

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUAVIVE 0,45 mg/ 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,45 mg konjugierte Estrogene und Bazedoxifenacetat entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 96,9 mg Sucrose (einschließlich 0,7 mg Sucrose als Sucrosemonopalmitat), 62,9 mg Lactose (als Monohydrat), 0,2 mg Maltitol-Lösung, 0,0176 mg Glucose und 0,0088 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Rosarote, ovale, 12 mm große Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung, einseitig bedruckt mit „0.45/ 20“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DUAVIVE ist indiziert zur Therapie von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus (letzte Monatsblutung liegt mindestens 12 Monate zurück), für die eine Therapie mit Gestagen-haltigen Arzneimitteln nicht geeignet ist.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis ist 0,45 mg konjugierte Estrogene (CE) und 20 mg Bazedoxifen (BZA), eingenommen einmal täglich als einzelne Tablette.

Wenn eine Tablette vergessen wurde, sollte die Einnahme nachgeholt werden, sobald die Patientin dies bemerkt. Die Therapie sollte danach wie gewohnt fortgesetzt werden. Wurde mehr als eine Tablette vergessen, sollte nur die jeweils letzte Einnahme nachgeholt werden. Die Patientin sollte nicht die doppelte Menge der gewohnten Dosis einnehmen, wenn sie die vorherige Einnahme vergessen hat.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

CE/ BZA wurde nicht bei Frauen über 75 Jahren untersucht. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich

keine Notwendigkeit einer altersbedingten Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von CE/ BZA wurde bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Anwendung bei dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von CE/ BZA wurden bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung bei dieser Patientengruppe ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von CE/ BZA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

CE/ BZA kann zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- bestehender oder früherer estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Retinavenenthrombose);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- CE/ BZA darf nicht von gebärfähigen oder stillenden Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Therapie mit CE/ BZA sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Therapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Frauen, die CE/ BZA einnehmen, sollten nicht gleichzeitig Gestagene, zusätzliche Estrogene oder selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) einnehmen.

DUAVIVE (CE/ BZA) wurde nicht für die Therapie der vorzeitigen Menopause untersucht.

Medizinische Untersuchung/ Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Therapie mit CE/ BZA ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit CE/ BZA auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation (z. B. venöse Thromboembolie, Schlaganfall, Schwangerschaft) sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne Therapie, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis. Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben. Frauen, die CE/ BZA einnehmen, sollten keine zusätzlichen Estrogene einnehmen, da hierdurch das Risiko von Endometriumhyperplasie und -krebs steigen kann.

Durch den Zusatz von Bazedoxifen in CE/ BZA wird das Risiko einer Endometriumhyperplasie gesenkt, welche die Vorstufe eines Endometriumkarzinoms sein kann.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse zeigen ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer der HRT abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen, die nur Estrogene zur HRT anwenden.

Die Studie der Women's Health Initiative (WHI) zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie.

Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bei Anwenderinnen von Estrogen-Monotherapien gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine Beobachtungsstudie mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten zeigte, dass das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von CE/ BZA vermutlich ungefähr genauso hoch ist wie bei Anwenderinnen von Hormontherapien mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen. Die langfristige Auswirkung von CE/ BZA auf das Brustkrebsrisiko ist nach wie vor unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer Hormonersatzbehandlung (hormone replacement therapy, HRT) Estrogen-Monoarzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Die Auswirkung von CE/ BZA auf das Risiko eines Ovarialkarzinoms ist nicht bekannt.

Venöse Thromboembolie (VTE)

In klinischen Studien von bis zu 2 Jahren Dauer mit CE/ BZA bei postmenopausalen Frauen wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein VTE-Ereignis auftreten oder vermutet werden, ist CE/ BZA sofort abzusetzen.

SERMs (einschließlich Bazedoxifen) und Estrogene erhöhen beide jeweils das VTE-Risiko (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Hormontherapie ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko des Auftretens einer VTE verbunden. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe

Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormontherapie kann dieses Risiko erhöhen. Bei diesen Patientinnen ist CE/ BZA kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/ Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, CE/ BZA 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist. Darüber hinaus sollte Frauen, die CE/ BZA einnehmen, dazu geraten werden, sich auf Reisen mit längerer Immobilisierung regelmäßig zu bewegen.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten 1. Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/ oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine Hormontherapie kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer Hormontherapie das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte nach Beginn der Therapie eine VTE auftreten oder vermutet werden, ist CE/ BZA sofort abzusetzen. Die Frauen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine KHK vorliegt oder nicht. In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer KHK bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall

Die Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer Hormontherapie mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Beobachtungsstudie mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 10 bis 11 Monaten zeigte, dass das Schlaganfallrisiko bei Anwenderinnen von CE/ BZA vermutlich ungefähr genauso hoch ist wie bei Anwenderinnen von Hormontherapien mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen. Die langfristige Auswirkung von CE/ BZA auf das Schlaganfallrisiko ist nach wie vor unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Sollte ein Schlaganfall auftreten oder vermutet werden, ist CE/ BZA sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Erkrankungszustände

- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen unter der Therapie mit CE/ BZA sorgfältig beobachtet werden.
- Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sollten engmaschig überwacht werden, da mit erhöhten Spiegeln der Estrogenbestandteile von CE/ BZA zu rechnen ist. Die Anwendung bei dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogentherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde. CE/ BZA wurde nicht bei Frauen mit Triglyzerid-Ausgangswerten $> 300 \text{ mg/dl}$ ($> 3,4 \text{ mmol/l}$) untersucht. In klinischen Studien von bis zu 2 Jahren Dauer wurde CE/ BZA mit Erhöhungen der Triglyzeridkonzentration im Serum von ca. 16 % gegenüber dem Ausgangswert in Monat 12 und 20 % in Monat 24 in Verbindung gebracht. Eine jährliche Kontrolle der Triglyzeridspiegel im Serum sollte daher erwogen werden.
- CE/ BZA wurde nicht bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) oder vorausgegangener cholestatischer Gelbsucht untersucht. Estrogene werden von Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise schlecht metabolisiert. Bei Frauen mit vorausgegangener cholestatischer Gelbsucht im Zusammenhang mit der Anwendung von Estrogen oder einer Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Bei erneutem Auftreten ist CE/ BZA abzusetzen.
- Bei postmenopausalen Frauen, die Estrogene erhielten, wurde von einem 2- bis 4-fach erhöhten Risiko von Erkrankungen der Gallenblase berichtet, die eine operative Behandlung erforderten (siehe Abschnitt 4.8). Mit CE/ BZA behandelte Patientinnen sind sorgfältig auf Anzeichen der Entwicklung einer Gallenblasenerkrankung zu überwachen.
- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und T3 verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine im Serum können erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/ Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer Estrogentherapie verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Die Auswirkung von CE/ BZA auf das Demenzrisiko ist nicht bekannt.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose, Sucrose, Glucose (in Polydextrose und Maltitol-Lösung) und Sorbitol (in Polydextrose).

Lactose, Sucrose und Glucose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol und könnte sich dadurch auf die Bioverfügbarkeit anderer, gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirken. Die additive Wirkung aller Sorbitolquellen aus gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln und aus der Nahrung sollte berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Folgenden sind Ergebnisse aus einer klinischen Arzneimittelinteraktionsstudie mit CE/ BZA sowie aus Interaktionsstudien mit CE oder Bazedoxifen als Monotherapie zusammengefasst.

Konjugierte Estrogene

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Estrogene teilweise von Cytochrom-P450-Enzymen, einschließlich CYP3A4 metabolisiert werden. In einer klinischen Arzneimittelinteraktionsstudie hatte die wiederholte Gabe von 200 mg Itraconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer, zusammen mit einer Einzeldosis von 0,45 mg CE/ 20 mg BZA jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CE (gemessen anhand der Estron- und Equilin-Spiegel) und Bazedoxifen.

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren. Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva, die Estrogene enthalten, verringern bei gleichzeitiger Verabreichung nachweislich signifikant die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung. Dies kann die Anfallskontrolle reduzieren. Zwar wurde die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht, aber es wird davon ausgegangen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel gleichzeitig anwenden, zu einer reduzierten Anfallskontrolle führen kann.

Bazedoxifen

Der Metabolismus von Bazedoxifen kann durch gleichzeitige Anwendung von Substanzen gesteigert werden, die bekanntermaßen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs) induzieren, wie z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin, wodurch es möglicherweise zu erniedrigten systemischen Konzentrationen von Bazedoxifen kommt. Eine Verminderung der Bazedoxifen-Exposition kann mit einem erhöhten Risiko einer Endometriumhyperplasie einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Bazedoxifen unterliegt praktisch keinem Cytochrom-P450 (CYP)-vermittelten Metabolismus. Die Aktivitäten der wichtigsten CYP-Isoenzyme werden durch Bazedoxifen weder induziert noch gehemmt und eine Interaktion von Bazedoxifen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln über einen CYP-vermittelten Metabolismus ist unwahrscheinlich.

Es gab keine bedeutenden pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Bazedoxifen und den folgenden Arzneimitteln: Ibuprofen, Atorvastatin, Azithromycin oder ein Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltiges Antazidum.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

CE/ BZA ist nur für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen, bei Schwangeren oder gebärfähigen Frauen ist es kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine Daten über die Anwendung von CE/ BZA bei Schwangeren vor. Wenn es während der Behandlung mit CE/ BZA zu einer Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

In Studien an Kaninchen hat Bazedoxifen allein Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

CE/ BZA ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Bazedoxifen in die Muttermilch übergeht. In der Milch von Müttern, die CE erhielten, wurden nachweisbare Konzentrationen von Estrogenen festgestellt. Die Verabreichung von Estrogen an stillende Mütter vermindert erwiesenermaßen Menge und Qualität der Milch.

Fertilität

Tierstudien zu den Auswirkungen der Kombination CE/ BZA auf die Fortpflanzung wurden nicht durchgeführt.

Studien mit Bazedoxifen an Ratten zeigten schädliche Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CE/ BZA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In klinischen Studien zur Monotherapie mit Bazedoxifen wurde über Schläfrigkeit als eine Nebenwirkung berichtet. Die Patientinnen sollten über die mögliche Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgeklärt werden.

Bei Patientinnen, die Bazedoxifen als Monotherapie nach der Markteinführung erhielten, wurde über Sehstörungen wie verminderte Sehschärfe oder verschwommenes Sehen berichtet. Wenn derartige Symptome auftreten, sollte die Patientin so lange kein Fahrzeug fahren und keine Maschinen bedienen, die eine einwandfreie visuelle Wahrnehmung erfordern, bis die Symptome verschwunden sind oder bis sie ärztlich beraten wurde, dass keine Gefährdung besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Abdominalschmerz. Dieser trat in den klinischen Studien bei mehr als 10 % der Patientinnen auf.

Selten können schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse auftreten (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patientinnen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien unter CE/ BZA (n = 3.168) beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen werden kategorisiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Candidose		
Gefäßerkrankungen				venöse thrombo-embolische Ereignisse (darunter Lungenembolie, Retinavenen-thrombose, tiefe Venenthrombose und Thrombo-phlebitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-schmerz	Obstipation; Diarrhö; Übelkeit		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe		
Untersuchungen		Triglyzeride im Blut erhöht		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Brustkrebs

Das mit der alleinigen Anwendung von Estrogenen einhergehende Brustkrebsrisiko wird in mehreren Studien beschrieben. Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

US-WHI-Studie zur Estrogen-Monotherapie (ET) – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 ET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

*WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-Anwenderinnen über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Nur Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

CE/ BZA enthält Bazedoxifen, wodurch das Risiko einer Endometriumhyperplasie gesenkt wird, das bei der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie besteht (siehe Abschnitt 4.4). Endometriumhyperplasie kann die Vorstufe eines Endometriumkarzinoms sein.

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

In der Studie mit Bazedoxifen zur Therapie der Osteoporose (mittleres Alter = 66,5 Jahre) betrug die Häufigkeit von VTE pro 1.000 Frauenjahre bezogen auf die Studiendauer von 3 Jahren in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,86 und in der Placebo-Gruppe 1,76. Bezogen auf die Studiendauer von 5 Jahren betrug sie in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,34 und in der Placebo-Gruppe 1,56. Nach 7 Jahren betrug die VTE-Häufigkeit pro 1.000 Frauenjahre in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,06 und in der Placebo-Gruppe 1,36.

Estrogene erhöhen bekanntermaßen das VTE-Risiko (siehe Abschnitt 4.4). Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher. Die Daten der größten randomisierten Studie sind im Folgenden zusammengefasst:

WHI-Studien, Estrogen-Monotherapie – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 ET-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie bei Frauen ohne Uterus

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer Estrogentherapie mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4). Das zusätzliche Risiko eines ischämischen Schlaganfalls über eine Anwendungsdauer von fünf Jahren wurde in der größten randomisierten Studie mit Frauen ohne Uterus (WHI) im Alter zwischen 50 und 59 Jahren ermittelt.

WHI-Studien kombiniert – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Gemeldete Nebenwirkungen einer Monotherapie mit CE und/ oder Bazedoxifen

Die Nebenwirkungen wurden kategorisiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beobachtete Nebenwirkungen einer Monotherapie mit CE.

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Wachstumsverstärkung eines benignen Meningeoms; fibrozystische Erkrankung der Brust	Vergrößerung von Leberhämangiomen
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Angioödem; anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen; Urtikaria	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Glucoseintoleranz	Verschlechterung einer Porphyrie; Hypokalzämie (bei Patientinnen mit Erkrankungen, die eine schwere Hypokalzämie begünstigen können)
Psychiatrische Erkrankungen		Demenz; Depression; Stimmungsschwankungen; Veränderung der Libido	Reizbarkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne; Kopfschmerzen; Schwindelgefühl; Nervosität	Verschlechterung einer Epilepsie	Verschlechterung einer Chorea
Augenerkrankungen		Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Herzerkrankungen			Herzinfarkt	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Verschlechterung von Asthma	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Pankreatitis; ischämische Kolitis; Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Hirsutismus; Ausschlag; Pruritus; Chloasma		Erythema multiforme; Erythema nodosum

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Beinkrämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brust- schmerzen; Brustspannen; Vergrößerung der Brüste; Brustdrüsen- sekretion; Leukorrhö	Veränderung des zervikalen Ektropiums (Verlagerung von Zervix- schleimhaut auf die Portio) und Änderung der zervikalen Sekretion	Unterleibs- schmerzen	
Untersuchungen	Gewichts- veränderung (Zunahme oder Abnahme)			Blutdruck- erhöhung

Beobachtete Nebenwirkungen einer Monotherapie mit Bazedoxifen.

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keit		
Erkrankungen des Nervensystems		Schläfrigkeit		
Augenerkrankungen			Retinavenen- thrombose	Sehschärfe vermindert, verschwommene s Sehen, Photopsie, Gesichtsfelddefe kt, Sehverschlechter ung, trockenes Auge, Lidödem, Blepharospasmu s, Augenschmerz und Augenschwellun g
Herzerkrankungen				Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung		Tiefe Venen- thrombose, oberflächliche Thrombo- phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie	

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag, Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe (einschließlich Beinkrämpfe)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem			
Untersuchungen		Triglyzeride im Blut erhöht, Alanin-aminotransferase erhöht, Aspartat-aminotransferase erhöht		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Für den Fall einer Überdosierung wird empfohlen, die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Eine geeignete symptomatische Behandlung ist umgehend einzuleiten.

Zu den Symptomen einer Überdosis von Estrogen enthaltenden Arzneimitteln bei Erwachsenen und Kindern können gehören: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Benommenheit/ Müdigkeit; bei Frauen können Abbruchblutungen auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Estrogene, Kombinationen mit anderen Mitteln; ATC-Code: G03CC07

Wirkmechanismus

CE/ BZA enthält eine Kombination aus CE und dem selektiven Estrogenrezeptor-Modulator (SERM) BZA. Die Kombination wird als ein gewebe selektiver Estrogenkomplex (tissue selective estrogen complex, TSEC) definiert. Die wirksamen Bestandteile von CE bestehen in erster Linie aus Sulphatestern des Estron, Equilinsulphaten und 17 α / β -Estradiol. Diese substituieren den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindern die damit verbundenen Beschwerden. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe von Bazedoxifen, das im Uterus als Estrogen-

Rezeptor-Antagonist wirkt, reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

CE/ BZA wurde bei 4.868 postmenopausalen Frauen untersucht, die an 5 Phase-3-Studien teilnahmen. Unter diesen wurden 1.585 Frauen mit CE 0,45 mg/ BZA 20 mg und 1.241 mit Placebo behandelt. Die langfristige Exposition gegenüber CE/ BZA wurde für bis zu 2 Jahre ausgewertet; 3.322 Frauen wurden mindestens 1 Jahr lang mit CE/ BZA behandelt und 1.999 Frauen wurden 2 Jahre lang behandelt.

Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. In einer 12-wöchigen Studie wurden mit CE 0,45 mg/ BZA 20 mg Anzahl und Schweregrad der Hitzewallungen in Woche 4 und 12 im Vergleich mit Placebo signifikant reduziert.

In einer Studie wurde bei 97 % der Frauen, die CE 0,45 mg/ BZA 20 mg erhielten, während Monat 10 bis 12 Amenorrhö beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten in der CE-0,45 mg/ BZA-20 mg-Gruppe bei 7 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Behandlung und bei 3 % der Frauen im 10. bis 12. Behandlungsmonat auf.

In einer weiteren Studie wurde bei 96 % der Frauen, die CE 0,45 mg/ BZA 20 mg erhielten, während Monat 10 bis 12 Amenorrhö beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten in der CE-0,45 mg/ BZA-20 mg-Gruppe bei 8 % der Frauen in den ersten 3 Monaten und bei 4 % der Frauen im 10. bis 12. Behandlungsmonat auf.

Brustdichte

Unter CE 0,45 mg/ BZA 20 mg traten während der 1-jährigen Behandlung ähnliche Veränderungen in der mammographischen Brustdichte auf wie unter Placebo.

Brustkrebsrisiko

In einer Beobachtungsstudie mit Neuanwenderinnen aus fünf großen Versichertendatenbanken in den USA mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten betrug die Inzidenzrate von Brustkrebs bei Anwenderinnen von CE/ BZA 27,21 von 10.000 Personenjahren (95 % KI: 19,91; 34,51) basierend auf 55 Fällen. Bei Anwenderinnen von Hormontherapien mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen betrug die Inzidenzrate 36,33 von 10.000 Personenjahren (95 % KI: 30,42; 42,24) basierend auf 231 Fällen. Die langfristige Auswirkung von CE/ BZA auf das Brustkrebsrisiko ist nach wie vor unbekannt.

Schlaganfallrisiko

In einer Beobachtungsstudie mit Neuanwenderinnen aus fünf großen Versichertendatenbanken in den USA mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 10 bis 11 Monaten betrug die Inzidenzrate von Schlaganfällen bei Anwenderinnen von CE/ BZA 14,04 von 10.000 Personenjahren (95 % KI: 1,03; 27,05) basierend auf 15 Fällen. Bei Anwenderinnen von Hormontherapien mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen betrug die Inzidenzrate 13,36 von 10.000 Personenjahren (95 % KI: 7,11; 19,61) basierend auf 41 Fällen. Die langfristige Auswirkung von CE/ BZA auf das Schlaganfallrisiko ist nach wie vor unbekannt.

Wirkungen auf die Knochendichte (bone mineral density, BMD)

In einer 1-jährigen Studie zeigte CE 0,45 mg/ BZA 20 mg einen signifikanten Unterschied in der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert (+1,52 %) in Monat 12 im Vergleich mit

Placebo. Diese BMD-Veränderung war ähnlich wie unter Bazedoxifen 20 mg alleine (+1,35 %) und geringer als unter CE 0,45 mg/ Medroxyprogesteron 1,5 mg (+2,58 %) in derselben Studie.

Ältere Patientinnen

Unter allen Frauen in klinischen Phase-3-Studien, die CE/ BZA 20 mg erhielten, waren 2,4 % (n=77) 65 Jahre oder älter. Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Frauen über 65 Jahren und jüngeren Frauen beobachtet; eine größere Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CE/ BZA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die „Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien mit CE/ BZA wurden an gesunden postmenopausalen Frauen durchgeführt, die sich in der natürlichen Postmenopause befanden oder sich einer bilateralen Oophorektomie unterzogen hatten.

Im Folgenden sind die mittleren pharmakokinetischen Steady-State-Parameter für CE und BZA (bereinigt um Baseline-Werte für Gesamt-Estron) nach mehreren Dosen CE 0,45 mg/ Bazedoxifen 20 mg zusammengefasst.

Mittlere \pm SA pharmakokinetische Steady-State-Parameter (n=24)

	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (h)	AUC _{ss} (ng·h/ml)
Bazedoxifen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Gesamt-Estron, bereinigt um Baseline-Wert	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Resorption

Nach einer Einzeldosis von CE/ BZA wurden Bazedoxifen und das um den Baseline-Wert bereinigte Gesamt-Estron mit einer t_{\max} von etwa 2 Stunden bzw. 8,5 Stunden resorbiert. Nach Verabreichung von Einzeldosen von CE 0,625 mg / BZA 20 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit war der C_{\max} -Wert hiervon nicht betroffen, die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) jedoch um ungefähr 25 % erhöht. Die Nahrung hatte wenig oder keine Auswirkungen auf die Exposition von CE.

CE/ BZA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nach Verabreichung von ausschließlich BZA wurde für Einzeldosen von 0,5 mg bis zu 120 mg und mehrere tägliche Dosen von 1 mg bis 80 mg ein linearer Anstieg der Plasmakonzentrationen beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von BZA beträgt ungefähr 6 %.

CE sind in Wasser löslich und werden im Gastrointestinaltrakt nach der Freisetzung aus dem Arzneimittel gut resorbiert. Die Dosisproportionalität von Estrogen wurde in zwei Studien mit CE untersucht. Sowohl für die AUC als auch für C_{\max} wurde im Dosierungsbereich von 0,3 mg bis 0,625 mg CE für Gesamt-Equilin (konjugiertes plus unkonjugiertes), um Baseline-Wert bereinigtes Gesamt-Estron und um Baseline-Wert bereinigtes unkonjugiertes Estron ein dosisproportionaler Anstieg beobachtet.

Verteilung

Die Verteilung von CE und Bazedoxifen nach der Verabreichung von CE/ BZA wurde nicht

untersucht.

Nach intravenöser Gabe einer 3-mg-Dosis von ausschließlich BZA beträgt das Verteilungsvolumen $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA wird *in vitro* stark (98 % - 99 %) an Plasmaproteine gebunden, bindet jedoch nicht an das sexualhormon-bindende Globulin (SHBG).

Die Verteilung exogener Estrogene ist ähnlich der von endogenen Estrogenen. Estrogene sind im Körper weit verteilt; sie finden sich im Allgemeinen in höheren Konzentrationen in den Zielorganen der Sexualhormone. Estrogene zirkulieren im Blut hauptsächlich gebunden an SHBG und Albumin.

Biotransformation

Die Metabolisierung von CE und BZA nach der Verabreichung von CE/ BZA wurde nicht untersucht.

Zirkulierende Estrogene liegen in einem dynamischen Gleichgewicht metabolischer gegenseitiger Umwandlungen vor. 17β -Estradiol wird reversibel in Estron umgewandelt, und beide können in Estriol umgewandelt werden, welches der Hauptmetabolit im Urin ist. Bei postmenopausalen Frauen liegt ein erheblicher Anteil der zirkulierenden Estrogene als Sulfatkonjugate vor, insbesondere als Estronsulfat, das als zirkulierendes Reservoir für die Bildung aktiverer Estrogene dient.

Die Metabolisierung von Bazedoxifen bei postmenopausalen Frauen wurde nach oraler Gabe von 20 mg radioaktiv markiertem BZA ermittelt. BZA wird bei Frauen weitgehend metabolisiert. Der wichtigste Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung. Es wird wenig oder kein durch Cytochrom-P450 vermittelter Metabolismus beobachtet. Der Hauptmetabolit im Kreislauf ist Bazedoxifen-5-Glucuronid. Die Plasmakonzentrationen dieses Glucuronids sind etwa 10-mal höher als die von unverändertem BZA.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von CE/ BZA wird das um den Baseline-Wert bereinigte Gesamt-Estron (entspricht CE) mit einer Halbwertszeit von etwa 17 Stunden eliminiert. BZA wird mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden eliminiert. Steady-State-Konzentrationen werden bei täglicher Einmalgabe in der zweiten Woche erreicht.

Die Bestandteile von CE, 17β -Estradiol, Estron und Estriol, werden im Urin eliminiert, desgleichen die Glucuronide und Sulfatkonjugate.

Die Clearance von BZA beträgt $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg, bezogen auf die intravenöse Verabreichung. Der Haupt-Ausscheidungsweg von radioaktiv markiertem BZA verläuft über die Faeces; weniger als 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Die Pharmakokinetik von CE/ BZA wurde bei Frauen über 75 Jahren nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 20 mg BZA wurde in einer Studie mit 26 gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Im Durchschnitt kam es bei Frauen im Alter von 65 bis 74 Jahren (n=8) zu einer 1,5-fach höheren AUC als bei Frauen im Alter von 51 bis 64 Jahren (n=8), und Frauen über 75 Jahre (n=8) wiesen eine 2,6-fach höhere AUC auf. Diese Erhöhung war höchstwahrscheinlich auf altersbedingte Veränderungen der Leberfunktion zurückzuführen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von CE/ BZA wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Für eine Bazedoxifen-Monotherapie liegen bei Frauen mit mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 50 ml/min) begrenzte klinische Daten vor (n=5). Diesen Probandinnen wurde eine Einzeldosis von 20 mg BZA verabreicht. Im Urin wurden unbedeutende Mengen (<1 %) von

BZA ausgeschieden. Die eingeschränkte Nierenfunktion hatte nur geringen oder keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bazedoxifen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von CE/ BZA wurde bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Die Verteilung einer Einzeldosis von 20 mg Bazedoxifen wurde bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Grad A [n=6], B [n=6] und C [n=6]) mit der von Probandinnen mit normaler Leberfunktion (n=18) verglichen. Frauen mit Leberfunktionseinschränkung wiesen im Vergleich zu Frauen des Kontrollarms im Durchschnitt eine 4,3-fach erhöhte AUC auf. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Frauen mit Leberinsuffizienz nicht weiter untersucht. Die Anwendung von CE/ BZA bei dieser Patientengruppe ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Body-Mass-Index (BMI)

Eine pharmakokinetische Studie (n = 24) ergab, dass der BMI offenbar einen geringen Einfluss auf die systemische Exposition gegenüber CE und BZA hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Kanzerogenität, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fertilität wurden mit CE/ BZA nicht durchgeführt. Die folgenden Daten basieren auf Studien mit Bazedoxifen.

In 6-monatigen Kanzerogenitätsstudien an transgenen Mäusen war die Inzidenz gutartiger ovarieller Granulosazelltumoren bei weiblichen Mäusen, die 150 oder 500 mg/kg/Tag erhalten hatten, erhöht. Die systemische Exposition (AUC) gegenüber Bazedoxifen war in diesen Gruppen 35- bzw. 69-mal höher als die von postmenopausalen Frauen, die 14 Tage lang 20 mg/Tag erhalten hatten.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz gutartiger ovarieller Granulosazelltumoren bei weiblichen Ratten bei Konzentrationen von 0,03 % und 0,1 % im Futter beobachtet. Die systemische Exposition (AUC) gegenüber Bazedoxifen war in diesen Gruppen 2,6- bzw. 6,6-mal höher als die von postmenopausalen Frauen, die 14 Tage lang 20 mg/Tag erhalten hatten.

Der Befund von gutartigen ovariellen Granulosazelltumoren bei weiblichen Mäusen und Ratten nach Gabe von Bazedoxifen ist ein Klasseneffekt der SERM, welcher durch die Pharmakologie bei Nagern bedingt ist, wenn diese im reproduktiven Lebensabschnitt behandelt werden und ihre Ovarien funktionsfähig sind und auf eine hormonelle Stimulation ansprechen.

Bazedoxifen löste bei männlichen Ratten bei Expositionsraten des 0,05- bis 4-Fachen und einem Dosisverhältnis, bezogen auf die Oberfläche (mg/m²), von etwa dem 0,6- bis 22-Fachen der klinischen Dosis von 20 mg rattenspezifische Nephropathien (kortikomedulläre Nephrokalzinose und vermehrte spontane chronisch-progrediente Nephropathie) und damit verbundene Adenome und Karzinome aus. Diese Befunde werden als rattenspezifisch eingestuft und sind für den Menschen vermutlich nicht relevant. In einer 18-monatigen Knochen-Wirksamkeitsstudie an alten ovariectomierten Cynomolgus-Affen wurden bei einer Exposition des 0,05- bis 16,3-Fachen und einem Dosisverhältnis, bezogen auf die Oberfläche (mg/m²), von etwa dem 0,2- bis 24-Fachen der klinischen Dosis von 20 mg Nierenzellkarzinome beobachtet. Solche Tumoren treten bekanntermaßen bei alten nicht-menschlichen Primaten auf. Sie wurden als spontane Nierenzellkarzinome bei den alten Affen und als für den Menschen nicht relevant angesehen.

BZA erwies sich in einer Testbatterie, die *In-vitro*-Bacterial-Reverse-Mutation-Assay, *In-vitro*-Mammalian-Cell-Forward-Mutation-Assay am Thymidinkinase (TK+/-)-Locus an L5178Y-Maus-Lymphomzellen, *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO) und *In-vivo*-Maus-Mikronukleustest umfasste, als nicht genotoxisch oder mutagen.

Studien zur Reproduktionstoxizität und Beeinträchtigung der Fertilität mit CE/ BZA wurden nicht durchgeführt. Die folgenden Daten basieren auf Studien mit BZA.

In Studien an Kaninchen mit BZA kam es bei maternal toxischen Dosen von $\geq 0,5$ mg/kg/Tag (dem 1,5-Fachen der Exposition beim Menschen) zu Aborten und bei den Feten zu einer erhöhten Inzidenz von Anomalien des Herzens (Ventrikelseptumdefekt) und des Skelettsystems (Ossifikationsverzögerungen, deformierte oder falsch ausgerichtete Knochen, insbesondere der Wirbelsäule und des Schädels). Die Behandlung von Ratten mit maternal toxischen Dosen BZA von ≥ 1 mg/kg/Tag (dem $\geq 0,4$ -Fachen der Dosis beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche) führte zu einer verminderten Anzahl lebender Feten und/ oder einem verringerten Körpergewicht der Feten. Fetale Entwicklungsanomalien wurden nicht beobachtet.

Weibliche Ratten erhielten tägliche Dosen von 0,3 bis 30 mg/kg (das 0,15- bis 14,6-Fache der Dosis beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche, mg /m² [20-mg/kg-Dosis beim Menschen entspricht 12,3 mg/m²]) vor und während der Paarung mit unbehandelten männlichen Ratten. Estruszyklen und Fertilität wurden in allen mit Bazedoxifen behandelten Gruppen weiblicher Ratten nachteilig beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern mit konjugierten Estrogenen

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Cellulosepulver
Hypromellose 2208 (100.000 mPa·s) (E 464)
Magnesiumstearat
Tricalciumbis(phosphat)

Überzug mit inertem Füllstoff

Sucrose
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Hypromellose 2910 (6 mPa·s) (E 464)
Hypromellose 2910 (15 mPa·s) (E 464)
Macrogol (400)

Überzug für Wirkstoff Bazedoxifen

Sucrose
Hypromellose 2910 (3 mPa·s) (E 464)
Sucrosemonopalmitat
Ascorbinsäure

Farbüberzug

Hypromellose 2910 (6 mPa·s) (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (400)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Farbloser Überzug

Hyetellose
Povidon (E 1201)

Polydextrose (E 1200) (enthält Glucose und Sorbitol)
Maltitol-Lösung
Poloxamer 188

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Hypromellose 2910 (6 mPa·s)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnen des Umbeutels der Blisterpackung innerhalb von 60 Tagen verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aclar/PVC mit 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Jede Blisterpackung ist in einem Beutel aus Aluminiumfolie zusammen mit einem Sauerstoffabsorber versiegelt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/960/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. November 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUAVIVE 0,45 mg/ 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
konjugierte Estrogene/ Bazedoxifen

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,45 mg konjugierte Estrogene und Bazedoxifenacetat, entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose, Sucrose, Polydextrose und Maltitol-Lösung. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Tablette im Ganzen schlucken.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
EXP [für Belgien]

Nach Öffnen des Umbeutels der Blisterpackung innerhalb von 60 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/960/001 28 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot [für Belgien]

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

DUAVIVE 0,45/ 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

((2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal))

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

UMBEUTEL DER BLISTERVERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUAVIVE 0,45 mg/ 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
konjugierte Estrogene/ Bazedoxifen

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,45 mg konjugierte Estrogene und Bazedoxifenacetat, entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose, Sucrose, Polydextrose und Maltitol-Lösung. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Tablette im Ganzen schlucken.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
EXP [für Belgien]

Nach Öffnen des Umbeutels der Blisterpackung innerhalb von 60 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/960/001 28 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot [für Belgien]

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN UND FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUAVIVE 0,45 mg/ 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
konjugierte Estrogene/ Bazedoxifen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Pfizer

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

DUAVIVE 0,45 mg/ 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung konjugierte Estrogene/ Bazedoxifen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DUAVIVE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DUAVIVE beachten?
3. Wie ist DUAVIVE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DUAVIVE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DUAVIVE und wofür wird es angewendet?

DUAVIVE ist ein Arzneimittel mit zwei Wirkstoffen: konjugierte Estrogene und Bazedoxifen. Konjugierte Estrogene sind ein Arzneimittel, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln zur sogenannten Hormonersatztherapie (HRT) gehört. Bazedoxifen gehört zu einer Gruppe von nicht hormonalen Arzneimitteln, den sogenannten selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM).

DUAVIVE wird bei Frauen nach den Wechseljahren angewendet, die noch ihre Gebärmutter haben und in den letzten 12 Monaten keine natürliche Monatsblutung hatten.

DUAVIVE wird angewendet zur:

Linderung von Beschwerden nach den Wechseljahren

Während der Wechseljahre nimmt die Bildung des körpereigenen Estrogens der Frau ab. Dies kann Beschwerden verursachen, die sich als Hitzeschübe im Gesicht, Hals und Brustbereich (sogenannte Hitzewallungen) äußern. DUAVIVE lindert diese nach der Menopause auftretenden Beschwerden. Dieses Arzneimittel wird Ihnen nur verordnet, wenn Ihre Beschwerden Sie erheblich in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigen und Ihr Arzt entscheidet, dass andere Formen einer HRT für Sie nicht geeignet sind.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DUAVIVE beachten?

Krankengeschichte und regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Die Anwendung von DUAVIVE ist mit Risiken verbunden, welche vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen bzw. fortzusetzen, beachtet werden müssen.

Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen mit vorzeitiger Menopause (infolge eines Versagens der Funktion der Eierstöcke oder deren chirurgischer Entfernung) mit DUAVIVE vor.

Bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, wird Ihr Arzt Ihre eigene Krankengeschichte und die Ihrer Familie erfassen. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung entscheiden. Diese kann, falls erforderlich oder wenn Sie ein besonderes Anliegen haben, die Untersuchung der Brüste und/ oder eine Unterleibsuntersuchung einschließen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie gesundheitliche Probleme oder Erkrankungen haben.

Nachdem Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels begonnen haben, sollten Sie Ihren Arzt regelmäßig (mindestens einmal pro Jahr) zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen. Besprechen Sie bitte anlässlich dieser Untersuchungen mit Ihrem Arzt den Nutzen und die Risiken, die mit einer Fortführung der Behandlung mit DUAVIVE verbunden sind. Ihnen wird Folgendes empfohlen:

- Gehen Sie bitte regelmäßig, wie von Ihrem Arzt empfohlen, zur Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste und lassen Sie einen Abstrich vom Gebärmutterhals vornehmen.
- Untersuchen Sie Ihre Brüste regelmäßig selbst auf Veränderungen wie Dellen in der Haut, Veränderungen der Brustwarzen oder sichtbare oder fühlbare Knoten.

Sie dürfen DUAVIVE nicht einnehmen,

- wenn Sie allergisch gegen konjugierte Estrogene, Bazedoxifen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie an Brustkrebs erkrankt sind oder früher einmal erkrankt waren bzw. ein entsprechender Verdacht besteht;
- wenn Sie an einer Form von Krebs leiden oder früher gelitten haben, dessen Wachstum von Estrogenen abhängig ist, z. B. Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium) bzw. ein entsprechender Verdacht besteht;
- wenn kürzlich vaginale Blutungen unklarer Ursache auftraten;
- wenn eine unbehandelte übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) vorliegt;
- wenn sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) gebildet hat bzw. früher einmal gebildet hatte, z. B. in den Beinen (Thrombose in den tiefen Venen), in der Lunge (Lungenembolie) oder in den Augen (Netzhautvenenthrombose);
- wenn Sie an einer Blutgerinnungsstörung leiden (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel);
- wenn Sie eine Krankheit haben bzw. früher einmal hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird, z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge (Angina pectoris);
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder früher einmal hatten und sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- wenn Sie schwanger sind oder noch schwanger werden könnten oder wenn Sie stillen;
- wenn Sie an einer seltenen, erblich bedingten Blutkrankheit leiden, der sogenannten Porphyrie.

Wenn Sie sich über einen der genannten Punkte nicht sicher sind, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn eine der genannten Krankheiten während der Einnahme dieses Arzneimittels erstmalig auftritt, beenden Sie bitte sofort die Behandlung und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie jemals von einem der nachfolgend aufgeführten gesundheitlichen Probleme betroffen waren, da diese während der Behandlung mit DUAVIVE wieder auftreten oder sich verschlimmern können. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt häufiger zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen:

- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Myome)

- Wachstum von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder früher aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (siehe „Venöse Blutgerinnsel [Thrombosen]“)
- erhöhtes Risiko für estrogenabhängigen Krebs (z. B. wenn Ihre Mutter, Schwester oder Großmutter Brustkrebs hatten)
- Bluthochdruck
- Lebererkrankung, z. B. ein gutartiger Lebertumor
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Gallensteine
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen
- eine seltene Erkrankung des Immunsystems, die viele Organfunktionen des Körpers beeinträchtigt (Systemischer Lupus erythematoses, SLE)
- Krampfanfälle (Epilepsie)
- Asthma
- Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose)
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Flüssigkeitseinlagerung infolge von Herz- oder Nierenerkrankungen

Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen,

wenn eine der folgenden Krankheiten bzw. Situationen auftritt:

- Krankheiten, die im Abschnitt „Sie dürfen DUAVIVE nicht einnehmen“ erwähnt sind
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht). Dies kann auf eine Lebererkrankung hinweisen
- deutliche Erhöhung Ihres Blutdrucks (Beschwerden können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sein)
- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig auftreten
- wenn Sie schwanger werden
- wenn Sie Anzeichen für Blutgerinnsel bemerken, z. B. schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine, plötzliche Brustschmerzen, Atemnot. Weitere Informationen siehe „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“.

DUAVIVE und Krebs

Übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkarzinom)

Dieses Arzneimittel enthält konjugierte Estrogene und Bazedoxifen, und wird angewendet zur Behandlung von Frauen, die ihre Gebärmutter noch haben.

Wenn Sie DUAVIVE einnehmen, sollten Sie keine zusätzlichen Estrogene einnehmen, da hierdurch das Risiko von Endometriumhyperplasie steigt.

Wenn bei Ihnen eine unerwartete Vaginalblutung auftritt, **müssen Sie schnellstmöglich Ihren Arzt aufsuchen.**

Brustkrebs

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei alleiniger Anwendung von Estrogenen zur Hormonersatzbehandlung (HRT). Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb einer 3-jährigen Anwendung. Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, das erhöhte Risiko kann jedoch 10 Jahre oder länger andauern, wenn Sie die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.

Die Auswirkung von DUAVIVE auf das Brustkrebsrisiko liegt vermutlich in der gleichen Größenordnung wie bei der Anwendung einer HRT mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination.

Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Suchen Sie schnellstmöglich Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen Ihrer Brüste bemerken, wie z. B.

- Einziehungen (Dellenbildung) in der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- Knoten, die Sie sehen oder fühlen können

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten – viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden.

Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 2.000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 3 Fälle pro 2.000 Anwenderinnen auf (d. h. etwa 1 zusätzlicher Fall). Wenn Sie Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die Wirkung von DUAVIVE auf das Risiko von Eierstockkrebs ist nicht bekannt.

DUAVIVE und Ihr Herz oder Kreislauf

Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)

DUAVIVE kann das Risiko von Blutgerinnseln erhöhen.

Eine Estrogen-Monotherapie und eine Bazedoxifen-Monotherapie steigern das Risiko von Blutgerinnseln in den Venen (sogenannte tiefe Beinvenenthrombose oder DVT), insbesondere im ersten Jahr der Einnahme dieser Arzneimittel.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies Brustenge, Atemnot oder einen Ohnmachtsanfall verursachen oder sogar zum Tod führen.

Da mit zunehmendem Alter und dann, wenn eine der nachfolgend genannten Bedingungen auf Sie zutrifft, eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt:

- wenn Sie wegen einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3 unter „Wenn Sie sich einer Operation unterziehen“);
- wenn Sie stark übergewichtig sind ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$);
- wenn Sie an einer Gerinnungsstörung leiden, die eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert;
- wenn jemals bei einem nahen Verwandten von Ihnen ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist;
- wenn Sie an einem Systemischen Lupus erythematoses (SLE) leiden;
- wenn Sie Krebs haben.

Wenn eine dieser Erkrankungen auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Herzkrankheit (Herzinfarkt)

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Hormonersatzbehandlung einem Herzinfarkt vorbeugt. Randomisierte kontrollierte Studien ergaben kein erhöhtes Risiko von koronarer Herzkrankheit bei Frauen ohne Uterus, die eine Estrogen-Monotherapie angewendet hatten.

Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung etwa 1,5-fach höher als bei Nichtanwenderinnen. Die Anzahl der infolge der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung zusätzlich auftretenden Schlaganfälle steigt mit zunehmendem Alter.

Bei Frauen in ihren 50ern, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind über einen 5-Jahres-Zeitraum 8 Schlaganfälle pro 1.000 Frauen zu erwarten. Bei Frauen in ihren 50ern, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, sind es 11 Fälle pro 1.000 Anwenderinnen (d. h. 3 zusätzliche Fälle).

Die Auswirkung von DUAVIVE auf das Schlaganfallrisiko liegt vermutlich in der gleichen Größenordnung wie bei der Anwendung einer HRT mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination.

Weitere Faktoren, die das Risiko eines Schlaganfalls erhöhen, sind:

- höheres Alter
- erhöhter Blutdruck
- Rauchen
- übermäßiger Alkoholkonsum
- unregelmäßiger Herzschlag

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie den operierenden Arzt, dass Sie DUAVIVE einnehmen. Es kann möglich sein, dass Sie DUAVIVE 4 bis 6 Wochen vor der geplanten Operation absetzen müssen, um das Thromboserisiko zu verringern (siehe „Venöse Blutgerinnsel [Thrombosen]“). Fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Einnahme dieses Arzneimittels fortsetzen können.

Wenn Sie Zweifel haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Andere Erkrankungen

Wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben, sollte Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig beobachten:

- Nierenprobleme
- erhöhte Werte von Fetten (Triglyzeriden) in Ihrem Blut
- Leberprobleme
- Asthma
- Krampfanfälle (Epilepsie)
- Migräne
- Systemischer Lupus Erythematoses (SLE, eine seltene Erkrankung des Immunsystems, die viele Organe des Körpers betrifft)
- Wassereinlagerungen

Eine Estrogenbehandlung beugt keinen Gedächtnisstörungen vor. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen bei Frauen, die zu Beginn der Anwendung einer Estrogenbehandlung älter als 65 Jahre waren. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren geeignet.

Einnahme von DUAVIVE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Einige Arzneimittel können die Wirkung von DUAVIVE beeinträchtigen. Dies kann zu unregelmäßigen Blutungen führen. Das gilt für die folgenden Arzneimittel:

- Arzneimittel gegen Epilepsie (z. B. Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin)
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (z. B. Rifampicin, Rifabutin)
- Arzneimittel gegen eine Infektion mit HIV (z. B. Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir und Nelfinavir)
- pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

DUAVIVE kann sich auf die Wirkweise einiger anderer Arzneimittel auswirken:

- Ein Arzneimittel gegen Epilepsie (Lamotrigin), da sich die Anfallshäufigkeit erhöhen könnte

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nur für Frauen nach den Wechseljahren bestimmt. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DUAVIVE hat einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schläfrig fühlen, verzichten Sie auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen.

Für den Bazedoxifen-Anteil dieses Arzneimittels liegen Berichte über Probleme mit der Sehfähigkeit, z. B. verschwommenes Sehen, vor. Wenn dies auftritt, verzichten Sie auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass dies wieder gefahrlos möglich ist.

DUAVIVE enthält Lactose, Sucrose, Maltitol-Lösung, Glucose und Sorbitol

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. Das Arzneimittel enthält 0,0088 mg Sorbitol in jeder Tablette.

3. Wie ist DUAVIVE einzunehmen?

Ihr Arzt wird versuchen, Ihnen die niedrigste Dosis, die zur Behandlung Ihrer Beschwerden erforderlich ist, für die kürzest notwendige Zeit zu verordnen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von DUAVIVE zu stark oder zu schwach ist.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.
Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem Glas Wasser.

Sie können die Tablette zu einer beliebigen Tageszeit, zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Es wird jedoch empfohlen, die Tablette immer zur selben Tageszeit einzunehmen, um die Einnahme nicht zu vergessen.

Sie sollten dieses Arzneimittel so lange weiter einnehmen, wie vom Arzt verordnet. Damit dieses Arzneimittel wirken kann, muss es täglich gemäß der Verordnung eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von DUAVIVE eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie zu viele Tabletten einnehmen, kann es zu Übelkeit oder Erbrechen kommen.

Möglicherweise ist Ihre Brust schmerzempfindlich, Sie fühlen sich schwindelig, bekommen Bauchschmerzen, fühlen sich benommen oder müde oder haben eine kurzzeitige Vaginalblutung.

Wenn Sie die Einnahme von DUAVIVE vergessen haben

Wenn Sie eine Tablette vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie es bemerken. Wenn es jedoch bereits bald Zeit für die nächste Tablette ist, überspringen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette und nehmen Sie nur die nächste fällige Tablette. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DUAVIVE abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden möchten, bevor die verordnete Behandlungsdauer beendet ist, sollten Sie zuerst mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nehmen Sie DUAVIVE nicht weiter ein und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Sie bekommen migräneähnliche oder schwere Kopfschmerzen.

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Anzeichen eines Blutgerinnsels, wie z. B. schmerzhafte Schwellung und Rötung am Bein, plötzlicher Schmerz im Brustkorb oder Schwierigkeiten beim Atmen.
- Anzeichen eines Blutgerinnsels im Auge (Retinavene), wie z. B. einseitige Sehstörung, einschließlich Verlust des Sehvermögens, Schmerz und Schwellung des Auges, insbesondere wenn diese plötzlich auftreten.
- Eine schwere allergische Reaktion mit Symptomen wie plötzliche keuchende Atmung und Schmerz oder Engegefühl im Brustkorb, Schwellung der Augenlider, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Kehle, Schwierigkeiten beim Atmen, Kollaps.
- Schwellungen der Augen, Nase, Lippen, Mund, Zunge oder Kehle, Schwierigkeiten beim Atmen, starke Benommenheit oder Bewusstlosigkeit, Hautausschlag (Symptome eines Angioödems).
- Symptome einer Pankreatitis, wie z. B. starke Schmerzen im Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen können, begleitet von einer Schwellung des Bauches, Fieber, Übelkeit und Erbrechen.
- Plötzlich einsetzende Bauchschmerzen und hellrotes Blut im Stuhl mit oder ohne Durchfall aufgrund eines plötzlichen Verschlusses einer Arterie, die den Darm versorgt (ischämische Kolitis).
- Herzanfall – zu den Anzeichen gehören meistens Schmerzen, insbesondere Schmerzen im Brustkorb, die in den Kiefer, Nacken und Oberarm ausstrahlen. Dabei können zusätzlich Schweißausbrüche, Atemnot, Erschöpfung, Übelkeit und Ohnmacht auftreten.

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Starker Anstieg Ihres Blutdrucks (Anzeichen können Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel sein).
- Erythema multiforme: zu den Anzeichen gehören Hautausschlag mit rötlichen bis roten Flecken, insbesondere auf den Handflächen oder Fußsohlen, auf denen sich auch Blasen bilden können. Auch möglich sind Geschwüre im Mund, an den Augen oder Genitalien sowie Fieber.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Andere Augenreaktionen (Sehen von Funken oder Lichtblitzen, Einschränkung des Gesichtsfelds und Schwellung von Auge oder Augenlid).

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bauchschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Muskelkrämpfe (z. B. in den Beinen)
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit
- Infektionen mit Soor (Candidose, eine vaginale Pilzinfektion)
- erhöhte Werte von Triglyzeriden (bestimmte Fettstoffe) im Blut

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Erkrankung der Gallenblase (z. B. Gallensteine, Entzündung der Gallenblase [Cholecystitis])

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei alleiniger Anwendung von konjugierten Estrogenen und/oder von Bazedoxifen (die Wirkstoffe in diesem Arzneimittel) beobachtet und können auch bei diesem Arzneimittel auftreten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Hitzewallungen
- Muskelkrämpfe
- sichtbare Schwellung des Gesichts, der Hände, der Beine, der Füße oder der Fußknöchel (peripheres Ödem)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schmerzen oder Schmerzempfindlichkeit in der Brust, Schwellung der Brust
- Ausfluss aus den Brustwarzen
- Gelenkschmerzen
- Haarausfall
- Gewichtsveränderung (Zunahme oder Abnahme)
- erhöhte Werte der Leberenzyme (gefunden bei routinemäßigen Leberfunktionstests)
- Mundtrockenheit
- Verschlafenheit
- Nesselausschlag (Quaddeln)
- Ausschlag
- Juckreiz

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Scheidenentzündung
- Scheidenausfluss

- Erosion des Gebärmutterhalses, gefunden bei der ärztlichen Untersuchung
- Blutgerinnsel in den Beinvenen
- Blutgerinnsel in den Lungen
- Blutgerinnsel in einer Vene im Augenhintergrund (Retinavene), das zum Verlust des Sehvermögens führen kann
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Migräne
- Schwindelgefühl
- Stimmungsänderungen
- Nervosität
- Depression
- Gedächtnisschwund (Demenz)
- Veränderung des sexuellen Verlangens (gesteigerte oder verminderte Libido)
- Hautverfärbung im Gesicht oder am Körper
- vermehrter Haarwuchs
- Schwierigkeiten beim Tragen von Kontaktlinsen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Beckenschmerz
- Veränderungen des Brustgewebes
- Erbrechen
- Reizbarkeit
- Auswirkungen auf die Regelung des Blutzuckerspiegels, einschließlich erhöhter Werte von Zucker (Glucose) im Blut
- Verschlechterung von Asthma
- Verschlechterung von Epilepsie
- Wachstum von gutartigen Meningeomen, einer Tumorart der Häute, die das Gehirn und Rückenmark umgeben

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schmerzhafte, gerötete Hautknötchen
- Verschlechterung von Chorea (einer neurologischen Erkrankung, die von unwillkürlichen Zuckungen des Körpers begleitet wird)
- Vergrößerung von Hämangiomen (ein gutartiger Tumor der Leber)
- Erniedrigte Werte von Kalzium im Blut (Hypokalzämie); häufig werden dabei keine Symptome verspürt, aber bei sehr stark erniedrigten Kalziumwerten können Sie sich müde, allgemein unwohl oder deprimiert fühlen und Körperflüssigkeit verlieren (Dehydration). Dies kann von Knochenschmerzen und Bauchschmerzen begleitet sein. Es können sich Nierensteine bilden, was zu starken Schmerzen im mittleren Rückenbereich führt (Nierenkolik).
- Verschlechterung von Porphyrie, einer seltenen erblichen Blutkrankheit.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Palpitationen (fühlbarer Herzschlag)
- Trockenes Auge, Augenschmerz, verminderte Sehschärfe, Sehschwäche, Blepharospasmus (unbeabsichtigtes Blinzeln oder krampfartiger Lidschluss)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DUAVIVE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterfolie nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen des Umbeutels der Blisterpackung innerhalb von 60 Tagen verbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DUAVIVE enthält

Die Wirkstoffe sind konjugierte Estrogene und Bazedoxifen. Jede Tablette enthält 0,45 mg konjugierte Estrogene und Bazedoxifenacetat entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Sucrose, Sucrosemonopalmitat, Polydextrose (E 1200, enthält Glucose und Sorbitol) und Maltitol-Lösung (siehe Abschnitt 2), mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Hypromellose, Hyetellose, Magnesiumstearat, Ascorbinsäure, Hypromellose (E 464), Povidon (E 1201), Poloxamer 188, Tricalciumbis(phosphat), Titandioxid (E 171), Macrogol (400), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Propylenglycol (E 1520).

Wie DUAVIVE aussieht und Inhalt der Packung

Die DUAVIVE-0,45-mg/ 20-mg-Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist eine rosarote, ovale Tablette, die einseitig mit „0.45/ 20“ bedruckt ist.

Die Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind in Blistern aus PVC/Aclar/PVC zu 28 Tabletten verfügbar. Jede Blisterpackung ist in einem Beutel aus Aluminiumfolie zusammen mit einem Sauerstoffabsorber versiegelt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.