az ösztrogén hormonpótló kezelés önmagában történő alkalmazása a petefészekrák kis mértékben emelkedett kockázatával jár.

A petefészekrák kockázata az életkorral változik. Például az 50 és 54 év közötti életkorú, hormonpótló kezelést nem kapó nők esetében 2000-ből körülbelül 2 nőnél diagnosztizálnak petefészekrákot egy

5 éves időszak alatt. Az 5 évig hormonpótló kezelést kapó nőknél 2000-ből 3 eset fordul elő (vagyis körülbelül 1 esettel több). Ha aggályai merülnek fel, beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a DUAVIVE milyen hatással van a petefészekrák kockázatára.

A DUAVIVE és a szív- és érrendszer

Vénás vérrögzépződés (trombózis)

A DUAVIVE növelheti a vérrögzépződés kockázatát.

Az ösztrogén monoterápia és a bazedoxifen monoterápia megnöveli a vénás vérrögzépződés (más néven a mélyvénás trombózis vagy MVT) kockázatát, különösen a gyógyszerek szedésének első évében.

A vérrögzépződés súlyos lehet, és ha egy vérrög a keringéssel bekerül a tüdőbe, akkor mellkasi fájdalmat, légszomjat, keringés-összeomlást vagy akár halált is okozhat.

Mivel a vénás vérrögzépződés esélye nő az életkor előrehaladtával, illetve ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha hosszabb ideig nem tud járni egy nagyműtét, sérülés vagy betegség miatt (ha műtéten kell átesnie, lásd még a 3. pontot)
- ha nagyon túlsúlyos (testtömegindexe: BMI >30 kg/m²)
- ha véralvadásgátló (vérhígító) készítménnyel végzett hosszú távú gyógyszeres kezelésre szoruló véralvadási problémája van
- ha valamely közeli rokonának már képződött vérrög a lábában, tüdejében vagy más szervében
- ha szisztémás lupusz eritematózus (SLE) nevű betegségben szenved
- ha rákbetegsége van.

Ha ezen állapotok bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert.

Szívbetegség (szívroham)

Nincs arra szolgáló bizonyíték, hogy a hormonpótló kezelés megakadályozná a szívrohamot. Randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatok szerint nem növekedik a szívkoszorúér-betegség kockázata olyan nőknél, akiknek műtéti úton eltávolították a méhét, és csak ösztrogént tartalmazó kezelésben részesülnek.

Agyi érkatasztrófa (sztrók)

Az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázata kb. másfélszer magasabb a hormonpótló kezelést kapó személyek körében azokhoz képest, akik nem szednek ilyen gyógyszert. A sztrók hormonpótló kezelés miatti többleteseteinek száma az életkor előrehaladtával nő.

Az ötvenes éveikben járó, hormonpótló kezelést nem kapó nők esetében 1000-ből átlagosan 8 nőnél várható sztrók egy 5 éves időszak alatt. Ugyanilyen korú, de hormonpótló kezelésben részesülő nők esetében 1000-ből átlagosan 11 nőnél (vagyis 3-mal több esetben) várható sztrók 5 év alatt.

A DUAVIVE hatása a sztrók kockázatára ugyanolyan mértékű lehet, mint az ösztrogén-progesztin kombinációs hormonpótlásé.

Egyéb tényezők, amelyek megnövelhetik a sztrók kockázatát:

- öregedés
- magas vérnyomás
- dohányzás
- túlzott alkoholfogyasztás
- szabálytalan szívverés

Ha műtétre van előjegyezve

Ha műtétre van előjegyezve, feltétlenül tájékoztassa a sebészorvost, hogy Ön DUAVIVE-et szed. Előfordulhat, hogy a műtét előtt 4–6 héttel abba kell hagynia a DUAVIVE szedését, hogy csökkentse a vérrögképződés kockázatát (lásd „Vénás vérrögképződés”). Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikor kezdheti el újra szedni ezt a gyógyszert.

Ha kétségei vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Egyéb állapotok

Ha Önnél az alábbiak bármelyike fennáll, kezelőorvosának ellenőriznie kell az állapotát:

- veseproblémák
- fennálló magas vérzsírszint (trigliceridek)
- májproblémák
- asztma
- görcsrohamok (epilepszia)
- migrén
- szisztémás lupusz eritematózus (SLE – egy ritka immunrendszeri betegség, amely a test számos szervét érinti)
- folyadék-visszatartás

Az ösztrogénterápia nem előzi meg a memóriazavart. Néhány bizonyíték arra utal, hogy a memóriazavar kockázata nő azoknál a nőknél, akik 65 éves kor után kezdik meg az ösztrogén monoterápia folyamatos alkalmazását. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a DUAVIVE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a DUAVIVE hatását. Ez szabálytalan vérzést okozhat. Ez az alábbi gyógyszerekre érvényes:

- epilepszia elleni gyógyszerek (például fenobarbitál, fenitoin és karbamazepin)
- tuberkulózis elleni gyógyszerek (például rifampicin, rifabutin)
- HIV-fertőzés elleni gyógyszerek (például nevirapin, efavirenz, ritonavir és nelfinavir)
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) kivonatát tartalmazó gyógynövény-készítmények

A DUAVIVE befolyásolhatja más gyógyszerek hatását:

- egy epilepszia elleni gyógyszer (lamotrigin); növekedhet a görcsrohamok gyakorisága.

Terhesség és szoptatás

Ez a gyógyszer kizárólag a menopauzán átesett nők számára készült. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes vagy úgy véli, hogy terhes lehet. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DUAVIVE kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a gyógyszer bevétele után álmosnak érzi magát, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

A beszámolók szerint a gyógyszer bazedoxifen hatóanyaga látási problémákat, például homályos látást okoz. Ha ez előfordul, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy azt biztonságosan megteheti.

A DUAVIVE laktózt, szacharózt, folyékony maltitolt, glükózt és szorbitot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
Ez a gyógyszer 0,0088 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

3. Hogyan kell szedni a DUAVIVE-et?

Kezelőorvosa igyekezni fog a tünetei kezeléséhez szükséges legalacsonyabb dózist felírni, a szükséges legrövidebb időre. Beszéljen kezelőorvosával, ha úgy érzi, hogy ez az adag túlságosan erős vagy nem elég erős.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A javasolt adag naponta egyszer egy tablettát.
A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le.

A tablettát a nap folyamán bármikor beveheti, étkezéstől függetlenül, azonban tanácsos minden nap ugyanabban az időben bevenni, mert így nem feledkezik meg a gyógyszeréről.

Addig szedje ezt a gyógyszer, amíg kezelőorvosa azt előírja. Annak érdekében, hogy a gyógyszer hatásos legyen, minden nap kell szednie, az előírásnak megfelelően.

Ha az előírtnál több DUAVIVE-et vett be

Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
Ha túl sok tablettát vesz be, akkor hányinger vagy hányás alakulhat ki. Az emlő nyomásérzékenységet, szédülést, hasi fájdalmat, álmoságot/fáradtságot észlelhet, vagy rövid ideig tartó hüvelyi vérzést tapasztalhat.

Ha elfelejtette bevenni a DUAVIVE-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, akkor vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő tablettát bevitelének időpontja, akkor ugorja át a kihagyott adagot és csak a soron következő tablettát vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a DUAVIVE szedését

Ha úgy dönt, hogy abbahagyja ennek a gyógyszernek a szedését még mielőtt az előírt kezelés befejeződne, először beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a DUAVIVE szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 embert érinthet

- Ha migrénszerű fejfájások vagy súlyos fejfájások kezdődnek Önnél.

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 embert érinthet

- Vérrögzépződés jelei, például a láb fájdalmas duzzanata és kivörösödése, hirtelen kialakuló mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés
- Vérrögzépződés jelei a szemben (retinavéna), például egyoldali látászavar, beleértve a következőket: látásvesztés, szemfájdalom vagy a szem megduzzadása (különösen, ha hirtelen történik)
- Súlyos allergiás reakció – a tünetei a következők lehetnek: hirtelen kialakuló sípoló légzés és mellkasi fájdalom vagy szorító érzés, a szemhéjak, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, nehézlégzés, keringés-összeomlás
- A szemek, az orr, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési nehézség, erős szédülés vagy ájulás, bőrkiütések (az angioödéma tünetei)
- Hasnyálmirigy-gyulladás tünetei, amelyek a következők: erős fájdalom a has felső részén, ami kisugározhat a hátába, és duzzanattal, lázzal, hányingerrel és lázzal járhat
- Hirtelen kezdődő hasi fájdalom és élénkpiros vér megjelenése a székletben, hasmenéssel vagy anélkül, ami a beleket ellátó egyik artéria hirtelen elzáródásának következménye (iszkiémias kolitisz)
- Szívroham – a tünetei rendszerint a fájdalom, beleértve az álkapocsba, a nyakba és a felkarba kisugárzó mellkasi fájdalmat. A fájdalom mellett verejtékezés, fulladásérzés, fáradtság, hányinger és ájulás is jelentkezhet.

Nagyon ritka: 10 000-ből legfeljebb 1 embert érinthet

- A vérnyomás jelentős megemelkedése (ennek tünetei a fejfájás, a fáradtság és a szédülés)
- Eritéma multiforme: a tünetei a következők lehetnek: bőrkiütés rózsaszín-vörös foltokkal, különösen a tenyereken és a talpakon, amelyek felhólyagosodhatnak. Fekélyek alakulhatnak ki a szájban, a szemeken vagy a nemi szerveken, és láz alakulhat ki.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- A szemet és/vagy látást érintő egyéb mellékhatások (szikrák, villanások látása, a látótér beszűkülése és a szem vagy szemhéj duzzanata)

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 embert érinthet

- Hasi fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 embert érinthet

- Izomgörcsök (beleértve a lábikragörcsöket)
- Székrekedés
- Hasmenés
- Hányinger
- Hüvelyi folyás (hüvelygomba)
- A trigliceridszintek (a vérben lévő zsíros anyagok) szintjének megemelkedése.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 embert érinthet

- Epebetegség (pl. epekövek, epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz)).

Az alábbi mellékhatásokat akkor figyelték meg, amikor a konjugált ösztrogéneket és/vagy a bazedoxifent (ennek a gyógyszernek a hatóanyagait) önmagukban alkalmazták, és előfordulhatnak ennek a gyógyszernek a szedése során is.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 embert érinthet

- Hőhullámok
- Izomgörcsök
- Az arc, a kézfej, a lábszár, a lábfej vagy a boka látható megduzzadása (perifériás ödéma).

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 embert érinthet

- Az emlő fájdalma, nyomásérzékenysége, duzzanata
- Az emlők váladékozása
- Ízületi fájdalom
- Hajhullás (alopécia)
- Testtömegváltozások (növekedés vagy csökkenés)
- A májenzimek szintjének emelkedése (a rutin májfunkciós vizsgálatok alapján)
- Szájszárazság
- Álmoság
- Csalánkiütés (urtikária)
- Kiütés
- Visketés.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 embert érinthet

- Hüvelygyulladás
- Hüvelyfolyás
- Orvosi vizsgálat során igazolt méhszájseb
- Vénás vérrögzépződés a lábakban
- Vénás vérrögzépződés a tüdőben
- Vérrögzépződés a szemfenéken lévő vénában (retinavéna), amely látásvesztéshez vezethet
- Hányinger
- Fejfájás
- Migrén
- Szédülés
- Hangulatváltozások
- Idegesség
- Depresszió
- Memóriazavar (demencia)
- A szexuális vágy változásai (a libidó fokozódása vagy csökkenése)
- Az arc vagy más testrészek bőrének elszíneződése
- Fokozott szőrnövekedés
- A kontaktlencsék viselésével kapcsolatos problémák.

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 embert érinthet

- Medencetáji fájdalom
- Az emlő szövetének elváltozása
- Hányás
- Ingerlékenység
- A vércukorszint (glükózsztint) szabályozására gyakorolt hatás, beleértve a vércukorszint növekedését
- Az asztma súlyosbodása
- Az epilepszia (görcsrohamok) súlyosbodása
- Jóindulatú meningeóma kialakulása, amely az agyat vagy a gerincvelőt körülvevő hártya, nem rákos daganata.

Nagyon ritka: 10 000-ből legfeljebb 1 embert érinthet

- Fájdalmas vörös göbök kialakulása a bőrön
- A kórea nevű betegség súlyosbodása (ez akaratlan testmozgásokkal jellemezhető idegrendszeri betegség)
- A májhemangiómák megnagyobbodása – ezek a májban lévő, jóindulatú (nem rákos) daganatok
- Alacsony kalciumszint a vérben (hipokalcémia); a vér alacsony kalciumszintje gyakran tünetmentes, de amikor a hipokalcémia súlyos, akkor fáradtságot, általános rosszullétet, depressziót vagy kiszáradást tapasztalhat. Ez csont- vagy hasi fájdalommal társulhat. Vesekövek alakulhatnak ki, és ezek erős fájdalmat okozhatnak a hát középső részén (vesekólika).
- A porfíria súlyosbodása – ez egy ritka, vérrel kapcsolatos probléma, mely a családtagok között öröklődik.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Szívdobogásérzés (palpitáció)
- Száraz szem, szemfájdalom, a látásélesség csökkenése, látásromlás, blefarospasmus (a szemhéjak kóros, akaratlan pislogása vagy görcse)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DUAVIVE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében ez eredeti csomagolásban tárolandó.

A buborécsomagolás tasakjának felbontása után 60 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DUAVIVE?

A készítmény hatóanyagai a konjugált ösztrogének és a bazedoxifen. 0,45 mg konjugált ösztrogéneket és 20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetátot tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevő(k): laktóz-monohidrát, szacharóz, szacharóz-monopalmitát, polidextróz (E1200, glükózt és szorbitot tartalmaz) és folyékony maltitol (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz,

cellulózpor, hidroxipropilcellulóz, hidroxietilcellulóz, magnézium-sztearát, aszkorbinsav, hipromellóz (E464), povidon (E1201), poloxamer 188, kalcium-foszfát, titán-dioxid (E171), makrogol 400, vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172) és propilénlikol (E1520).

Milyen a DUAVIVE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DUAVIVE 0,45 mg/20 mg szabályozott hatóanyagleadású tabletta rózsaszín, ovális alakú, 12 mm átmérőjű, az egyik oldalon „0.45/20” felirattal ellátva.

A gyógyszer 28 db szabályozott hatóanyagleadású tablettát tartalmazó PVC/Aclar/PVC buborékcsoomagolásban és dobozban kerül forgalomba. Minden buborékcsoomagolás oxigén elnyelő zacskót tartalmazó alumíniumfólia tasakban van lezárva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België / Belgique / Belgien
Luxembourg / Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

Česká Republika
Pfizer, spol. 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 GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

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

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

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059

Κύπρος

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.