

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duavive 0,45 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 0,45 mg konjugerede østrogener og bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 96,9 mg saccharose (herunder 0,7 mg saccharose som sucrosemonopalmitat), 62,9 mg lactose (som monohydrat), 0,2 mg flydende maltitol, 0,0176 mg glucose og 0,0088 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet med modificeret udløsning

Lyserød, oval tablet på 12 mm med modificeret udløsning præget med "0,45/20" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Duavive er indiceret til behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder, med intakt uterus (med mindst 12 måneder fra sidste menstruation), hvor behandling med syntetisk gestagen ikke er hensigtsmæssig.

Der er begrænset erfaring med behandling af kvinder over 65 år.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Ved initiering og fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer skal den laveste, effektive dosis anvendes i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis er 0,45 mg konjugerede østrogener og 20 mg bazedoxifen taget som en enkelt oral tablet, én gang dagligt.

Hvis en tablet glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Behandlingen bør derefter fortsætte som før. Hvis mere end én tablet glemmes, skal kun den seneste tablet tages, og patienten må ikke tage dobbeltdosis som erstatning for glemte tabletter.

Særlige populationer

Ældre

Konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke undersøgt hos kvinder over 75 år. Ud fra de foreliggende data er dosistilpasning ikke nødvendig på grund af alder (se pkt. 5.2). Der er begrænset erfaring med behandling af kvinder over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

De farmakokinetiske egenskaber ved konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Anvendelse til denne population anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat leverfunktion. Anvendelse til denne population er kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Anvendelse af konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke relevant hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

Konjugerede østrogener/bazedoxifen kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen, uden hensyn til måltider (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt eller formodet brystcancer eller dette i anamnesen.
- Kendte eller formodede østrogenafhængige maligne tumorer eller disse i anamnesen (f. eks. endometriecancer).
- Udiagnosticeret genital blødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Aktiv eller tidligere venøs tromboemboli (f. eks. dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose).
- Kendte trombofilisygdomme (f. eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4).
- Aktiv eller tidligere arteriel tromboembolisk lidelse (f. eks. myokardieinfarkt, apopleksi).
- Akut eller tidligere leversygdom, så længe leverfunktions-værdierne ikke er normaliseret.
- Konjugerede østrogener/bazedoxifen må ikke tages af kvinder i den fødedygtige alder eller kvinder, der ammer (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling af postmenopausale symptomer med konjugeret østrogen/bazedoxifen bør kun initieres, hvis symptomerne påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og behandlingen bør kun fortsættes, så længe fordele opvejer risici.

Kvinder, der tager konjugerede østrogener/bazedoxifen, bør ikke tage syntetiske gestagener, yderligere østrogener eller selektive østrogenreceptormodulatorer.

Duavive (konjugerede østrogener/bazedoxifen) er ikke undersøgt til behandling af præmatur menopause.

Lægeundersøgelse/opfølgning

Før behandling med konjugerede østrogener/bazedoxifen initieres eller genoptages, bør der optages en fuldstændig anamnese vedrørende patienten og dennes familie. Lægeundersøgelsen (inkl. bækken og bryst) bør baseres på anamnesen, kontraindikationer samt forsigtighedsregler vedrørende brug. Under behandlingen anbefales regelmæssige undersøgelser, hvis hyppighed og karakter tilpasses den enkelte kvinde. Kvinderne skal instrueres i, hvilke ændringer i deres bryster, der bør rapporteres til læge eller sundhedspersoner (se "Brystcancer" nedenfor). Undersøgelser, herunder relevante billeddiagnostiseringsværktøjer, f. eks. mammografi, bør udføres i overensstemmelse med gældende screeningsprincipper, tilpasset den enkelte patients kliniske behov.

Tilstand som kræver overvågning

Patienten skal overvåges nøje, hvis et eller flere af følgende tilstande forekommer, tidligere er forekommet og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Der skal tages højde for, at -nedenstående tilstande kan komme igen eller blive forværret under behandling med konjugerede østrogener/bazedoxifen:

- Leiomyoma (uterusfibromer) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f. eks. arvelig brystcancer i nærmeste familie
- Hypertension
- Leversygdomme (f. eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer
- Cholelithiasis
- Migræne eller (svær) hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose.

Årsager til øjeblikkeligt ophør med behandlingen

Behandlingen skal seponeres, hvis der identificeres en kontraindikation (f. eks. venøs tromboemboli, apopleksi og graviditet), samt ved følgende situationer:

- Gulsot eller forværring i leverfunktion
- Væsentlig blodtryksstigning
- Nyopstået migrænelignende hovedpine.

Endometriehyperplasi og karcinom

Risikoen for endometriehyperplasi og karcinom stiger, når kvinder med intakt uterus behandles med østrogener alene i længere perioder. Den rapporterede stigning i risikoen for endometriecancer er mellem 2-12 gange større risiko hos østrogen-behandlede sammenlignet med ikke-behandlede, afhængig af behandlingsvarighed og østrogendosis. Efter ophør af behandlingen kan risikoen fortsat være forhøjet i mindst 10 år. Kvinder, der tager konjugerede østrogener/bazedoxifen, bør ikke tage yderligere østrogener, da dette kan øge risikoen for endometriehyperplasi og endometriekarcinom.

Tilsætningen af bazedoxifen til konjugerede østrogener/bazedoxifen reducerer risikoen for endometriehyperplasi, der kan være et forstadium til endometriekarcinom.

Gennembruds- og pletblødning kan forekomme under behandlingen. Hvis der forekommer gennembruds- eller pletblødning efter længere tids behandling, eller hvis det fortsætter, efter at behandlingen er seponeret, skal årsagen undersøges. Undersøgelsen bør omfatte endometriebiopsi for at udelukke endometriemalignitet.

Brystcancer

Den generelle evidens viser en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der er i hormonstatningsbehandling med østrogen alene, og at denne risiko er afhængig af hormonstatningsbehandlingens varighed.

Women's Health Initiative studiet (WHI studiet) fandt ingen stigning i risikoen for brystcancer hos hysterektomerede kvinder, der var behandlet med østrogen alene.

Observationsstudier har hovedsageligt rapporteret en lille stigning i risikoen for at få diagnosticeret brystcancer hos kvinder, der kun tager østrogen, og denne er lavere end risikoen hos brugere af østrogen-gestagen-kombinationer (se pkt. 4.8).

Resultaterne af en stor metaanalyse viste, at den øgede risiko efter behandlingsophør vil falde over tid, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til baseline, afhænger af varigheden af den tidligere HRT. Hvis HRT blev taget i mere end 5 år, kan risikoen være ved i 10 år eller derover.

Et observationsstudie med en gennemsnitlig opfølgningstid på 22 måneder viste, at risikoen for brystcancer hos kvinder, der tager konjugerede østrogen/bazedoxifen, muligvis ligger på samme niveau som hos kvinder, der er i hormonbehandling med østrogen-gestagen-kombinationer. Langtidsvirkningen af konjugerede østrogen/bazedoxifen på risikoen for brystcancer er fortsat ukendt (se pkt. 5.1).

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager hormonsubstitutionsbehandling (HRT) med østrogen alene. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

Visse andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at brug af kombinerede HRT-præparater kan være forbundet med en tilsvarende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Virkningen af konjugerede østrogen/bazedoxifen på risikoen for ovariecancer er ukendt.

Venøs tromboemboli (VTE)

I kliniske studier af op til 2 års varighed hos postmenopausale kvinder med konjugerede østrogen/bazedoxifen er der rapporteret om tilfælde af VTE (se pkt. 4.8). Hvis venøs tromboemboliske hændelse forekommer, eller der er formodning om VTE, skal konjugerede østrogen/bazedoxifen straks seponeres.

Selektive østrogen receptor modulatorer (herunder bazedoxifen) og østrogen øger hver især risikoen for VTE (se pkt. 4.8).

Hormonbehandling er associeret med en risikoforøgelse på 1,3-3 gange for udvikling af VTE. Det er mere sandsynligt, at en sådan hændelse forekommer i det første år med HRT-behandling end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofili-sygdomme har en øget risiko for VTE, og hormonbehandling kan øge denne risiko. Konjugerede østrogen/bazedoxifen er kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3).

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogen, høj alder, større operative indgreb, langvarig immobilisering, svær overvægt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus vedrørende en mulig

sammenhæng mellem varicer (åreknuder) og VTE. Som hos alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forebygge VTE efter operationen. Ved langvarig immobilisering efter en elektiv operation, anbefales det at stoppe med konjugerede østrogener/bazedoxifen 4-6 uger før operationen. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden er fuldstændig mobiliseret. Desuden bør kvinder, der tager konjugerede østrogener/bazedoxifen, rådes til at bevæge sig regelmæssigt under rejser, som indebærer langvarig immobilisering.

Kvinder, der ikke selv har VTE i anamnesen, men som har en slægtning i den nærmeste familie med trombose i en tidlig alder, kan der tilbydes screening efter nøje rådgivning med hensyn til begrænsningerne vedrørende denne (kun en del af de trombofile sygdomme/defekter identificeres ved screening). Hvis der identificeres en trombofil sygdom/defekt, der er relateret til trombose blandt familiemedlemmer, eller hvis defekten er "svær" (f. eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er hormonbehandling kontraindiceret.

Hos kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulations-behandling, kræver brug af hormonbehandling en nøje overvejelse af benefit/risk.

Hvis VTE udvikles efter påbegyndt behandling, eller der er formodning om VTE, skal konjugerede østrogener/bazedoxifen straks seponeres. Kvinder skal informeres om, at de straks skal kontakte lægen, hvis de bliver opmærksomme på eventuelle symptomer på tromboemboli (f. eks. smertefuld hævelse af benet, pludselig smerte i brystet, dyspnø).

Koronar arteriesygdom

Randomiserede, kontrollerede studier har ikke kunnet påvise beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende koronar arteriesygdom, der fik behandling med østrogen alene. Randomiserede kontrollerede data viste ikke en øget risiko for koronar arteriesygdom hos hysterektomerede kvinder, der behandles med østrogen alene.

Iskæmisk apopleksi

Behandling med østrogen alene er associeret med en øget risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gange. Den relative risiko ændrer sig ikke med alderen eller længden af tidsperioden efter menopause. Da risikoen for apopleksi ved baseline er stærkt aldersafhængig, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, der bruger hormonbehandling, imidlertid med alderen (se pkt. 4.8).

Et observationsstudie med en gennemsnitlig opfølgningstid på 10-11 måneder viste, at risikoen for apopleksi blandt kvinder, der tager konjugerede østrogener/bazedoxifen, muligvis ligger på samme niveau som blandt kvinder, der er i hormonbehandling med østrogen-gestagen-kombinationer. Langtidsvirkningen af konjugerede østrogener/bazedoxifen på risikoen for apopleksi er fortsat ukendt (se pkt. 5.1).

Hvis der foreligger apopleksi, eller der er formodning om apopleksi, skal konjugerede østrogener/bazedoxifen straks seponeres (se pkt. 4.3).

Andre forhold

- Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion skal derfor monitoreres omhyggeligt, når de behandles med konjugerede østrogener/bazedoxifen.
- Patienter med terminal nyreinsufficiens skal monitoreres nøje, da det forventes, at niveauet af cirkulerende østrogenkomponenter fra konjugerede østrogener/bazedoxifen vil øges. Anvendelse til denne population frarådes (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Kvinder, der i forvejen har hypertriglyceridæmi, bør følges nøje under behandling med østrogener, da der er rapporteret om sjældne tilfælde af store stigninger i plasmatriglycerider, som har ført til pankreatitis ved østrogenbehandling. Konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke undersøgt hos kvinder med et triglyceridniveau

- > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l) ved baseline. I kliniske studier på op til 2 års varighed var konjugerede østrogener/bazedoxifen associeret med en stigning fra baseline i koncentrationen af serumtriglycerider på ca. 16 % i måned 12 og 20 % i måned 24. Årlig monitorering af serumtriglyceridniveauet bør derfor overvejes.
- Konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2) eller cholestatisk gulsot i anamnesen. Metabolisering af østrogener kan være reduceret hos kvinder med nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed hos kvinder med cholestatisk gulsot i anamnesen i forbindelse med tidligere brug af østrogen eller i forbindelse med graviditet, og i tilfælde af recidiv, bør konjugerede østrogener/bazedoxifen seponeres.
 - Der er rapporteret en stigning på 2-4 gange i risikoen for galdeblæresygdom, der kræver operation hos postmenopausale kvinder, der fik østrogener (se pkt. 4.8). Patienter i behandling med konjugerede østrogener/bazedoxifen skal monitoreres nøje for tegn på udvikling af galdeblæresygdom.
 - Østrogener øger thyroide-bindende globulin (TBG), hvilket fører til øget cirkulerende total thyroideahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-niveauer (ved kolonne- eller radioimmunanalyse) eller T3-niveauer (ved radioimmunanalyse). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Koncentrationen af frit T4 og frit T3 er uændret. Andre bindende proteiner kan være forhøjet i serum, f. eks. kortikoid-bindende globulin (CBG), kønshormon-bindende globulin (SHBG), hvilket medfører en forøgelse af henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uændrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Brug af østrogenbehandling forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegynder kontinuerlig behandling med østrogen alene efter 65 års-alderen.

Virkningen af konjugerede østrogener/bazedoxifen på risikoen for demens er ukendt.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose, saccharose, glucose (i polyglucose og flydende maltitol) og sorbitol (i polyglucose).

Lactose, saccharose og glucose

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel, fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol, som kan påvirke biotilgængeligheden af andre samtidigt administrerede lægemidler. Den additive virkning af sorbitol fra andre samtidigt administrerede lægemidler og sorbitol i kosten bør tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Resultater fra et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie gennemført med konjugerede østrogener/bazedoxifen og fra interaktionsstudier med konjugerede østrogener eller bazedoxifen-monoterapi er opsummeret nedenfor.

Konjugerede østrogener

In vitro- og *in vivo*-studier har vist, at østrogener delvist metaboliseres af CYP-enzymen, herunder CYP3A4. Men i et interaktionsstudie med gentagen administration af 200 mg itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, sammen med en enkelt dosis konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg

havde itraconazol minimal indflydelse på farmakokinetikken af konjugerede østrogener (målt som estron og equilin) og bazedoxifen.

Metabolismen af østrogener kan forøges ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at inducere lægemiddel-metaboliserende enzymer såsom antiepileptika (f. eks. phenobarbital, phenytoin og carbamazepin), og antimikrobielle lægemidler (f. eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz). I modsætning hertil kan ritonavir og nelfinavir, der er kendt som stærke inhibitorer, udvise inducerende egenskaber, når de anvendes samtidigt med steroidhormoner. Naturlægemidler, der indeholder perikon, kan øge østrogenmetabolismen. Øget østrogenmetabolisme kan klinisk medføre nedsat virkning og ændringer i det uterine blødningsmønster.

Virningen af hormonerstatningsbehandling med østrogener på andre lægemidler

Hormonelle kontraceptiva, der indeholder østrogener, er blevet påvist at nedsætte plasmakoncentrationerne af lamotrigin signifikant ved samtidig administration på grund af induktion af lamotrigin-glukuronidering. Dette kan reducere anfaldskontrol. Den potentielle interaktion mellem hormonerstatningsbehandling og lamotrigin er ikke blevet undersøgt, men det forventes, at der er lignende interaktion, hvilket kan føre til nedsat anfaldskontrol hos kvinder, der tager begge lægemidler samtidigt.

Bazedoxifen

Metabolismen af bazedoxifen kan forøges ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at påvirke uridin-diphosphat-glukuronosyltransferaser (UGT-enzym), såsom rifampicin, phenobarbital, carbamazepin og phenytoin, og kan muligvis føre til nedsatte systemiske koncentrationer af bazedoxifen. En reduktion af bazedoxifen-eksponeringen kan være associeret med en øget risiko for endometrie-hyperplasi (se pkt. 4.4).

Bazedoxifen undergår kun ringe eller ingen cytochrom P450 (CYP-medieret) metabolisme. Bazedoxifen hverken øger eller hæmmer aktiviteten af væsentlige CYP-isoenzymer, og interagerer formentlig ikke med samtidigt anvendte lægemidler via CYP-medieret metabolisme.

Der er ingen væsentlige farmakokinetiske interaktioner mellem bazedoxifen og følgende lægemidler: Ibuprofen, atorvastatin og azithromycin eller en antacidum indeholdende aluminium- og magnesiumhydroxid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at vurdere virkningen på reproduktion med kombinationen konjugerede østrogener/bazedoxifen.

Forsøg med bazedoxifen på rotter har vist bivirkninger vedrørende fertiliteten (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Graviditet

Konjugerede østrogener/bazedoxifen er kun til brug hos postmenopausale kvinder og er kontraindiceret hos kvinder, der er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3). Der findes ingen data fra anvendelse af konjugerede østrogener/bazedoxifen hos gravide kvinder. Hvis der opstår graviditet under behandling med konjugerede østrogener/bazedoxifen, skal behandlingen straks seponeres.

Resultaterne fra de fleste epidemiologiske studier til dato, har ikke påvist nogen teratogen eller føtotoksisk virkning, ved utilsigtet østrogen-eksponering af fostre.

I forsøg med kaniner, har bazedoxifen alene vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Konjugerede østrogener/bazedoxifen er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om bazedoxifen udskilles i modermælk. Sporbare mængder af østrogener er fundet i mælken hos mødre, der fik konjugerede østrogener. Det er påvist, at administration af østrogen til ammende mødre har nedsat mængden og kvaliteten af mælken.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Konjugerede østrogener/bazedoxifen påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

I kliniske studier med bazedoxifen som monoterapi, blev søvnighed rapporteret som bivirkning, og patienter bør derfor informeres om den potentielle virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Efter markedsføring er der rapporteret synsrelaterede symptomer såsom nedsat synsskarphed eller sløret syn hos patienter, der fik bazedoxifen som monoterapi. Hvis sådanne symptomer forekommer, bør patienten undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner, der kræver et præcist syn, indtil symptomerne er forsvundet, eller indtil de har fået en lægelig vurdering af, at det er sikkert.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er abdominal-smerter, som forekommer hos mere end 10 % af patienterne i de kliniske studier.

Alvorlige venøse tromboemboliske hændelser forekommer sjældent (færre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Tabel med bivirkninger

Nedenstående tabel viser de bivirkninger, der er observeret med konjugerede østrogener/bazedoxifen (n = 3.168) i placebo-kontrollerede kliniske studier. Bivirkningerne er kategoriseret som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Hyppighed af bivirkningers forekomst			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginal candidiasis		
Vaskulære sygdomme				Venøse tromboemboliske hændelser (herunder lungeemboli, retinal venetrombose, dyb venetrombose og tromboflebitis).

Systemorganklasse	Hyppighed af bivirkningers forekomst			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Abdominal-smerter	Opstipation, diarré, kvalme		
Lever og galdeveje			Cholecystitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskel-spasmer		
Undersøgelser		Forhøjede blodtriglycerider		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risiko for brystcancer

Risikoen for brystcancer, der er associeret med brugen af østrogener alene, er repræsenteret i flere studier. Den øgede risiko ved behandling med østrogen alene er lavere end ved behandling med østrogen-gestagen-kombinationer. Risikoniveauet afhænger af varigheden af anvendelsen (se pkt. 4.4). De absolutte risikoestimer baseret på resultaterne fra det største randomiserede placebo-kontrollerede studie (WHI-studiet) og den største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier er anført nedenfor.

US WHI ET-arm (østrogen alene) – yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug

Aldersgruppe (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 ET-brugere over 5 år (95 % CI)
Konjurerede østrogener alene			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

*WHI-studie med kvinder uden livmoder, som ikke viste en stigning i risikoen for brystcancer

Største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier

Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved HRT-start (år)	Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 5 års periode (50-54 år)*	Risikoratio	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 5 år
Østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7

* Fra incidens-rater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27

Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt.

Estimeret øget risiko for brystkræft efter 10 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved HRT-start (år)	Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 10 års periode (50-59 år)*	Risikoratio	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 10 år
Østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1

* Fra incidens-rater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27.

Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt.

Risiko for endometriecancer

Postmenopausale kvinder med intakt uterus

Risikoen for endometriecancer er ca. 5 ud af hver 1.000 kvinder med intakt uterus, som ikke anvender HRT.

Anvendelse af HRT produkter udelukkende indeholdende østrogen frarådes til kvinder med bevaret livmoder, da det øger risikoen for endometriecancer (se pkt. 4.4). Afhængigt af varigheden for anvendelse af østrogen alene og den anvendte østrogendosis, varierede stigningen i risikoen for endometriecancer i epidemiologiske studier mellem 5-55 yderligere tilfælde diagnosticeret for hver 1.000 kvinder i alderen 50-65 år.

Konjugerede østrogener/bazedoxifen indeholder bazedoxifen, som reducerer risikoen for endometriehyperplasi, der kan forekomme ved brug af østrogen alene (se pkt. 4.4.). Endometriehyperplasi kan være et forstadium til endometriecancer.

Ovariecancer

HRT-behandling med østrogen alene er blevet associeret med en let øget risiko for at få ovariecancer (se pkt.4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, der ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

I osteoporose-behandlingsstudiet med bazedoxifen (gennemsnitsalder = 66,5 år) var VTE-raten pr. 1.000 kvindeår gennem den 3-årige studieperiode 2,86 i bazedoxifengruppen (20 mg) og 1,76 i placebogruppen og gennem den 5-årige studieperiode var den 2,34 i bazedoxifengruppen med 20 mg og 1,56 i placebogruppen. Efter 7 år var VTE-raten pr. 1.000 kvindeår 2,06 i bazedoxifengruppen med 20 mg og 1,36 i placebogruppen.

Østrogener er kendt for at øge risikoen for VTE (se pkt. 4.4). Det er mere sandsynligt, at en sådan hændelse forekommer i det første år af behandlingen. Data fra det største randomiserede studie er opsummeret nedenfor:

WHI-studier østrogen alene-arm – yderligere risiko for VTE ved mere end 5 års anvendelse

Aldersgruppe (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 ET-brugere
Oral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*studie hos kvinder uden livmoder

Risiko for iskæmisk apopleksi

Behandling med østrogen alene er associeret med en øget relativ risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gang. Denne relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men da risikoen ved baseline er stærkt aldersafhængig, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, der bruger østrogenbehandling, med alderen (se pkt. 4.4). Den yderligere risiko for iskæmisk apopleksi ved mere end fem års anvendelse blev vurderet i det største randomiserede studie med kvinder uden livmoder (WHI) i alderen 50-59 år.

WHI-studier samlet set – yderligere risiko for iskæmisk apopleksi* ved mere end 5 års anvendelse

Aldersgruppe (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere over 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

**der blev ikke differentieret mellem isklæmisk og hæmoragisk apopleksi.*

Bivirkninger rapporteret med konjugerede østrogener og/eller bazedoxifen som monoterapi

Bivirkninger blev kategoriseret som meget almindelige ($\geq 1/10$); almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$) eller ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er observeret med konjugerede østrogener som monoterapi.

Systemorgan-klasse	Hyppighed af bivirkningers forekomst			
	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Vaginitis		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)			Vækstpotensering af benigt meningiom, fibrocystisk brystsygdom	Forstørrelse af hepatiske hæmangiomer
Immunsystemet		Overfølsomhed	Angioødem, anafylaktiske/ anafylaktoide reaktioner, urticaria	
Metabolisme og ernæring			Glucoseintolerans	Forværring af porfyri, hypocalcæmi (hos patienter med sygdom, der kan prædisponere for svær hypocalcæmi)
Psykkiske forstyrrelser		Demens, depression, humørændring, ændringer i libido	Irritabilitet	
Nervesystemet		Migræne, hovedpine, svimmelhed, nervøsitet	Forværring af epilepsi	Forværring af chorea
Øjne		Intolerans over for kontaktlinser		
Hjerte			Myokardieinfarkt	
Luftveje, thorax og mediastinum			Forværring af astma	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	Pankreatitis, iskæmisk colitis, opkastning	
Hud og subkutane væv	Alopeci	Hirsutisme, udslæt, pruritus; chloasma		Erythema multiforme, erythema nodosum

Systemorgan-klasse	Hyppighed af bivirkningers forekomst			
	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Arthralgi, benkrampe			
Det reproduktive system og mammae	Brystsmerter, brystømhed, brystforstørrelse, brystsekretion, leukorrhea	Ændring i cervikal ektropion og sekretion	Bækken-smerter	
Undersøgelser	Vægtændringer (stigning eller nedgang)			Blodtryksstigninger

Bivirkninger, der er observeret med bazedoxifen som monoterapi

Systemorgan-klasse	Hyppighed af bivirkningers forekomst			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet		Overfølsomhed		
Nervesystemet		Søvnighed		
Øjne			Retinal venetrombose	Nedsat synsskarphe, sløret syn, fotopsi, synsfeltdefekt, nedsat syn, tørre øjne, øjenlågsødem, blefarospasme, øjensmerter og hævelse af øjet.
Hjerte				Palpitationer
Vaskulære sygdomme	Hedeture		Dyb venetrombose, superficiel tromboflebitis	
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli	
Mave-tarmkanalen		Mundtørhed		
Hud og subkutane væv		Urticaria, udslæt, pruritus		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel-spasmer (inkl.kramper i benene)			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem			
Undersøgelser		Forhøjede triglycerider, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase		

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger, og at der straks iværksættes passende symptomatisk behandling.

Symptomer på overdosering med østrogenholdige lægemidler kan hos voksne og børn omfatte kvalme, opkastning, brystømhed, svimmelhed, abdominalsmerter og sløvhed/træthed. Gennembrudsblødning (*withdrawal bleeding*) kan ses hos kvinder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urogenitalsystem og kønshormoner, østrogener, kombinationer med andre stoffer, ATC-kode: G03CC07

Virkningsmekanisme

Konjugerede østrogener/bazedoxifen kombinerer konjugerede østrogener med den selektive østrogenreceptormodulator bazedoxifen, der er defineret som et vævsselektivt østrogenkompleks (TSEC). De aktive indholdsstoffer i den konjugerede østrogen er hovedsagelig sulfatestere af estron, equilinsulfater og 17 α / β -estradiol. Disse substituerer for tabet af østrogenproduktion hos menopausale kvinder og lindrer menopausale symptomer. Da østrogener fremmer væksten af endometriet, kan østrogener alene øge risikoen for endometriehyperplasi og -cancer. Tilføjelsen af bazedoxifen, der fungerer som østrogenreceptor-antagonist i livmoderen, reducerer betydeligt den østrogen-inducerede risiko for endometriehyperplasi hos kvinder, der ikke har fået foretaget hysterektomi, betydeligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden af konjugerede østrogener/bazedoxifen blev vurderet hos 4.868 post-menopausale kvinder, der deltog i 5 fase III studier. Blandt disse blev 1.585 kvinder behandlet med konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg og 1.241 fik placebo. Langvarig eksponering med konjugerede østrogener/bazedoxifen i op til 2 år blev vurderet; 3.322 kvinder blev eksponeret for konjugerede østrogener/bazedoxifen i mindst 1 år, og 1.999 kvinder blev eksponeret i 2 år.

Lindring af symptomer på østrogenmangel og blødningsmønstre

I løbet af de første uger af behandlingen blev der opnået lindring af menopausale symptomer. I et 12-ugers studie reducerede konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg signifikant både antallet og sværhedsgraden af hedeture i forhold til placebo ved uge 4 og 12.

I et studie er der rapporteret amenoré hos 97 % af de kvinder, der fik konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg i 10.-12. måned. Der blev rapporteret uregelmæssig blødning og/eller pletblødning hos 7 % af kvinderne i behandlingsgruppen med konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg i løbet af de 3 første måneder af behandlingen, og hos 3 % af kvinderne i 10.-12. måned af behandlingen.

I et andet studie, blev der rapporteret amenoré hos 96 % af de kvinder, der fik konjugerede østrogener 0,45 mg/ bazedoxifen 20 mg i 10.-12. måned. Der blev rapporteret uregelmæssig blødning og/eller

pletblødning hos 8 % af kvinderne i gruppen med konjugerede østrogen 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg i løbet af de første 3 måneder og hos 4 % af kvinderne i 10.-12. måned.

Brystdensitet

Konjugerede østrogen 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg viste samme ændringer i mammografisk brystdensitet som placebo ved behandling i mere end 1 år.

Risiko for brystcancer

I et observationsstudie med nye brugere fra fem store databaser over forsikringsanmeldelser i USA med en gennemsnitlig opfølgningstid på 22 måneder var incidensraten af brystcancer blandt kvinder, der tog konjugerede østrogen/bazedoxifen, 27,21/10.000 personår (95 % CI: 19,91; 34,51) baseret på 55 tilfælde. Incidensraten blandt kvinder i hormonbehandling med østrogen-gestagen-kombinationer var 36,33/10.000 personår (95 % CI: 30,42; 42,24) baseret på 231 tilfælde. Langtidsvirkningen af konjugerede østrogen/bazedoxifen på risikoen for brystcancer er fortsat ukendt.

Risiko for apopleksi

I et observationsstudie med nye brugere fra fem store databaser over forsikringsanmeldelser i USA med en gennemsnitlig opfølgningstid på 10-11 måneder var incidensraten af apopleksi blandt kvinder, der tog konjugerede østrogen/bazedoxifen, 14,04/10.000 personår (95 % CI: 1,03; 27,05) baseret på 15 tilfælde. Incidensraten blandt kvinder i hormonbehandling med østrogen-gestagen-kombinationer var 13,36/10.000 personår (95 % CI: 7,11; 19,61) baseret på 41 tilfælde. Langtidsvirkningen af konjugerede østrogen/bazedoxifen på risikoen for apopleksi er fortsat ukendt.

Indvirkninger på knoglemineraltæthed (BMD)

I et 1 års studie viste konjugerede østrogen 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg en signifikant forskel fra baseline for BMD af columna lumbalis (+1,52 %) ved 12. måned sammenlignet med placebo. Denne ændring i BMD svarede til den, der sås med bazedoxifen 20 mg alene (+1,35 %), og var mindre end den, der sås med konjugerede østrogen 0,45 mg/medroxyprogesteron 1,5 mg (+2,58 %) i samme studie.

Ældre

Ud af det samlede antal kvinder i kliniske fase-III studier, der fik konjugerede østrogen/bazedoxifen 20 mg, var 2,4 % (n=77) ≥ 65 år. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerhed eller effekt mellem kvinder > 65 år og yngre kvinder, men større følsomhed hos nogle ældre personer kan ikke udelukkes.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med konjugerede østrogen/bazedoxifen i alle undergrupper af den pædiatriske population ved "behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske studier vedrørende konjugerede østrogen/bazedoxifen blev udført hos raske postmenopausale kvinder, der var naturligt post-menopausale, eller som havde fået foretaget bilateral oophorektomi.

De gennemsnitlige steady-state farmakokinetiske parametre for konjugerede østrogener og bazedoxifen (korrigeret ved baseline for total estron) efter flere doser konjugerede østrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg er opsummeret nedenfor.

Mean \pm SD steady-state farmakokinetiske parametre (n=24)

	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (t)	AUC _{ss} (ng·t/ml)
Bazedoxifen	6,9 \pm 3,9	2,5 \pm 2,1	71 \pm 34
Baselinekorrigeret total estron	2,6 \pm 0,8	6,5 \pm 1,6	35 \pm 12

Absorption

Efter én enkelt dosis konjugerede østrogener/bazedoxifen blev bazedoxifen og baselinekorrigeret total estron absorberet med et t_{\max} på henholdsvis ca. 2 timer og 8,5 timer. Ved administration af enkeltdoser af konjugerede østrogener 0,625 mg/bazedoxifen 20 mg sammen med et fedtholdigt måltid var bazedoxifen C_{\max} upåvirket, mens arealet under kurven (AUC) steg med ca. 25 %. Mad havde ringe eller ingen virkning på eksponeringen af konjugerede østrogener.

Konjugerede østrogener/bazedoxifen kan administreres med eller uden mad.

Efter administration af bazedoxifen alene blev der observeret en lineær stigning i plasmakoncentrationerne for enkeltdoser fra 0,5 mg op til 120 mg og flere daglige doser fra 1-80 mg. Den absolutte biotilgængelighed for bazedoxifen er ca. 6 %.

Konjugerede østrogener er vandopløselige og absorberes godt fra mavearmkanalen efter frigivelse fra lægemiddelformuleringen. Østrogens dosis-proportionalitet blev vurderet i to studier med konjugerede østrogener. Dosis-proportionale stigninger i både AUC og C_{\max} blev observeret i hele dosisintervallet fra 0,3-0,625 mg konjugerede østrogener for total (konjugeret plus ukonjugeret) equilin, total estron korrigeret ved baseline og ukonjugeret estron korrigeret ved baseline.

Fordeling

Fordelingen af konjugerede østrogener og bazedoxifen efter administration af konjugerede østrogener/bazedoxifen er ikke blevet undersøgt.

Efter intravenøs administration af en dosis på 3 mg bazedoxifen alene, er fordelingsvolumen 14,7 \pm 3,9 l/kg. Bazedoxifen er stærkt bundet (98 % - 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*, men bindes ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG).

Fordelingen af eksogene østrogener er den samme som for endogene østrogener. Østrogener fordeles bredt i kroppen og findes generelt i højere koncentrationer i kønshormonernes målorganer. Østrogener cirkulerer i blodet, især bundet til SHBG og albumin.

Biotransformation

Den metaboliske fordeling af konjugerede østrogener og bazedoxifen efter administration af konjugerede østrogener /bazedoxifen er ikke blevet undersøgt.

Cirkulerende østrogener eksisterer i en dynamisk balance af metaboliske interkonversioner. 17 β -estradiol omdannes reversibelt til estron, og begge kan omdannes til estriol, som er den vigtigste urinmetabolit. Hos postmenopausale kvinder findes en betydelig del af de cirkulerende østrogener som sulfatkonjugater, især estronsulfat, som tjener som et cirkulerende reservoir for dannelse af flere aktive østrogener.

Den metaboliske fordeling af bazedoxifen hos postmenopausale kvinder er blevet fastlagt efter oral administration af 20 mg radioaktivt mærket bazedoxifen. Bazedoxifen metaboliseres i udtalt grad hos kvinder. Glukuronidation er den vigtigste metaboliseringsvej. Der er påvist ringe eller ingen

cytochrom P450-medieret metabolisme. Bazedoxifen-5-glukuronid er den vigtigste cirkulerende metabolit. Koncentrationerne af denne glukuronid er ca. 10 gange højere end koncentrationen af uforandret bazedoxifen i plasma.

Elimination

Efter én enkelt dosis konjugerede østrogener /bazedoxifen blev baselinekorrigeret total estron (repræsenterende konjugerede østrogener) elimineret med en halveringstid på ca. 17 timer. Bazedoxifen elimineres med en halveringstid på ca. 30 timer. Steady-state-koncentrationer opnås i den anden uge med administration én gang dagligt.

Konjugerede østrogener -komponenter, 17 β -estradiol, estron og estriol udskilles i urinen sammen med glukuronid- og sulfatkonjugater.

Bazedoxifen-clearance er $0,4 \pm 0,1$ l/t/kg baseret på intravenøs administration. Den vigtigste udskillelsesvej for radioaktivt mærket bazedoxifen er fæces, og mindre end 1 % af dosis elimineres i urinen.

Særlige populationer

Ældre

De farmakokinetiske egenskaber ved konjugerede østrogener /bazedoxifen er ikke blevet vurderet hos kvinder over 75 år.

De farmakokinetiske egenskaber ved en enkeltdosis på 20 mg bazedoxifen blev vurderet i et studie med 26 raske postmenopausale kvinder. I forhold til kvinder i alderen 51-64 år (n=8) udviste kvinder i alderen 65-74 år (n=8) i gennemsnit en stigning i AUC på 1,5 gange, og kvinder > 75 år (n=8) udviste en stigning i AUC på 2,6 gange. Denne stigning kan sandsynligvis tilskrives aldersrelaterede ændringer i leverfunktionen.

Nedsat nyrefunktion

De farmakokinetiske egenskaber ved konjugerede østrogener /bazedoxifen er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Begrænsede kliniske data (n=5) findes for bazedoxifen som monoterapi til forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (creatinin clearance < 50 ml/min). En enkelt dosis på 20 mg bazedoxifen blev administreret til disse forsøgspersoner. Ubetydelige (< 1 %) mængder bazedoxifen elimineres i urinen. Nedsat nyrefunktion viste ringe eller ingen indflydelse på bazedoxifens farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion

De farmakokinetiske egenskaber ved konjugerede østrogener /bazedoxifen er ikke blevet vurderet hos kvinder med nedsat leverfunktion.

Fordelingen af en enkelt dosis bazedoxifen på 20 mg blev sammenlignet hos kvinder med nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A [n=6], B [n=6] og C [n=6]) og hos forsøgspersoner med normal leverfunktion (n=18). I gennemsnit viste kvinder med nedsat leverfunktion en stigning på 4,3 gange i AUC i forhold til kontrolpersonerne. Sikkerheden og virkningen er ikke blevet vurderet yderligere hos kvinder med nedsat leverfunktion. Anvendelse af konjugerede østrogener /bazedoxifen til denne population er kontraindiceret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Body Mass Index (BMI)

Et farmakokinetisk studie (n=24) tydede på, at BMI havde ringe indflydelse på den systemiske eksponering for konjugerede østrogener og bazedoxifen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier af karcinogenicitet, mutagenicitet og nedsat fertilitet med konjugerede østrogener/bazedoxifen. De følgende data er baseret på resultater fra studier med bazedoxifen.

I 6-måneders karcinogenicitetsforsøg med transgene mus var der en øget incidens af benigne granulosaacelletumorer i ovarierne hos hunmus, der fik 150 eller 500 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering (AUC) for bazedoxifen i disse grupper var 35 og 69 gange eksponeringen hos postmenopausale kvinder, der fik 20 mg/dag i 14 dage.

I et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg med rotter blev der observeret en øget incidens af benigne granulosaacelletumorer i ovarierne hos hunrotter ved koncentrationer i kosten på 0,03 % og 0,1 %. Den systemiske eksponering (AUC) for bazedoxifen hos disse grupper var 2,6 og 6,6 gange større end eksponeringen hos postmenopausale kvinder, der fik 20 mg/dag i 14 dage.

De observerede benigne granulosaacelletumorer i ovarierne hos hunmus og rotter, der fik bazedoxifen, er en klasseeffekt for selektive østrogenreceptormodulatorer, der er relateret til farmakologien hos gnavere ved behandling i den reproduktive del af deres liv, når deres ovarier fungerer og responderer på hormonel stimulering.

Bazedoxifen fremkaldte hanrotte-specifikke nefropatier (kortikomedullær nefrokalcinose og forstærket spontan kronisk progressiv nefropati) og forbundne adenomer og karcinomer ved eksponeringsratioer og doser baseret på overfladeareal (mg/m^2), der var henholdsvis cirka 0,05-4 gange og 0,6-22 gange den kliniske dosis på 20 mg. Disse fund vurderes at være specifikke for rotter og er formodentlig ikke relevante for mennesker. Der blev observeret nyrecellekarcinomer i et 18-måneders studie af virkningen på knoglerne hos ældre cynomolgusaber uden æggestokke ved eksponeringsratioer og doser baseret på overfladeareal (mg/m^2), der var hhv. 0,05-16,3 gange og cirka 0,2-24 gange den kliniske dosis på 20 mg. Disse tumorer er kendte for at forekomme hos ældre ikke-humane primater og blev betragtet som spontane hos ældre aber og uden relevans for mennesker.

Bazedoxifen var ikke genotoksisk eller mutagen i en række test, herunder bakteriel omvendt mutationsanalyse *in vitro*, fremadrettet mutationsanalyse *in vitro* med celler fra pattedyr på thymidinkinase (TK \pm) locus i L5178Y-lymfomceller fra mus, kromosom-aberrationsanalyse *in vitro* på ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO), og mikronukleusanalyse *in vivo* på mus.

Der er ikke udført forsøg af reproduktiv toksicitet og nedsat fertilitet med konjugerede østrogener/bazedoxifen. De følgende data er baseret på resultater fra studier med bazedoxifen.

I kaninforsøg med bazedoxifen forekom der ved maternelle toksiske doser på $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$ (1,5 gange den humane eksponering) abort og højere incidens af anomalier i hjerte (ventrikelseptum-defekt) og skeletsystem (forsinkelse i ossifikation, misdannelse eller skævhed i knogler primært i rygsøjle og kranium) hos fostrene. Behandling af rotter med bazedoxifen ved maternelt toksiske doser $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$ ($\geq 0,4$ gange den humane eksponering) resulterede i et lavere antal levende fostre og/eller lavere legemsvægt hos fostrene. Der blev ikke observeret anomalier i fosterudviklingen.

Hunrotter fik daglige doser på 0,3-30 mg/kg (0,15-14,6 gange den humane eksponering baseret på overfladeareal, mg/m^2 [en dosis på 20 mg/kg hos mennesker er 12,3 mg/m^2]) før og under parring med ubehandlede hanrotter. Brunstperioder og fertilitet blev påvirket negativt i alle bazedoxifen-behandlede hungrupper.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne af konjugerede østrogener

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Cellulosepulver
Hypromellose 2208 (100.000 mPa•s) (E464)
Magnesiumstearat
Kalciumphosphat

Overtræk af inaktivt fyldstof

Saccharose
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromellose 2910 (15 mPa•s) (E464)
Macrogol (400)

Bazedoxifen aktivt overtræk

Saccharose
Hypromellose 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sucrosemonopalmitat
Ascorbinsyre

Farveovertræk

Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol (400)
Rød jernoxid (E172)

Klart overtræk

Hydroxyethylcellulose
Povidon (E1201)
Polyglucose (E1200) (indeholder glucose og sorbitol)
Flydende maltitol
Poloxamer 188

Trykfarve

Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol (E1520)
Hypromellose 2910 (6 mPa•s)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Anvendes inden 60 dage efter åbning af blisterpose.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/Aclar/PVC-blisterpakninger med 28 tabletter med modificeret udløsning. Hver blisterpakning er forseglet i en folieblisterpose af aluminium sammen med en iltabsorbende pose.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/960/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2014

Dato for seneste fornyelse: 11. november 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duavive 0,45 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
konjugerede østrogener/bazedoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 0,45 mg konjugerede østrogener og
bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Lactose, saccharose, polyglucose og flydende maltitol. Se indlægssedlen for at få
yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Tabletten skal synkes hel.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 60 dage efter åbning af blisterposen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Duavive 0,45/20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BLISTERPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duavive 0,45 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
konjugerede østrogener/bazedoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 0,45 mg konjugerede østrogener og
bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Lactose, saccharose, polyglucose og flydende maltitol. Se indlægssedlen for at få
yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Tabletten skal synkes hel.

Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes inden for 60 dage efter åbning af blisterposen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duavive 0,45 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
konjugerede østrogener/bazedoxifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Duavive 0,45 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning konjugerede østrogener/bazedoxifen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duavive
3. Sådan skal du tage Duavive
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Duavive er et lægemiddel, der indeholder to aktive stoffer, som hedder konjugerede østrogener og bazedoxifen. Konjugerede østrogener er et lægemiddel, der hører til en gruppe af lægemidler, som benævnes hormonsubstitutionsbehandling (HRT). Bazedoxifen hører til en gruppe af ikke-hormonelle lægemidler, der benævnes selektive østrogenreceptormodulatorer.

Duavive anvendes til kvinder, der har nået overgangsalderen (menopausen), og som stadig har deres livmoder, og som ikke har haft en naturlig menstruation i de sidste 12 måneder.

Duavive anvendes til:

Lindring af symptomer, der opstår efter overgangsalderen

I overgangsalderen falder mængden af østrogen, som kvindens krop producerer. Det kan give symptomer såsom rødme og varmekølelse i ansigt, på hals og bryst ("hedeture"). Duavive lindrer disse symptomer efter overgangsalderen. Du får kun ordineret dette lægemiddel, hvis dine symptomer er til stærk gene i din dagligdag, og hvis din læge fastslår, at andre typer af HRT ikke er hensigtsmæssige for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duavive

Sygdomshistorie og regelmæssige undersøgelser

Brug af Duavive indebærer risici, som bør overvejes, når det skal besluttes, om du skal starte med at tage det, eller om du skal fortsætte med at tage det.

Der er ingen erfaring med behandling med Duavive til kvinder, der har tidlig overgangsalder (på grund af svigtende æggestokke eller operation).

Før du begynder at tage dette lægemiddel, vil din læge spørge dig om din og din families sygdomshistorie. Din læge kan beslutte at udføre en helbredsundersøgelse. Det kan omfatte en undersøgelse af dine bryster og/eller en gynækologisk undersøgelse, hvis det er nødvendigt, eller hvis du har nogle særlige bekymringer. Fortæl det til lægen, hvis du har helbredsproblemer eller sygdomme.

Når du er startet med at bruge dette lægemiddel, bør du blive undersøgt regelmæssigt af din læge (mindst en gang om året). Ved disse undersøgelser bør du tale med lægen om de fordele og risici, der er ved at fortsætte med Duavive. Du opfordres til:

- Regelmæssigt at få foretaget mammografi og smear-test af livmoderhalsen som anbefalet af din læge
- Regelmæssigt at undersøge dine bryster for at opdage eventuelle forandringer såsom fordybninger i huden, forandringer i brystvorterne og eventuelle knuder, som du kan se eller mærke.

Tag ikke Duavive

- Hvis du er allergisk over for konjugerede østrogener, bazedoxifen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Duavive (angivet i punkt 6).
- Hvis du har eller nogensinde har haft brystkræft, eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du har eller har haft kræft, der er følsom over for østrogener, såsom kræft i livmoderslimhinden (endometrium), eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du for nylig har haft uforklarlig blødning fra skeden.
- Hvis du har fortykket livmoderslimhinde (endometriehyperplasi), som ikke bliver behandlet.
- Hvis du har eller nogensinde har haft en blodprop i en vene (trombose), f.eks. i benene (dyb venetrombose), lungerne (lungeemboli) eller øjnene (retinal venetrombose).
- Hvis du har en blodstørkningsforstyrrelse (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel).
- Hvis du har eller for nylig har haft en sygdom, der skyldes blodpropper i arterierne, som f.eks. hjerteanfald, slagtilfælde eller hjertekrampe (angina pectoris).
- Hvis du har eller nogensinde har haft leversygdom, og dine levertal ikke er vendt tilbage til det normale.
- Hvis du er gravid eller stadig kan blive gravid, eller hvis du ammer.
- Hvis du har en sjælden blodsygdom, der kaldes porfyri, som nedarves i familien.

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du er i tvivl om et eller flere af punkterne ovenfor.

Hvis en eller flere af de tilstande, der er nævnt ovenfor, forekommer for første gang, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og øjeblikkeligt kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du nogensinde har haft et eller flere af følgende problemer, da de kan komme tilbage eller blive værre under behandlingen med Duavive. Hvis det er tilfældet, bør du gå til lægen oftere for at blive undersøgt:

- fibromer i livmoderen
- vækst af livmoderslimhinde uden for livmoderen (endometriose) eller fortilfælde af fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- en øget risiko for at få blodpropper [se "Blodpropper i en vene (trombose)"]
- en øget risiko for at få en østrogenfølsom form for kræft (f.eks. hvis en mor, søster eller bedstemor har haft brystkræft)
- højt blodtryk
- en leversygdom, f.eks. en godartet leversvulst
- diabetes

- galdesten
- migræne eller anfald af stærk hovedpine
- en sjælden sygdom i immunsystemet, som påvirker mange af kroppens organer (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- epileptiske anfald
- astma
- en sygdom, der påvirker trommehinden og hørelsen (otosklerose)
- et højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- væskeophobning på grund af hjerte- eller nyreproblemer

Stop med at tage Duavive og kontakt straks lægen

Hvis du bemærker én eller flere af følgende:

- en af de tilstande, der er nævnt under "Tag ikke **Duavive**"
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot). Det kan være tegn på en leversygdom
- en stor stigning i blodtrykket (symptomer kan være hovedpine, træthed, svimmelhed)
- migrænelignende hovedpineanfald eller anfald af stærk hovedpine, som du oplever for første gang
- hvis du bliver gravid
- du bemærker tegn på en blodprop, som f.eks. smertende hævelse af og rødme på benene, pludselige brystsmarter eller åndenød. Du kan se flere oplysninger under "Blodpropper i en vene (trombose)".

Duavive og kræft

Fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)

Dette lægemiddel indeholder konjugerede østrogener og bazedoxifen og anvendes til behandling af kvinder med en livmoder.

Når du tager Duavive, må du ikke tage yderligere østrogener, da dette kan øge risikoen for fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi).

Hvis du har uventet blødning fra skeden, **skal du kontakte lægen hurtigst muligt.**

Brystkræft

Behandling med HRT, der kun indeholder østrogen, kan øge risikoen for brystkræft. Denne øgede risiko afhænger af, hvor længe du bruger HRT. Den øgede risiko viser sig inden for 3 års brug. Efter ophør af HRT falder den øgede risiko med tiden, men risikoen kan bestå i 10 år eller mere, hvis du har brugt HRT i mere end 5 år.

Virningen af Duavive på risikoen for brystkræft kan ligge på samme niveau som ved HRT med østrogen-gestagen-kombinationer.

Undersøg dine bryster regelmæssigt. Du skal gå til lægen hurtigst muligt, hvis du bemærker nogen ændringer, f.eks.:

- fordybninger i huden
- forandringer i brystvorten
- knuder, du kan se eller mærke

Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene (ovariecancer) ses sjældent – langt sjældnere end brystkræft. HRT-behandling med østrogen alene er blevet forbundet med let øget risiko for kræft i æggestokkene.

Risikoen for kræft i æggestokkene afhænger af kvindens alder. Eksempel: Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres kræft i æggestokkene hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder, som har taget HRT i 5 år, vil der være ca. 3 tilfælde pr. 2.000 brugere (dvs. ca. 1 yderligere tilfælde). Tal med lægen, hvis du er bekymret.

Det vides ikke om Duavive har nogen indvirkning på risikoen for kræft i æggestokkene.

Duavive og dit hjerte eller kredsløb

Blodpropper i en vene (trombose)

Duavive kan øge risikoen for blodpropper.

Østrogen alene og bazedoxifen som monoterapi (alene) øger risikoen for blodpropper i venerne (også kaldet dyb venetrombose eller DVT), især i det første år disse lægemidler tages.

Blodpropper kan være alvorlige, og hvis en blodprop kommer op til lungerne, kan det give brystsmerte, åndenød, kollaps eller endda død.

Eftersom sandsynligheden for, at du får en blodprop i venerne, bliver større med alderen, og hvis noget af det følgende gælder for dig, skal du straks fortælle det til lægen:

- hvis du er ude af stand til at gå i længere tid på grund af en større operation, alvorlig skade eller sygdom (se også punkt 3, hvis du skal opereres)
- hvis du er svært overvægtig (BMI større end 30 kg/m²)
- hvis du har et problem med blodpropper, der kræver langtidsbehandling med et lægemiddel, som bruges til at forebygge blodpropper
- hvis du eller et af dine nære familiemedlemmer tidligere har haft en blodprop i benet, lungen eller et andet organ
- hvis du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- hvis du har kræft

Hvis et eller flere af ovenstående forhold gælder for dig, skal du tale med lægen, inden du tager dette lægemiddel.

Hjertesygdom (hjerteanfald)

Der er ingen dokumentation, der tyder på, at HRT vil forebygge et hjerteanfald. Randomiserede kontrollerede data viste ikke en øget risiko for hjerte-karsygdomme hos kvinder, som har fået fjernet deres livmoder, og som kun tager østrogen.

Slagtilfælde

Risikoen for at få et slagtilfælde er ca. 1,5 gange så høj for HRT-brugere som for ikke-brugere. Antallet af yderligere slagtilfælde på grund af HRT-brug vil stige med alderen.

For kvinder i 50'erne, som ikke tager HRT, forventes i gennemsnit 8 ud af 1.000 at få et slagtilfælde over en periode på 5 år. For kvinder i 50'erne, som tager HRT, vil der være 11 tilfælde blandt 1.000 brugere over en periode på 5 år (det vil sige 3 yderligere tilfælde).

Virksomheden af Duavive på risikoen for slagtilfælde kan ligge på samme niveau som ved HRT med østrogen-gestagen-kombinationer.

Andre forhold, der kan øge risikoen for slagtilfælde, omfatter:

- at blive ældre
- højt blodtryk
- rygning
- at drikke for meget alkohol
- et uregelmæssigt hjerteslag

Hvis du skal opereres

Hvis du skal opereres, skal du fortælle kirurgen, at du tager Duavive. Du skal muligvis stoppe med at tage Duavive ca. 4-6 uger før operationen for at nedsætte risikoen for en blodprop (se afsnit 2, Blodpropper i en vene). Spørg lægen om, hvornår du kan starte med at tage dette lægemiddel igen.

Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.

Andre forhold

Hvis du har noget af følgende, bør din læge overvåge dig:

- nyreproblemer
- et allerede eksisterende højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- leverproblemer
- astma
- epileptiske anfald
- migræne
- systemisk lupus erythematosus (SLE – en sjælden sygdom i immunsystemet, som påvirker mange af kroppens organer)
- væskeophobning.

Østrogenbehandling forebygger ikke hukommelsestab. Der er noget, der tyder på, at der er en højere risiko for hukommelsestab hos kvinder, som påbegynder østrogenbehandling efter 65 års-alderen. Bed din læge om råd.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Duavive

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Visse lægemidler kan påvirke virkningen af Duavive. Dette kan medføre uregelmæssig blødning. Det gælder følgende lægemidler:

- Lægemidler mod epilepsi (såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin);
- Lægemidler mod tuberkulose (såsom rifampicin, rifabutin);
- Lægemidler mod hiv-infektion (såsom nevirapin, efavirenz, ritonavir og nelfinavir);
- Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).

Duavive kan påvirke den måde, som visse andre lægemidler virker på:

- Et lægemiddel mod epilepsi (lamotrigin), da det kan øge hyppigheden af anfald.

Graviditet og amning

Dette lægemiddel må kun anvendes til kvinder i overgangsalderen (menopausen). Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid, eller hvis du tror, at du kan være gravid. Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Duavive påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis du føler dig træt, når du har taget dette lægemiddel, bør du undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Det er blevet rapporteret, at bazedoxifen-komponenten i dette lægemiddel har forårsaget problemer med synet som f.eks. sløret syn. Hvis dette sker, bør du undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil din læge fortæller dig, at det er sikkert at gøre det.

Duavive indeholder lactose, saccharose, flydende maltitol, glucose og sorbitol

Hvis du har fået at vide af din læge, at du ikke tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,0088 mg sorbitol pr. tablet.

3. Sådan skal du tage Duavive

Din læge vil ordinere den laveste dosis til behandling af dit symptom i kortest mulig tid. Tal med lægen, hvis du mener, at denne dosis er for høj eller ikke er tilstrækkelig høj.

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet én gang dagligt.
Synk tabletten hel sammen med et glas vand.

Du kan tage tabletten på et hvilket som helst tidspunkt af dagen, med eller uden mad. Det anbefales dog at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag, da du så bedre kan huske at tage din medicin.

Du bør fortsætte med at tage dette lægemiddel, så længe din læge råder dig til det. For at dette lægemiddel skal virke, skal det tages dagligt som foreskrevet.

Hvis du har taget for mange Duavive

Kontakt din læge eller apoteket.

Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få kvalme (føle dig dårlig) eller kaste op. Du kan opleve brystømhed, svimmelhed, mavesmerter, døsighed/træthed eller opleve en kort periode med blødning fra skeden.

Hvis du har glemt at tage Duavive

Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Men hvis det næsten er tid til at tage din næste tablet, skal du springe den glemte tablet over og kun tage den næste planlagte tablet. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Duavive

Hvis du beslutter at stoppe med at tage dette lægemiddel, før den ordinerede behandling er færdig, bør du tale med lægen først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Duavive og kontakt straks lægen, hvis du får én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Hvis du begynder at få migrænelignende hovedpineanfald eller kraftig hovedpine

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Tegn på en blodprop, såsom smertefuld hævelse af og rødme på benene, pludselige brystmerter eller åndenød
- Tegn på en blodprop i øjet (i blodåre i nethinden), såsom synsforstyrrelser på det ene øje, herunder synstab, smerter og hævelse i øjet, især hvis det opstår pludseligt
- En alvorlig allergisk reaktion – symptomerne kan omfatte pludselig hiven efter vejret og smerter eller sammentrækning i brystet, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, mund, tunge eller hals, åndenød, kollaps
- Hævelse af øjne, næse, læber, mund, tunge eller hals, åndenød, alvorlig svimmelhed eller besvimelse, hududslæt (symptomer på angioødem)
- Symptomer på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), som kan omfatte alvorlige smerter i den øvre del af maven, der kan brede sig til ryggen, ledsaget af oppustet mave, feber, kvalme og opkastning
- Pludselige mavesmerter og klart rødt blod i afføringen, med eller uden diarré, som skyldes en pludselig blokering af en arterie, der forsyner tarmene (iskæmisk colitis)
- Et hjerteanfald – symptomerne vil som regel være smerter, herunder brystmerter, der breder sig til kæben, halsen og overarmen. Ud over smerterne kan du føle dig svedig, stakåndet, døsig og svag og have kvalme eller du kan besvime.

Meget sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- En stor stigning i blodtrykket (symptomer kan være hovedpine, træthed, svimmelhed)
- Erythema multiforme: Symptomer kan omfatte hududslæt med lyserøde eller røde pletter, især på håndfladen eller fodsålen, som kan danne blærer. Du kan også få sår i mund, øjne eller på kønsdelene og få feber.

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Andre bivirkninger, som påvirker øjne og/eller syn (hvis du ser gnister eller lysglimt, indsnævring af synsfeltet og hævede øjne eller øjenlåg)

Andre bivirkninger

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Mavesmerter

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Muskelspasmer (også benkramper)
- Forstoppelse
- Diarré
- Kvalme
- Trøske (vaginal svampeinfektion)
- Stigninger i fedtindholdet i blodet (triglycerider)

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Galdeblæresygdom (f.eks. galdesten, betændelse i galdeblæren (cholecystitis))

Følgende bivirkninger er observeret, når enten konjugerede østrogen og/eller bazedoxifen (de aktive stoffer i dette lægemiddel) har været brugt alene, og kan også forekomme med dette lægemiddel:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Hedeture
- Muskelkramper
- Synlige hævelser i ansigt, hænder, ben, fødder eller ankler (perifert ødem)

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Brystsmerter, brystømhed, hævede bryster
- Udflåd fra brystvorterne
- Ledsmerter
- Hårtab (alopeci)
- Vægtændringer (stigning eller tab)
- Stigninger i leverenzymmer (fundet ved rutinemæssige undersøgelser af leverfunktionen)
- Mundtørhed
- Døsighed
- Nældefeber (urticaria)
- Udslæt
- Kløe

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Betændelse i skeden
- Udflåd fra skeden
- Forskydning af det indvendige væv af livmoderhalsen (ektropion) fundet ved helbredsundersøgelse
- Blodprop i venerne i benet
- Blodprop i lungerne
- Blodprop i blodåre bagest i øjet (i nethinden), som kan føre til synstab
- Kvalme
- Hovedpine
- Migræne
- Svimmelhed
- Humørforandringer
- Følelse af nervøsitet
- Depression
- Hukommelsestab (demens)
- Ændringer i sexlysten (øget eller nedsat libido)
- Misfarvning af huden i ansigtet eller andre dele af kroppen
- Øget hårvækst
- Problem med at bære kontaktlinser

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Bækkensmerter
- Forandringer i brystvævet
- Opkastning
- Følelse af irritation
- Virkning på den måde, dit blodsukker (glukose) kontrolleres, herunder øget glucoseniveau i blodet
- Forværring af astma
- Forværring af epilepsi (krampeanfald)
- Vækst af en godartet svulst i membranerne omkring hjernen eller rygmarven (godartet meningiom)

Meget sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- Smertefulde røde knopper på huden
- Forværring af chorea (en eksisterende neurologisk sygdom, der er kendetegnet ved ufrivillige, rykvisse bevægelser af kroppen)
- Forstørrelse af blodcyste i leveren, dvs. en godartet svulst i leveren
- Lavt niveau af blodkalcium (hypokalcaemi). Ofte vil der ikke være symptomer, der viser, at dit blodkalcium er lavt, men ved alvorlig hypokalcaemi kan du føle dig træt, nedtrykt, generelt have det dårligt og blive dehydreret. Dette kan være ledsaget af knoglesmerter og

mavesmerter. Nyresten kan opstå og forårsage stærke smerter i området midt på ryggen (nyrekolik).

- Forværring af porfyri, en sjælden blodsygdom, der nedarves i familien.

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme)
- Tørre øjne, øjensmerter, nedsat synsskarphe, synsforringelse, unormalt, ufrivillig blinken eller muskelsammentrækninger i øjenlågene (blefarospasme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod fugt.

Anvendes inden 60 dage efter åbning af blisterpose.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duavive indeholder:

Aktive stoffer: konjugerede østrogener og bazedoxifen. Hver tablet indeholder 0,45 mg konjugerede østrogener og bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen.

Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, saccharose, sucrosemonopalmitat, polyglucose (E1200, indeholder glucose og sorbitol) og flydende maltitol (se punkt 2), mikrokrySTALLinsk cellulose, cellulosepulver, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, magnesiumstearat, ascorbinsyre, hypromellose (E464), povidon (E1201), poloxamer 188, kalciumphosphat, titaniumdioxid (E171), macrogol (400), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172) og propylenglycol (E1520).

Udseende og pakningsstørrelser

Duavive 0,45 mg/20 mg-tabletten med modificeret udløsning er en lyserød, oval tablet med "0,45/20" markeret på den ene side.

Tabletterne med modificeret udløsning leveres i PVC/Aclar/PVC-blisterpakninger med 28 tabletter. Hver blisterpakning er forseglet i en folieblisterpose af aluminium sammen med en iltabsorbende pose.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.