

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 0,45 mg af samtengdum estrógenum og bazedoxífenasetat sem jafngildir 20 mg af bazedoxífeni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 96,9 mg af súkrósa (inniheldur 0,7 mg af súkrósa sem súkrósaainpalmítat), 62,9 mg af laktósa (sem einhýdrat), 0,2 mg af fljótandi maltitóli, 0,0176 mg af glúkósa og 0,0088 mg af sorbitóli

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla með breyttan losunarhraða.

Bleik, 12 mm sporöskjulaga tafla með breyttan losunarhraða og „0.45/20“ prentað á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

DUAVIVE er ætlað til meðferðar við einkennum estrógenskorts eftir tíðahvörf hjá konum með leg (þegar liðnir eru að minnsta kosti 12 mánuðir frá síðustu tíðablæðingum) sem ekki hentar að veita meðferð sem inniheldur prógestín.

Reynslan af meðferð hjá konum eldri en 65 ára er takmörkuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Í upphafi meðferðar, svo og við áframhaldandi meðferð við einkennum eftir tíðahvörf, á að nota minnsta skammt sem verkar í sem skemmstan tíma (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur er 0,45 mg af samtengdum estrógenum (conjugated oestrogens, CE) og 20 mg af bazedoxífeni (BZA) sem ein tafla til inntöku, einu sinni á sólarhring.

Ef tafla gleymist á að taka hana um leið og sjúklingurinn man eftir því. Síðan skal halda meðferð áfram eins og áður. Ef fleiri en ein tafla hefur gleymst skal aðeins taka síðustu töfluna; sjúklingurinn á ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir töflur sem hafa gleymst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

CE/BZA hefur ekki verið rannsakað hjá konum eldri en 75 ára. Samkvæmt fyrirliggjandi gögnum er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2). Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá konum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf CE/BZA hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því er ekki mælt með notkun hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun CE/BZA hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun CE/BZA á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

CE/BZA má taka á hvaða tíma dags sem er, án tillits til máltíða (sjá kafla 5.2). Gleypa skal töflurnar í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt brjóstakrabbamein, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein.
- Þekkt, fyrri saga eða grunur um illkynja estrógenháð æxli (t.d. legslímukrabbamein).
- Blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum.
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu.
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek og segamyndun í sjónhinnubláæð).
- Þekkt segamyndunarheigð (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíni, sjá kafla 4.4).
- - Virkt segarek eða saga um segarek í slagæðum (t.d. hjartadrep eða heilablóðfall).
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm ef niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur.
- Konur á barneignaraldri eða sem hafa barn á brjósti mega ekki nota CE/BZA (sjá kafla 4.6 og 5.3).
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með CE/BZA vegna einkenna eftir tíðahlvörf skal aðeins hefja vegna einkenna sem hafa óæskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal leggja nákvæmt mat á áhættu og ávinning að minnsta kosti árlega og halda meðferðinni áfram aðeins í þann tíma sem ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Konur sem taka CE/BZA skulu ekki taka prógestín, viðbótarestrógen eða lyf sem hafa sértæka verkun á estrógenviðtaka (SERM).

DUAVIVE (CE/BZA) hefur ekki verið rannsakað sem meðferð á snemmkomnum tíðahlvörfum.

Læknisskoðun/effirlit

Áður en meðferð með CE/BZA hefst eða er hafin að nýju skal taka niður nákvæma sjúkrasögu og fjölskyldusögu. Taka skal mið af læknisskoðun (þ. á m. kven- og brjóstaskoðun) sem og frábendingum og varúðarreglum við notkun lyfsins. Mælt er með reglulegu eftirliti meðan á meðferð stendur og skal tíðni og eðli þess ákvarðað fyrir hverja konu fyrir sig. Ráðleggja á konum um hvaða breytingum á brjóstum þær eigi að skýra læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir).

Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningarrannsóknir, t.d. brjóstamyndataka, skulu framkvæmdar í samræmi við viðteknar skimunaraðferðir og sniðnar að klínískum þörfum hvers einstaklings.

Aðstæður þegar þörf er fyrir náíð eftirlit

Ef einhverjir eftirtalinna sjúkdóma eru eða hafa verið til staðar áður og/eða hafa versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náíð eftirlit með sjúklingi. Hafa skal hugfast að þessir sjúkdómar geta komið upp á ný eða versnað meðan á meðferð með CE/BZA stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segareks (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi brjóstakrabbameins
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinar
- Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur
- Rauðir úlfar
- Saga um ofvöxt í legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Ístaðshersli (otosclerosis)

Aðstæður þegar meðferð skal tafarlaust hætt

Hætta skal meðferð ef fram kemur frábending (t.d. bláæðasegarek, heilablóðfall eða þungun) og við eftirfarandi aðstæður:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Veruleg hækkun blóðþrýstings
- Nýtilkominn höfuðverkur sem líkist mígreni

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hjá konum með leg er aukin hættu á ofvexti legslímu og krabbameini þegar estrógen eru gefin ein og sér í langan tíma. Greint hefur verið frá á bilinu 2- til 12-falt meiri hættu á legslímukrabbameini hjá þeim sem nota eingöngu estrógen samanborið við þær sem ekki nota estrógen, háð meðferðarlengd og estrógenskammti. Aukna hættan getur varað í a.m.k. 10 ár eftir að meðferð er hætt. Konur sem taka CE/BZA ættu ekki að taka viðbótarestrógen, þar sem það getur aukið hættuna á ofvexti legslímu og legslímukrabbameini.

Bazedoxífenið í CE/BZA dregur úr hættu á ofvexti legslímu, sem getur verið undanfari legslímukrabbameins.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta komið fram meðan á meðferð stendur. Ef milliblæðingar og blettablæðingar koma fram eftir að meðferð hefur staðið í nokkurn tíma eða halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt skal rannsaka ástæður þess, sem getur falið í sér töku vefjasýnis úr legslímu til þess að útiloka illkynja sjúkdóm í legslímu.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu og að áhættan er háð lengd meðferðarinnar.

Rannsókn WHI (Women's Health Initiative) sýndi ekki fram á aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem hafa gengist undir legnám og nota estrógen eingöngu.

Í áhorfsrannsóknnum hefur einkum verið greint frá lítilsháttar aukinni hættu á að brjóstakrabbamein greinist hjá þeim sem nota estrógen eingöngu en að áhættan væri minni en hjá notendum lyfja sem innihalda estrógen-prógestagen samsetningar (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórri safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt, dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Í áhorfsrannsókn með eftirfylgnitíma að meðaltali í 22 mánuði sást að hætta á brjóstakrabbameini hjá þeim sem nota CE/BZA kann að vera á sama bili og hjá þeim sem nota hormónauppbót með estrógen-prógestín samsetningu. Langtímaáhrif CE/BZA á hættu á brjóstakrabbameini eru enn óþekkt (sjá kafla 5.1).

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu fyrir konur, sem nota uppbótarmeðferð með hormónum (HRT) með estrógeni eingöngu, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt.

Nokkrar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin (Women's Health Initiative Study), benda til þess að notkun samsettrar uppbótarmeðferðar með hormónum geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Áhrif CE/BZA á hættu á krabbameini í eggjastokkum eru óþekkt.

Bláæðasegarek (VTE)

Í klínískum rannsóknnum með CE/BZA hjá konum eftir tíðahvörf, sem stóðu í allt að 2 ár, var greint frá tilfellum bláæðasegareks (sjá kafla 4.8). Ef bláæðasegarek kemur fram eða grunur leikur á því skal tafarlaust hætta meðferð með CE/BZA.

SERM-lyf (þ.m.t. bazedoxífen) og estrógen auka hvert um sig hættuna á bláæðasegareki (sjá kafla 4.8).

Hormónameðferð tengist 1,3- til 3-faldri hættu á bláæðasegareki (VTE). Meiri líkur eru á slíku á fyrsta ári hormónameðferðar heldur en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktu segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á bláæðasegareki og hormónameðferð getur aukið áhættuna enn frekar. Þessir sjúklingar mega ekki fá CE/BZA (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógena, hár aldur, meiri háttar skurðaðgerð, langvarandi hreyfingarleysi, offita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), meðganga/tímabil eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki liggur fyrir samdóma álit um hugsanleg áhrif æðahnúta á bláæðasegarek. Eins og á við um alla sjúklinga sem gengist hafa undir skurðaðgerð skal íhuga fyrirbyggjandi aðgerðir til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir skurðaðgerð. Ef búist er við langvarandi hreyfingarleysi eftir skurðaðgerð er mælt með að stöðva tímabundið meðferð með CE/BZA 4 til 6 vikum fyrir aðgerðina. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrir en konan hefur fulla fótavist á ný. Að auki skal ráðleggja konum sem taka CE/BZA að hreyfa sig reglulega á ferðalögum sem fela í sér langvarandi hreyfingarleysi.

Hjá konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek, en nákominn ættingi hefur fengið segarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir hennar (með skimun er einungis hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki). Ef saman fer greining röskunar sem veldur tilhneigingu til segamyndunar og blóðsegarekstilvik hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin er

alvarleg (t.d. skortur á andtrombíní, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki veita hormónameðferð.

Hjá konum sem þegar eru á segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af hormónameðferð.

Ef bláæðasegarek kemur fram eftir að meðferð er hafin eða grunur leikur á bláæðasegareki skal tafarlaust hætta notkun CE/BZA. Konum skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þær finna fyrir hugsanlegum einkennum segareks (t.d. sársaukafullri bólgu í fótlegg, skyndilegum verk fyrir brjósti eða andnað).

Kransæðasjúkdómur

Í slembuðum samanburðarrannsóknum hafa ekki komið fram vísbendingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum, hvort sem þær voru með kransæðasjúkdóm fyrir eða ekki, sem fengu meðferð eingöngu með estrógeni. Niðurstöður úr slembuðum samanburðarrannsóknum sýndu ekki fram á aukna hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem höfðu gengist undir legnám og notuðu estrógen eingöngu.

Heilablóðfall vegna blóðþurrðar

Meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-falt aukinni hættu á heilablóðfalli vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Þar sem grunnhætta á heilablóðfalli er mjög háð aldri eykst heildaráhætta á heilablóðfalli hjá konum sem fá hormónameðferð hins vegar með hækkandi aldri (sjá kafla 4.8).

Í áhorfsrannsókn með eftirfylgnitíma að meðaltali í 10-11 mánuði sást að hætta á heilablóðfalli hjá þeim sem nota CE/BZA kann að vera á sama bili og hjá þeim sem nota hormónauppbót með estrógen-prógestín samsetningu. Langtímaáhrif CE/BZA á hættu á heilablóðfall eru enn óþekkt (sjá kafla 5.1).

Við heilablóðfall, eða ef grunur leikur á því, skal tafarlaust hætta meðferð með CE/BZA (sjá kafla 4.3).

Aðrir sjúkdómar

- Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því skal fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi sem fá meðferð með CE/BZA.
- Fylgjast skal náið með sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi, þar sem gert er ráð fyrir aukinni blóðþéttni estrógenhluta CE/BZA. Ekki er mælt með notkun hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Meðan á meðferð með estrógenum stendur skal fylgjast náið með konum sem eru fyrir með hækkaða þríglyseríða, þar sem greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglyseríða í plasma sem leiða til brisbólgu þegar estrógenmeðferð er veitt við þessar aðstæður. Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á CE/BZA hjá konum með upphafsgildi þríglyseríðs > 300 mg/dl (> 3,4 mmól/l). Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að 2 ár var CE/BZA tengt hækkun á þéttni þríglyseríða í sermi frá upphafsgildi um u.þ.b. 16% í 12. mánuði og 20% í 24. mánuði. Þess vegna skal íhuga að hafa eftirlit árlega með gildum þríglyseríða í sermi.
- Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á CE/BZA hjá sjúklingum með skerta lifraráhrifum (sjá kafla 4.2 og 5.2) eða sögu um gallteppugulu (cholestatic jaundice). Umbrot estrógena kunna að vera minnkuð hjá konum með skerta lifraráhrifum. Gæta skal varúðar hjá konum með sögu um gallteppugulu í tengslum við fyrri notkun estrógens eða meðgöngu og í tilfelli endurkomu skal hætta notkun CE/BZA.
- Greint hefur verið frá 2- til 4-falt aukinni hættu á gallblöðrusjúkdómi sem krefst skurðaðgerðar hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu estrógen (sjá kafla 4.8). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með CE/BZA vegna merkja um gallblöðrusjúkdóm.
- Estrógen auka skjaldvakabindandi glóbúlín (TBG) sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilshormóns, sem mælt er með próteinbundnu jodíði (PBI), T4 gildum (með súlu eða

með geislaónæmismælingu) eða T3 gildum (mælt með geislaónæmismælingu). T3 resín upptaka er skert og er afleiðing af hækkun á TBG. Gildi óbundins T4 og óbundins T3 eru óbreytt. Aðrar próteinbindingar í sermi geta verið hækkaðar, t.d. barksterabindandi glóbúlín (CBG) sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera og kynhormónabindandi glóbúlín (SHBG) sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna breytist ekki. Önnur plasmaprótein geta aukist (angíotensín/renín hvarfefni, alfa-I-andtrýpsín, cerúlóplasmín).

Hormónameðferð bætir ekki vitræna starfsemi. Vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda meðferð með estrógeni eingöngu eftir 65 ára aldur.

Áhrif CE/BZA á hættuna á vitglöpum er óþekkt.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa, súkrósa, glúkósa (í pólýdextrósa og fljótandi maltitóli) og sorbitól (í pólýdextrósa).

Laktósi, súkrósi og glúkósi

Sjúklingar með galaktósaóþol, arfgengan laktasaskort (total lactase deficiency), frúktósaóþol, vanfrásog glúkósa og galaktósa eða súkrósa-ísómaltasapurrd, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Sorbitól

Lyfið inniheldur sorbitól sem getur haft áhrif á líffræðilegt aðgengi annarra lyfja sem eru gefin samhliða. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Niðurstöður úr klínískri milliverkanarannsókn á CE/BZA og milliverkanarannsóknnum á einlyfja meðferð með CE eða bazedoxífeni eru teknar saman hér á eftir.

Samtengd estrógen

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt að estrógen eru umbrotin að hluta fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma, þar á meðal CYP3A4. Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja kom þó í ljós að endurtekin gjöf 200 mg af ítrókónazóli, sem er öflugur CYP3A4-hemill, hafði óveruleg áhrif á lyfjahvörf CE (samkvæmt mælingum á magni af estróni og equilíni) og bazedoxífens þegar þau voru gefin með einum skammti af 0,45 mg CE/20 mg BZA.

Umbrot estrógena geta aukist við samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að hvetja lyfjaumbrot fyrir tilstilli ensíma eins og flogaveikilyf (t.d. fenóbarbítal, fenýtóín og karbamazepín) og sýklalyf (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín og efavírenz). Rítónavír og nelfínávír, sem venjulega eru þekkt sem öflugir hemlar, geta aftur á móti sýnt hvetjandi eiginleika þegar þau eru notuð samtímis sterahormónum. Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta hvatt umbrot estrógena. Klínískt séð geta aukin umbrot estrógena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingum frá legi.

Bazedoxífen

Umbrot bazedoxífens getur aukist við samhliða notkun efna sem vitað er að örva úrídín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT), eins og rífampisín, fenóbarbítal, karbamazepín og fenýtóín, sem getur hugsanlega leitt til lækkunar á almennri þéttni bazedoxífens. Lækkun á bazedoxífenútsetningu getur tengst aukinni hættu á ofvexti í legslímu (sjá kafla 4.4).

Bazedoxífen umbrotar lítið sem ekkert með cýtókróm P450 (CYP)-tengdu umbroti. Bazedoxífen hefur hvorki örvandi né hamlandi áhrif á starfsemi helstu CYP-ísóensíma og því eru milliverkanir við lyf sem gefin eru samhliða með CYP-tengdu umbroti ólíklegar.

Engar marktækar lyfjahvarfamilliverkanir komu fram milli bazedoxífens og eftirfarandi lyfja: íbúprófens, atorvastatíns og asíprómýsíns eða sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

CE/BZA er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf og konur sem eru þungaðar eða geta orðið þungaðar mega ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3). Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun CE/BZA á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með CE/BZA stendur skal tafarlaust hætta notkun lyfsins.

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna sem hingað til hafa verið gerðar og skipta máli varðandi útsetningu fósturs fyrir slysi benda ekki til vanskapandi áhrifa eða eiturverkana á fóstur.

Í rannsóknum á kaninum hefur bazedoxífen eitt og sér sýnt fram á eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota CE/BZA (sjá kafla 4.3). Ekki er vitað hvort bazedoxífen skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Greinanlegt magn estrógena hefur greinst í mjólk mæðra sem fengu CE. Sýnt hefur verið fram á að ef mæðrum með börn á brjósti er gefið estrógen dregur úr magni og gæðum mjólkurinnar.

Frjósemi

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif CE/BZA á æxlun.

Rannsóknir með bazedoxífeni hjá rottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CE/BZA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Í klínískum rannsóknum með einlyfjameðferð með bazedoxífeni var greint frá svefnhöfða sem aukaverkun og því skal greina sjúklingum frá hugsanlegum áhrifum á akstur og notkun véla.

Hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með bazedoxífeni hefur verið greint frá sjónrænum einkennum, svo sem truflun á sjónskerpu eða þokusýn, eftir markaðssetningu. Ef slík einkenni koma fram eiga sjúklingar að forðast akstur eða notkun véla sem krefjast nákvæmrar sjónskynjunar þar til einkenni hafa horfið eða þar til þeir hafa fengið staðfestingu læknis á að slíkt sé óhætt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta tilkynnta aukaverkunin var kviðverkur, sem kom fram hjá yfir 10% sjúklinga í klínískum rannsóknum.

Alvarleg tilvik bláæðasegareks komu mjög sjaldan fyrir (færra en 1 tilfelli af hverjum 1.000 sjúklingum).

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér á eftir sýnir þær aukaverkanir sem fram komu í klínískum samanburðarránsóknum með CE/BZA (n=3.168). Aukaverkanirnar voru flokkaðar sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Lífæraflokkur	Tíðni aukaverkana			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking í sköpum og leggöngum		
Æðar				Segarek í bláæðum (þ.m.t. lungnasegarek, segamyndun í sjónhimnubláæð, segamyndun í djúpbláæðum og segabláæðabólga)
Meltingarfæri	Kviðverkir	Hægðatregða; niðurgangur; ógleði		
Lifur og gall			Gallblöðrubólga	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun þríglýseríða í blóði		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hætta á brjóstakrabbameini

Aukin hætta á brjóstakrabbameini sem tengist notkun á estrógenum einum og sér hefur komið fram í nokkrum rannsóknum. Aukin áhætta hjá þeim sem nota estrógen eingöngu er minni en hjá notendum á samsettri estrógen-prógestagen meðferð. Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4). Áætluð heildaráhætta, byggð á niðurstöðum úr stærstu slembuðu samanburðarránsókninni með lyfleysu (WHI-ránsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér.

WHI í Bandaríkjunum, hópur sem fékk estrógen eingöngu (ET) – aukin hætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 ET notendum á 5 ára tímabili (95% CI)
Blönduð estrógen (CE) eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

*Ránsókn WHI hjá konum án legs, sem sýndi ekki aukna hættu á brjóstakrabbameini

Stærsta safngreining á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 (kg/m²)

Aldur við upphaf (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-54 ára), sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót (HRT)*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 einstaklingum eftir 5 ára notkun kvenhormónauppbótar
Estrógen eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára), sem ekki höfðu notað kvenhormóna-uppbót áður á 10 ára tímabili*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 einstaklingum eftir 10 ára notkun kvenhormónauppbótar
Estrógen eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Hætta á legslímukrabbameini

Konur eftir tíðahvörf sem eru með leg

Áhættan fyrir legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem eru ekki á hormónameðferð.

Ekki er mælt með hormónameðferð með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem hún eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4). Í faraldsfræðilegum rannsóknum var aukin hættu á legslímukrabbameini mismikil eftir lengd meðferðar með estrógeni eingöngu og estrógenskammti, frá 5 til 55 greindum viðbótartilfellum hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára.

CE/BZA inniheldur bazedoxífen sem dregur úr hættu á ofvexti legslímu sem getur komið fram við notkun á estrógeni eingöngu (sjá kafla 4.4). Ofvöxtur legslímu getur verið undanfari legslímukrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Hormónauppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu hefur verið tengd lítilsháttar aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem fengið hafa uppbótarmeðferð með hormónum í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist á hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum, munu u.þ.b. 2 konur af 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Í rannsókn á meðferð við beinþynningu með bazedoxífeni (meðalaldur = 66,5 ár) kom fram að tíðni bláæðasegareks á hver 1.000 kvenár á þriggja ára rannsóknartímabilinu var 2,86 hjá hópnum sem fékk bazedoxífen (20 mg) og 1,76 hjá hópnum sem fékk lyfleysu og var á 5 ára rannsóknartímabilinu 2,34 hjá hópnum sem fékk bazedoxífen 20 mg og 1,56 hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Eftir 7 ár var tíðni bláæðasegareks á hver 1.000 kvenár 2,06 hjá hópnum sem fékk bazedoxífen 20 mg og 1,36 hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Þekkt er að estrógen auka hættu á bláæðasegareki (sjá kafla 4.4). Meiri líkur eru á slíku tilviki á fyrsta ári meðferðar. Niðurstöður úr stærstu slembiröðuðu rannsókninni eru teknar saman hér fyrir neðan:

Rannsóknir WHI, hópur sem fékk estrógen eingöngu – aukin hættu á bláæðasegareki eftir 5 ára notkun

Aldur (ár)	Tíðni á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 ET notendum
Estrógen eingöngu til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*rannsókn á konum án legs

Hætta á heilablóðfalli vegna blóðþurrðar

Meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-falt hlutfallslega aukinni hættu á heilablóðfalli vegna blóðþurrðar. Þessi hlutfallslega hættu er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem grunnáhættan er mjög háð aldri eykst heildaráhætta á heilablóðfalli hjá konum sem fá estrógenmeðferð með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4). Viðbótaráhættan á heilablóðfalli yfir fimm ára notkun var metin í stærstu slembiröðuðu rannsókninni hjá konum án legs (WHI) á aldrinum 50-59 ára.

Sameinaðar rannsóknir WHI – viðbótaráhætta á heilablóðfalli vegna blóðþurrðar* yfir 5 ára notkun

Aldur (ár)	Tíðni á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 HRT notendum á 5 ára tímabili
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ekki var gerður greinarmunur á milli heilablóðfalls vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

Aukaverkanir sem greint var frá við einlyfjameðferð með CE og/eða bazedoxífeni

Aukaverkanirnar voru flokkaðar sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem komið hafa fram við einlyfjameðferð með CE.

Lífæraflokkur	Tíðni aukaverkana			
	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Leggangaproti		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Vöxtur sem getur þróast yfir í góðkynja himnuæxli (meningioma), trefjablöðrusjúkdómur í brjóstum (fibrocystic breast disease)	Stækkun á blóðæðaæxlum í lifur
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Ofsabjúgur, bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð, ofsakláði	
Efnaskipti og næring			Glúkósaóþol	Versnun porfýríu, blóðkalsíumlækkun (hjá sjúklingum með sjúkdóm sem getur aukið hættu á alvarlegri blóðkalsíumlækkun)
Geðræn vandamál		Vitglöp, þunglyndi, breytingar á skaplyndi, breytingar á kynhvöt	Skapstyggð	
Taugakerfi		Mígreni, höfuðverkur, sundl, taugaóstyrkur	Versnun flogaveiki	Versnun rykkjabretta (chorea)
Augu		Óþol fyrir augnlinsum		
Hjarta			Hjartadrep	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Versnun astma	
Meltingarfæri		Ógleði	Brisbólga, blóðþurrðaristolbólga, uppköst	
Húð og undirhúð	Hárlos	Ofloðna, útbrot, kláði, þungunarfreknur		Regnbogaroðasótt, þrimlaroðapöt

Líffæraflokkur	Tíðni aukaverkana			
	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir, sinadráttur			
Æxlunarfæri og brjóst	Verkur í brjóstum, eymsli, stækkun, útferð, hvít klæðaföll (leucorrhea)	Breytingar á stuðlaþekju (ectropion) og seytingu í leghálsi	Verkur í mjaðmagrind	
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdarbreytingar (aukning eða minnkun)			Blóðþrýstingshækkun

Aukaverkanir sem komið hafa fram við einlyfjameðferð með bazedoxifeni

Líffæraflokkur	Tíðni aukaverkana			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Taugakerfi		Svefnhöfði		
Augu			Segamyndun í sjónhimnubláæð	Minnkuð sjónskerpa, þokusýn, blossasýn, skert sjónsvið, sjónskerðing, augnþurrkur, bjúgur á augnlokum, hvarmakrampi, augnverkur og bólga í auga
Hjarta				Hjartsláttarónot
Æðar	Hitakóf		Segamyndun í djúpbláæðum, segabláæðabólga grunnlæg	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungna-segarek	
Meltingarfæri		Munnþurrkur		
Húð og undirhúð		Ofsakláði, útbrot, kláði		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvakrampar (þ.m.t. sinadráttur í fótleggjum)			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur í útlimum			

Líffæraflokkur	Tíðni aukaverkana			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun þriglýseríða í blóði, hækkun alanínamínó-transferasa, hækkun aspartatamínó-transferasa		

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sérstakt móteitur er tiltækt. Ef til ofskömmunar kemur er ráðlagt að hafa eftirlit með sjúklingnum vegna merkja um aukaverkanir og grípa tafarlaust til viðeigandi einkenameðferðar.

Einkenni ofskömmunar lyfja sem innihalda estrógen hjá fullorðnum og börnum geta verið ógleði, uppköst, eymsli í brjóstum, sundl, kviðverkir, syfja/þreyta, tíðateppa getur komið fram hjá konum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, estrógen í blöndum með öðrum lyfjum, ATC-flokkur: G03CC07

Verkunarháttur

CE/BZA parar CE við sértæka estrógenviðtakastillinn (SERM) BZA, sem er skilgreindur sem vefjasértækur estrógenkomplex (TSEC). Virk innihaldsefni CE eru fyrst og fremst sulfatester estróns, equilínsúlföt og 17 α / β -estradiól. Þau bæta upp minnkaða estrógenframleiðslu hjá konum við tíðahvörf og létta á einkennum tíðahvarfa. Þar sem estrógen stuðla að vexti legslímhúðar auka óheft estrógen líkur á ofvexti og krabbameini í legslímhúð. Viðbót bazedoxífens, sem virkar sem viðtakablokki estrógens í leginu, dregur verulega úr hættu á ofvexti af völdum estrógena hjá konum sem ekki hafa gengist undir legnám.

Verkun og öryggi

CE/BAZ var metið hjá 4.868 konum eftir tíðahvörf sem tóku þátt í fimm 3. stigs rannsóknum. Af þeim fengu 1.585 konur meðferð með 0,45 mg af CE/20 mg af BZA og 1.241 fengu lyfleysu. Langtímanotkun CE/BZA í allt að 2 ár var metin; 3.322 konur fengu CE/BZA í a.m.k. 1 ár og 1.999 konur fengu CE/BZA í 2 ár.

Linun á einkennum estrógenskorts og blæðingarmynstur

Á fyrstu vikum meðferðar dró úr einkennum vegna tíðahvarfa. Í 12 vikna rannsókn dró CE 0,45 mg/BZA 20 mg marktækt úr fjölda og alvarleika hitakófa samanborið við lyfleysu í viku 4 og 12.

Í einni rannsókn var tilkynnt um tíðateppu hjá 97% kvenna sem fengu CE 0,45 mg/BZA 20 mg í 10. til 12. mánuði meðferðar. Greint var frá óreglulegum blæðingum og/eða blettablæðingum í CE 0,45 mg/BZA 20 mg meðferðarhópnum hjá 7% kvenna á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og hjá 3% kvenna í 10. til 12. mánuði meðferðar.

Í annarri rannsókn var tilkynnt um tíðateppu hjá 96% kvenna sem fengu CE 0,45 mg/BZA 20 mg í 10. til 12. mánuði meðferðar. Greint var frá óreglulegum blæðingum og/eða blettablæðingum hjá 8% kvenna í hópnum sem fékk CE 0,45 mg/BZA 20 mg á fyrstu 3 mánuðum og hjá 4% kvenna í 10. til 12. mánuði meðferðar

Péttleiki brjósta

CE 0,45 mg/BZA 20 mg sýndi fram á svipaðar breytingar á péttleika brjósta og með lyfleysu í 1 árs meðferð.

Hætta á brjóstakrabbameini

Í áhorfsrannsókn hjá nýjum notendum úr fimm stórum gagngrunnum tryggingakrafna í Bandaríkjunum með meðaltíma eftirfylgni í 22 mánuði var tíðni brjóstakrabbameins meðal notenda CE/BZA 27,21/10.000 sjúklingaár (95% CI: 19,91 34,51) byggt á 55 tilvikum. Tíðni meðal notenda hormónauppbótar með estrógen-prógestín samsetningu var 36,33/10.000 sjúklingaár (95% CI: 30,42; 42,24) byggt á 231 tilviki. Langtímaáhrif CE/BZA á hættu á brjóstakrabbameini eru enn óþekkt.

Hætta á heilablóðfalli

Í áhorfsrannsókn hjá nýjum notendum úr fimm stórum gagngrunnum tryggingakrafna í Bandaríkjunum með meðaltíma eftirfylgni í 10-11 mánuði var tíðni heilablóðfalls meðal notenda CE/BZA 14,04/10.000 sjúklingaár (95% CI: 1,03; 27,05) byggt á 15 tilvikum. Tíðni meðal notenda hormónauppbótar með estrógen-prógestín samsetningu var 13,36/10.000 sjúklingaár (95% CI: 7,11; 19,61) byggt á 41 tilviki. Langtímaáhrif CE/BZA á hættu á heilablóðfalli eru enn óþekkt.

Áhrif á beinþéttni

Í 1 árs rannsókn sýndi CE 0,45 mg/BZA 20 mg marktækan mun frá grunnildi fyrir beinþéttni í lendarhrygg (+1,52%) í 12. mánuði miðað við lyfleysu. Breytingin á beinþéttni var svipuð og með bazedoxífeni 20 mg einu og sér (+1,35%) og minni en með CE 0,45 mg/medroxýprógesteróni 1,5 mg (+2,58%) í sömu rannsókn.

Aldraðir

Af heildarfjölda kvenna í 3. stigs klínískum rannsóknum sem fengu CE/BZA 20 mg voru 2,4% (n=77) á aldrinum \geq 65 ára. Ekki kom fram neinn munur á öryggi eða verkun milli kvenna > 65 ára og yngri konum, en ekki er hægt að útiloka meira næmi sumra eldri einstaklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á CE/BZA hjá öllum undirhópum barna við „meðferð á einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf“ (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Rannsóknir á lyfjahvörfum CE/BZA voru gerðar á heilbrigðum konum eftir tíðahvörf sem voru náttúruleg tíðahvörf eða sem höfðu gengist undir brotnám á báðum eggjastokkum.

Eftir endurtekna skammta af CE 0,45 mg/BZA 20 mg eru meðalgildi fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi fyrir CE og bazedoxífen (upphafsgildi aðlagð að heildarestróni) tekin saman hér að neðan.

Meðalgildi ± staðalfrávik fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi (n=24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (klst.)	AUC _{ss} (ng·klst./ml)
Bazedoxífen	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Heildarestrón leiðrétt að upphafsgildi	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

Frásog

Eftir stakan skammt af CE/BZA var frásog bazedoxífens og heildarestróns, leiðréttu að upphafsgildi með a t_{max} u.þ.b. 2 klst. og 8,5 klst., í þeirri röð. Þegar stakir skammtar af CE 0,625 mg/BZA 20 mg voru gefnir með fituríkri máltíð, hélst bazedoxífen C_{max} óbreytt, en flatarmál undir ferli (AUC) jókst um u.þ.b. 25%. Fæða hafði lítil eða engin áhrif á útsetningu fyrir CE.

Gefa má CE/BZA án tilliti til máltíða.

Eftir gjöf BZA eingöngu, kom fram línuleg aukning í plasmabéttni fyrir staka skammta frá 0,5 mg upp að 120 mg og fyrir marga skammta á sólarhring frá 1 mg til 80 mg. Heildaraðgengi BZA er u.þ.b. 6%. CE eru leysanleg í vatni og frásogast vel úr meltingarvegi eftir að þau losna frá lyfjasamsetningunni. Skammtahlutfall estrógens var metið í tveimur rannsóknum á CE. Skammtaháð aukning sást bæði í AUC og C_{max} yfir skammtabilið 0,3 mg til 0,625 mg af CE fyrir heildar (samtengd og ósamtengd) equilibrium, heildarestrón leiðrétt fyrir upphafsgildi og ósamtengd estrón leiðrétt fyrir upphafsgildi.

Dreifing

Dreifing CE og bazedoxífens eftir gjöf á CE/BZA hefur ekki verið rannsökuð.

Eftir gjöf á 3 mg skammti af BZA eingöngu í bláæð er dreifingarrúmmálið $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA er mikið bundið (98% - 99%) plasmapróteinum *in vitro* en binst ekki kynhormónabindandi glóbúlíni (SHBG).

Dreifing útrænna estrógena er svipuð dreifingu innrænna estrógena. Estrógen dreifast víða í líkamanum og finnast almennt í hærri þéttni í marklíffærum kynhormóna. Estrógen í blóðrásinni eru að mestu leyti bundin SHBG og albúminu.

Umbrot

Umbrotadreifing CE og BZA eftir gjöf CE/BZA hefur ekki verið rannsökuð.

Estrógen í blóðrás eru í breytilegu jafnvægi við umbrotaumbreytingar. 17β -estradiól umbreytist afturkræft í estrón og báðum má umbreyta í estríól, sem er helsta umbrotsefnið í þvagi. Hjá konum eftir tíðahvörf er umtalsverður hluti estrógena í blóðrásinni á formi sulfatsamtenginga, einkum estrónsulfats, sem þjónar sem forði í blóðrásinni til myndunar á fleiri virkum estrógenum.

Umbrot bazedoxífens hjá konum eftir tíðahvörf hafa verið metin eftir inntöku á 20 mg af geislamerktu BZA. BZA umbrotnar ítarlega hjá konum. Glúkúróníð er meginumbrotaferlið. Lítil sem engin umbrot eru eftir cytókróm P450-ferlinu. Bazedoxífen 5-glúkúróníð er aðalumbrotsefnið í blóðrásinni. Þéttni þessa glúkúróníðs er u.þ.b. 10-falt meiri en þéttni óbreytts BZA í plasma.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af CE/BZA skiljast heildarestrógen (auk CE) leiðrétt að upphafsgildi út með helmingunartímann u.þ.b. 17 klst. Helmingunartími útskilnaðar BZA er u.þ.b. 30 klst. Þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring hefur þéttin náð jafnvægi á annarri viku.

Efnisþættir CE, 17β-estradiól, estrón og estríól, skiljast út í þvagi ásamt glúkúróníði og súlfat samtengingum.

Úthreinsun BZA er $0,4 \pm 0,1$ l/klst./kg eftir gjöf í bláæð. Helsta útskilnaðarleið geislamerkts BZA er í saur, en innan við 1% af skammtinum skilst út í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahlvörf CE/BZA hafa ekki verið metin hjá konum eldri en 75 ára.

Lyfjahlvörf eftir stakan 20 mg skammt af BZA voru metin í rannsókn hjá 26 heilbrigðum konum eftir tíðahlvörf. Í samanburði við konur á aldrinum 51 til 64 ára (n=8) var að meðaltali 1,5-föld aukning á AUC hjá konum á aldrinum 65 til 74 ára (n=8) og 2,6-föld aukning á AUC hjá konum > 75 ára (n=8). Líklegast er að þessi aukning sé vegna aldurstengdra breytinga á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf CE/BZA hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (n=5) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem fá BZA einlyfjameðferð með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín). Þessum einstaklingum var gefinn stakur 20 mg skammtur af BZA. Hverfandi (<1%) magn af BZA skildist út í þvagi. Skert nýrnastarfsemi hafði lítil sem engin áhrif á lyfjahlvörf bazedoxífens.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf CE/BZA hafa ekki verið metin hjá konum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörf eftir stakan 20 mg skammt af bazedoxífeni hjá konum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A (n=6), B (n=6) og C (n=6)) voru borin saman við lyfjahlvörf hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (n=18). Að meðaltali var 4,3-föld aukning á AUC hjá konum með skerta lifrarstarfsemi miðað við samanburðarhóp. Öryggi og verkun hafa ekki verið metin frekar hjá konum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota CE/BZA hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Í rannsókn á lyfjahlvörfum (n=24) virtist líkamsþyngdarstuðull hafa lítil áhrif á almenna útsetningu fyrir CE og BZA.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytandi áhrifum og truflunum á frjósemi vegna CE/BZA hafa ekki verið gerðar. Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á niðurstöðum úr rannsóknum á bazedoxífeni.

Í 6 mánaða rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum á erfðabreyttar mýs kom fram aukin tíðni góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum kvenkyns músa sem gefin voru 150 eða 500 mg/kg/sólarhring. Almenn útsetning (AUC) fyrir bazedoxífeni hjá þessum hópum var 35 og 69 sinnum hærri en hjá konum eftir tíðahlvörf sem fengu 20 mg/sólarhring í 14 daga.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum kom fram aukin tíðni góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum hjá kvenkyns rottum við fóðurþéttina 0,03 og 0,1%. Almenn útsetning (AUC) fyrir bazedoxífeni hjá þessum hópum var 2,6 og 6,6 sinnum hærri en fram kom hjá konum eftir tíðahlvörf sem fengu 20 mg/sólarhring í 14 daga.

Tilkoma góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum hjá kvenkyns músum og rottum sem fá bazedoxífen eru áhrif sem tilheyra lyfjaflokki sértækra estrógenviðtakatempandi lyfja (Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)) og tengjast lyfjafraðilegum áhrifum þeirra á nagdýr sem fá meðferð á frjósemissskeiði þegar eggjastokkar þeirra eru virkir og svara hormónaörvun.

Bazedoxífen olli nýrnasjúkdómum (nýrnakölkun sem tók bæði til barkar og mergs og jók skyndilega langvinnan og versnandi nýrnakvilla (CPN)) sértækt í karlkyns rottum og tengdum kirtilæxlum og krabbameinum við útsetningarhlutföll 0,05 til 4 og við skammtahlutföll, byggt á yfirborðsflatarmáli (mg/m^2) upp á u.þ.b. 0,6 til 22-faldan klínískan skammt sem var 20 mg. Þessar niðurstöður eru taldar eiga eingöngu við um rottur og er ólíklegt að þetta skipti máli fyrir menn. Fram komu krabbamein í nýrnafrumum í 18 mánaða rannsókn á beinum gamalla apa eftir brotnám eggjastokka við útsetningarhlutföll 0,05 til 16,3 og við skammtahlutföll, byggt á yfirborðsflatarmáli (mg/m^2) upp á u.þ.b. 0,2 til 24-faldan klínískan skammt sem var 20 mg. Vitað er að þessi æxli koma fram í primötum öðrum en mönnum og eru talin sjálfsprottin í gömlum öpum og skipti ekki máli fyrir menn.

BZA hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni og hafði ekki stökkbreytingavaldandi áhrif í fjölda prófa, þ.m.t. *in vitro* bakteríuprófi fyrir afturhvarfsstökkbreytingum, *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir framvirkum stökkbreytingum á thýmidín kínasa (TK+/-) staðnum í L5178Y eitelæxlisfrumum úr músum, *in vitro* prófi fyrir afbrigðilegum litningum í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra og *in vivo* örkJarnaprófi hjá músum.

Rannsóknir á eituráhrif á æxlun og truflunum á frjósemi með CE/BZA hafa ekki verið gerðar. Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á niðurstöðum úr rannsóknum á BZA.

Í rannsóknum á kaninum voru fösturlát og tíðni vanskapana á hjarta (op í sleglaskilum) og beinum (seinkun beingervingar, óeðlileg lögum eða afstaða beina, sérstaklega í hrygg og höfuðkúpu) aukin hjá föstrum við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður $\geq 0,5$ mg/kg/sólarhring (1,5-föld útsetning hjá mönnum). Meðferð með BZA hjá rottum í skömmtum sem höfðu eiturverkanir á móður ≥ 1 mg/kg/sólarhring ($\geq 0,4$ -föld útsetning hjá mönnum byggt á líkamsyfirborði) leiddi til fækkunar lifandi fóstura og/eða minnkaðrar fósturþyngdar. Ekki komu fram vanskapanir í föstrum.

Kvenkyns rottum voru gefnir 0,3 til 30 mg/kg skammtar daglega (0,15 til 14,6-faldur skammtur fyrir menn samkvæmt líkamsyfirborði í mg/m^2 [20 mg/kg skammtur fyrir menn er $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$]) fyrir og meðan á mökun við karlkyns rottur sem ekki fengu meðferð stóð. Aukaverkanir á tímgunarhring og frjósemi komu fram hjá kvendýrum í öllum hópunum sem fengu bazedoxífenmeðferð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni úr samtengdum estrógenum

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Sellulósaduft
Hýprómellósi 2208 (100.000 mPa•s) (E464)
Magnesíumsterat
Kalsíumfosfat

Húð á óvirku fylliefni

Súkrósi
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Hýprómellósi 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hýprómellósi 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrógól (400)

Virk bazedoxífenhúð

Súkrósi
Hýprómellósi 2910 (3 mPa•s) (E464)
Súkrósaeinpalmitat
Askorbínsýra

Litahúð

Hýprómellósi 2910 (6 mPa•s) (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (400)
Rautt járnnoxíð (E172)

Glær húð

Hýdroxyetýlsellulósi
Póvídón (E1201)
Pólydextrósi (E1200) (inniheldur glúkósa og sorbitól)
Fljótandi maltítól
Póloxamer 188

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)
Hýprómellósi 2910 (6 mPa•s)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Notið innan 60 daga eftir að þynnupokinn hefur verið rofinn.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/Aclar/PVC þynnupakkning sem inniheldur 28 töflur með breyttan losunarhraða. Hver þynnupakkning er innsiglið í álþynnupoka með súrefnisgleypi (oxygen absorber).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/960/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. nóvember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIDSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
samtengd estrógen/bazedoxífen

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 0,45 mg af samtengdum estrógenum og bazedoxífenasetat sem jafngildir 20 mg af bazedoxífeni

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa, súkrósa, pólýdextrósa og fljótandi maltítól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gleypið töfluna heila.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 60 daga eftir að þynnupokinn hefur verið rofinn.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/960/001 28 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

ÞYNNUPOKI

1. HEITI LYFS

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
samtengd estrógen/bazedoxífen

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 0,45 mg af samtengdum estrógenum og bazedoxífenasetat sem jafngildir 20 mg af bazedoxífeni

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa, súkrósa, pólýdextrósa og fljótandi maltítól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gleypið töfluna heila.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 60 daga eftir að þynnupokinn hefur verið rofinn.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/960/001 28 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
samtengd estrógen/bazedoxífen

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða samtengd estrógen/bazedoxífen

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um DUAVIVE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DUAVIVE
3. Hvernig nota á DUAVIVE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DUAVIVE
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um DUAVIVE og við hverju það er notað

DUAVIVE er lyf sem inniheldur tvö virk efni sem kallast samtengd estrógen og bazedoxífen. Samtengd estrógen eru lyf sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast hormónauppbótarmeðferð (HRT). Bazedoxífen tilheyrir flokki lyfja sem ekki eru hormón og kallast sértækir estrógenviðtakamiðlar (selective estrogen receptor modulators, SERM).

DUAVIVE er notað til meðferðar hjá konum sem komnar eru yfir tíðahvörf og sem enn hafa leg og hafa ekki haft blæðingar á síðustu 12 mánuðum.

DUAVIVE er notað til að:

Draga úr einkennum eftir tíðahvörf

Við tíðahvörf dregur úr því magni estrógens sem kvenlíkaminn myndar. Það getur valdið einkennum eins og hita í andliti, á hálsi og brjósti („hitakófum“). DUAVIVE dregur úr þessum einkennum eftir tíðahvörf. Þér verður einungis ávísað lyfinu ef einkennin sem þú ert með eru það slæm að þau hafa áhrif á daglegt líf og læknirinn þinn telur að aðrar tegundir hormónauppbótarmeðferða henti ekki fyrir þig.

2. Áður en byrjað er að nota DUAVIVE

Sjúkrasaga og regluleg skoðun

Notkun DUAVIVE hefur ákveðna áhættu í för með sér, sem þarf að taka tillit til þegar þú tekur ákvörðun um að hefja eða halda áfram notkun þess.

Engin reynsla er af meðferð kvenna sem hafa snemmkomin tíðahvörf (vegna bilunar í eggjastokkum eða skurðaðgerðar) með DUAVIVE.

Áður en þú byrjar að taka lyfið mun læknirinn að spyrja þig út í sjúkrasögu þína og fjölskyldu þinnar.

Læknirinn gæti ákveðið að framkvæma læknisskoðun. Hún gæti falið í sér skoðun á brjóstum og/eða innri skoðun ef þörf krefur eða ef þú hefur einhverjar sérstakar áhyggjur. Láttu lækninn vita ef þú hefur einhverjar heilsufarsleg vandamál eða sjúkdóma.

Þegar þú ert byrjuð að taka lyfið skaltu fara reglulega í skoðun til læknisins (a.m.k. einu sinni á ári). Í þessum skoðunum skaltu ræða við læknirinn um ávinning og áhættu af áframhaldandi töku DUAVIVE. Þér er ráðlagt að:

- fara reglulega í brjóstamyndatöku og láta taka strok úr leghálsi, samkvæmt ráðleggingum læknisins.
- skoða reglulega brjóstin með tilliti til breytinga svo sem inndreginnar húðar, breytinga á geirvörtum eða hnúta sem þú sérð eða finnur fyrir.

Ekki má nota DUAVIVE

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir samtengdum estrógenum, bazedoxífeni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með, grunar að þú sért með eða hefur fengið brjóstakrabbamein.
- Ef þú ert með eða hefur fengið estrógenháð krabbamein, eins og krabbamein í slímhúð legsins (legslímhúð) eða ef grunur leikur á um slíkt krabbamein.
- Ef þú hefur nýlega haft blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum.
- Ef þú ert með óhóflega þykkun slímhúðar í legi (ofvöxt í legslímhúð) sem er ekki verið að meðhöndla.
- Ef þú ert með eða hefur verið með blóðtappa í bláæð (segamyndun), t.d. í fótleggjum (segamyndun í djúplægum bláæðum), lungum (lungnasegarek) eða augum (segamyndun í sjónhimmubláæð).
- Ef þú ert með blóðstorknunarkvilla (eins og C-prótein, S-prótein eða andtrombínskort).
- Ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sjúkdóm af völdum blóðtappa í slagæðum, eins og hjartaáfall, heilablóðfall eða hjartaöng.
- Ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm og lifrargildi eru ekki orðin eðlileg aftur.
- Ef þú ert þunguð, gætir enn orðið þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Ef þú ert með sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast porfýría, sem erfist í fjölskyldum (arfgengur).

Ef þú ert ekki viss um eitthvað af ofantöldu, **skaltu ræða við lækninn** áður en þú tekur lyfið.

Ef eitthvað af ofantöldu kemur fram í fyrsta skipti meðan þú tekur lyfið, skaltu hætta töku þess strax og hafa tafarlaust samband við lækninn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þetta lyf er notað ef þú ert með eða hefur fengið einhvern eftirtalinna sjúkdóma áður en meðferðin hefst, þar sem þeir geta komið aftur eða versnað meðan á meðferð með DUAVIVE. Ef það gerist, ættir þú að fara oftari í læknisskoðun:

- sléttvöðvaæxli í legi
- vöxtur legslímhúðar utan legsins (legslímuvilla) eða saga um ofvöxt í legslímhúð
- aukin hætta á myndun blóðtappa [(sjá „Blóðtappar í bláæð (segamyndun)“)]
- aukin hætta á að fá estrógenháð krabbamein (svo sem að eiga móður, systur eða ömmu sem hefur fengið brjóstakrabbamein)
- hár blóðþrýstingur
- lifrarsjúkdómur, eins og góðkynja æxli í lifur
- sykursýki
- gallsteinar
- mígreni eða svæsinn höfuðverkur
- sjaldgæfur ónæmissjúkdómur sem getur haft áhrif á mörg líffæraakerfi (rauðir úlfar, SLE)
- krampar (flogaveiki)
- astmi
- sjúkdómur sem hefur áhrif á hljóðhinnuna og heyrn (ístaðshersli)
- mikið magn af blóðfitu (þríglýseríðum)
- vökvæðun vegna hjarta- eða nýrnasjúkdóma

Hættu að taka DUAVIVE og farðu strax til læknis

ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu:

- einhverju atriðanna sem talin eru upp í kaflanum „Ekki má nota DUAVIVE“
- húðin eða hvítan í augunum verður gulleit (gula). Þetta geta verið merki um lifrarsjúkdóm.
- blóðþrýstingurinn hækkar mikið (einkennin geta verið höfuðverkur, þreyta og sundl)
- höfuðverkjum sem líkjast mígreni sem þú færð í fyrsta skipti
- ef þú verður þunguð
- þú færð einkenni blóðtappa eins og sársaukafullan þrota og roða á fótlegg, skyndilegan brjóstverk eða öndunarerfiðleika. Fyrir frekari upplýsingar, sjá „Blóðtappar í bláæð (segamyndun)“.

DUAVIVE og krabbamein

Óhófleg þykknun í slímhúð legsins (ofvöxtur í legslímu) og krabbamein í slímhúð legsins (legslímukrabbamein)

Lyfið inniheldur samtengd estrógen og bazedoxífen, og er notað til að meðhöndla konur með leg.

Þegar þú tekur DUAVIVE ættir þú ekki að taka auka estrógen, þar sem það getur aukið hættuna á ofvexti í legslímu.

Ef þú færð óvæntar blæðingar frá leggöngum, **verður þú að hafa samband við lækni eins fljótt og auðið er.**

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn sýna að kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eykur hættu á brjóstakrabbameini. Áhættuaukningin fer eftir því hve lengi kvenhormónauppbótin er notuð. Áhættuaukningin verður greinileg innan 3 ára notkunar. Eftir að notkun kvenhormónauppbótar er hætt, dregur úr aukinni áhættu með tímanum en áhættan getur varað í 10 ár eða lengur ef kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár.

Áhrif DUAVIVE á hættu á brjóstakrabbameini kunna að vera á sama bili og við hormónauppbótarmeðferð með estrógen-prógestín samsetningu.

Skóðuðu brjóstin reglulega. Leitaðu til læknis eins fljótt og auðið er ef þú tekur eftir einhverjum breytingum, svo sem:

- dældum í húðinni
- breytingum á geirvörtum
- hnútum sem þú sérð eða finnur við þreifingu

Krabbamein í eggjastokkum

Eggjastokkakrabbamein er mjög sjaldgæft – mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Notkun uppbótarmeðferðar með hormónum með estrógeni eingöngu hefur verið tengd við örlítið aukna hættu á krabbameini í eggjastokkum.

Hætta á krabbameini í eggjastokkum er mismunandi eftir aldri. Til dæmis hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem ekki fá hormónameðferð greinast um 2 af hverjum 2.000 með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili. Af konum sem hafa fengið hormónameðferð í 5 ár eru 3 tilfelli á hverja 2.000 notendur (þ.e. u.þ.b. 1 viðbótartilfelli). Ræddu við lækni þú ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

Áhrif DUAVIVE á hættu á krabbameini í eggjastokkum eru óþekkt.

DUAVIVE og hjarta og blóðrás

Blóðtappar í bláæð (segamyndun)

DUAVIVE getur aukið hættu á að fá blóðtappa.

Estrógen eitt og sér og bazedoxífen einlyfjameðferð auka hættuna á blóðtappa í bláæðum (einnig kallað segamyndun í djúpbláæðum eða DVT), sérstaklega á fyrsta ári meðferðar með þessum lyfjum.

Blóðtappar geta verið alvarlegir, og ef einn þeirra ferðast til lungnanna getur það valdið brjóstverk, mæði, örmögnun eða jafnvel dauða.

Þar sem þú ert líklegri til að fá blóðtappa í bláæðar eftir því sem þú verður eldri og ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig, skaltu láta lækinn þinn tafarlaust vita:

- ef þú getur ekki gengið í langan tíma vegna stórrar skurðargerðar, meiðsla eða veikinda (sjá einnig kafla 3 ef þú þarft að fara í skurðaðgerð)
- ef þú ert í mikilli yfirþyngd (BMI >30 kg/m²)
- ef þú hefur einhver blóðstorkuvandamál sem þarfnast langtímameðferðar með lyfi sem er notað til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ef einhver náskyldur þér hefur einhvern tímunn fengið blóðtappa í fót, lunga eða annað líffæri
- ef þú ert með rauða úlfa (SLE)
- ef þú ert með krabbamein.

Ef eitthvað af þessu á við um þig, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur lyfið.

Hjartasjúkdómur (hjartaáfall)

Ekki hefur verið sýnt fram á að hormónameðferð komi í veg fyrir hjartaáfall. Niðurstöður úr slembuðum samanburðarrannsóknnum sýndu ekki fram á aukna hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem höfðu gengist undir legnám og notuðu estrógen eingöngu.

Heilablóðfall

Hættan á að fá heilablóðfall er um 1,5 sinnum meiri hjá þeim sem fá hormónameðferð en öðrum. Fjöldi aukinna tilfella heilablóðfalls vegna hormónameðferðar eykst með aldrinum.

Að meðaltali má gera ráð fyrir að 8 af hverjum 1.000 konum á sextugsaldri sem ekki fá hormónameðferð fái heilablóðfall á 5 ára tímabili. Hjá konum á sextugsaldri sem fá hormónameðferð eru tilfelli 11 á hverja 1.000 notendur á 5 ára tímabili (þ.e. 3 viðbótartilfelli).

Áhrif DUAVIVE á hættu á heilablóðfalli kunna að vera á sama bili og við hormónauppbótarmeðferð með estrógen-prógestín samsetningu.

Aðrir þættir sem aukið geta hættuna á heilablóðfalli eru:

- hækkandi aldur
- hár blóðþrýstingur
- reykingar
- of mikil áfengisneysla
- óreglulegur hjartsláttur

Ef skurðaðgerð er fyrirhuguð

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð skaltu láta skurðlækinn vita um að þú notir DUAVIVE. Þú gætir þurft að hætta að taka DUAVIVE 4 til 6 vikum fyrir aðgerðina til að minnka hættuna á blóðtappa (sjá kafla 2, Blóðtappar í bláæð). Leitaðu ráða hjá læknum um hvenær þú getir byrjað að taka lyfið aftur.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Aðrir sjúkdómar

Ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi, þarf læknirinn að fylgjast með þér:

- nýrnavandamál
- undirliggjandi hátt fituinnihald í blóðinu (þríglýseríð)
- lifrарvandamál
- astmi
- krampar (flogaveiki)
- mígreni
- rauðir úlfar (SLE – sjaldgæfur ónæmissjúkdómur sem getur haft áhrif á mörg líffærakerfi)
- vökvauppsöfnun

Estrógenmeðferð kemur ekki í veg fyrir minnistap. Vísbendingar eru um aukna hættu á minnistapi hjá konum sem hefja meðferð með estrógeni eftir 65 ára aldur. Leitaðu ráða hjá læknum.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglimum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða DUAVIVE

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkum DUAVIVE. Það getur leitt til óreglulegra blæðinga. Þetta á við um eftirfarandi lyf:

- Lyf við flogaveiki (svo sem fenóbarbítal, fenýtóín og karbamazepín);
- Lyf við berklum (svo sem rifampicin, rifabútín);
- Lyf við HIV sýkingu (svo sem nevirapín, efavírenz, rítónavír og nelfinavír);
- Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Meðganga og brjóstgjöf

Lyfið er eingöngu ætlað konum eftir tíðahvörf. Ekki taka lyfið ef þú ert þunguð eða ef þú heldur að þú gætir verið þunguð. Ekki taka lyfið ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

DUAVIVE hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Ef þú finnur fyrir syfju eftir að taka lyfið, ættir þú að forðast akstur eða notkun véla.

Greint hefur verið frá því að bazedoxífenhluti lyfsins hafi valdið sjónvandamálum eins og þokasýn. Ef það gerist, ættir þú að forðast akstur eða stjórnun véla þar til læknirinn segir þér að það sé óhætt.

DUAVIVE inniheldur laktósa, súkrósa, fljótandi maltítól, glúkósa og sorbitól

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sykrum skaltu hafa samband við lækninn áður en þú notar lyfið. Lyfið inniheldur 0,0088 mg af sorbitóli í hverri töflu.

3. Hvernig nota á DUAVIVE

Læknirinn mun miða að því að ávísa sem minnstum skammti til að meðhöndla einkenni í eins skamman tíma og nauðsynlegt er. Talaðu við lækninn ef þú heldur að þessi skammtur sé of sterkur eða ekki nógu sterkur.

Notið lyfið alltaf eins og læk'nirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læk'ninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á sólarhring.
Gleyptu töfluna heila með glasi af vatni.

Þú getur tekið töfluna á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar, hinsvegar er ráðlegt að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi þar sem það mun hjálpa þér við að muna að taka lyfið

Þú skalt halda áfram að taka lyfið eins lengi og læk'nirinn segir til um. Til þess að lyfið virki skaltu taka það daglega samkvæmt fyrirmælum læk'nisins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við læk'ninn eða lyfjafræðing.

Ef þú tekur of margar töflur gætir þú fundið fyrir ógleði eða kastað upp. Þú gætir fundið fyrir eymslum í brjóstum, sundli, kviðverkjum, syfju/þreytu eða fengið skammvinnar blæðingar úr leggöngum.

Ef gleymist að taka DUAVIVE

Ef þú gleymir að taka töflu skaltu taka hana um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef það er næstum kominn tími til að taka næstu töflu skaltu sleppa töflunni sem gleymdist og taka aðeins næstu áætluðu töflu. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota DUAVIVE

Ef þú ákveður að hætta að taka lyfið áður en tilskildri meðferð er lokið, skaltu fyrst rádfæra þig við læk'ninn.

Leitið til læk'nisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka DUAVIVE og leitaðu læk'nis strax ef þú færð einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Ef þú byrjar að fá höfuðverki sem líkjast migreni eða svæsna höfuðverki

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Einkenni um blóðtappa, svo sem sársaukafullan þrota og roða á fótleggjum, skyndilegan verk fyrir brjósti eða öndunarerfiðleika
- Einkenni um blóðtappa í auga (sjónhimnubláæð), svo sem sjóntruflun á öðru auga, þ. á m. sjóntap, verk og þrota í augum, sérstaklega ef það gerist skyndilega
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð - einkennin geta verið skyndileg blísturhljóð og brjóstverkur eða þrengslí, þroti í augnlokum, andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, öndunarerfiðleikar, yfirlið
- Þroti í augum, nefi, vörum, munni, tungu eða hálsi, öndunarerfiðleikar, alvarlegur svimi eða yfirlið eða útbrot á húð (einkenni ofsabjúgs)
- Einkenni brisbólgu sem geta verið miklir verkir í efri hluta kviðar, sem geta leitt út í bak, ásamt þrota í kvið, hita, ógleði og uppköstum
- Skyndilegir kviðverkir og hárautt blóð í hægðum, með eða án niðurgangs vegna skyndilegrar teppu í slagæð til þarma (blóðþurrðarristilbólga)

- Hjartaáfall - einkennin eru yfirleitt sársauki, þ.m.t. verkur fyrir brjósti sem leiðir upp í kjálka, háls og upphandlegg. Þú gætir fundið fyrir svita, mæði, þreytu, ógleði og yfirliðstilfinningu auk sársauka

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- Mikið hækkaður blóðþrýstingur (einkennin geta verið höfuðverkur, þreyta og sundl)
- Regnbogaroðasótt: einkennin geta verið húðútbrot með bleikrauðum flekkjum, sérstaklega á lófum eða iljum, sem geta myndað blöðrur. Þú gætireinnig fengið sár í munn, augu eða á kynfæri og fengið hita

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Aðrir augnkvillar (neista- eða blossasýn, þrengra sjónsvið og bólga í auga eða augnloki).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Kviðverkur (magaverkur)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Vöðvakrampar (þ.m.t. sinadráttur í fótleggjum)
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Ógleði
- Þruska (sveppasýking í leggöngum)
- Aukning á magni þriglýseríða (fituefni í blóði).

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Gallblöðrusjúkdómur (t.d. gallsteinar, bólga í gallblöðrunni (gallblöðrubólga))

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram þegar annaðhvort samtengd estrógen og/eða bazedoxífen (virku innihaldsefni í lyfinu) hafa verið notuð ein og sér og geta einnig komið fram við notkun lyfsins:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hitakóf
- Vöðvakrampar
- Sýnilegur þroti í andliti, höndum, fótleggjum, fótum eða ökkulum (bjúgur í útlimum)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Verkur í brjóstum, eymsli í brjóstum, bólga í brjóstum
- Útferð úr geirvörtum
- Liðverkir
- Hárlos
- Þyngdarbreytingar (aukning eða minnkun)
- Hækkun á lifrarenímum (greind með reglubundnum lifrarprófum)
- Munnþurrkur
- Syfja
- Ofsakláði
- Útbrot
- Kláði

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Bólga í leggöngum
- Útferð úr leggöngum
- Leghálsfleiður greint í læknisskoðun
- Blóðtappar í bláæðum fótleggja
- Blóðtappi í lungum

- Blóðtappi í bláæð í afturhluta augans (sjónhimnubláæð) sem getur leitt til sjóntaps
- Ógleði
- Höfuðverkur
- Mígreni
- Sundl
- Breytingar á skapi
- Taugaóstyrkur
- Þunglyndi
- Minnistap (vitglöp)
- Breytingar á áhuga þínum á kynlífi (aukin eða minnkuð kynhvöt)
- Mislitun í andlitshúð eða öðrum hlutum líkamans
- Aukinn hárvöxtur
- Erfiðleikar við að vera með augnlinsur

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Verkur í mjaðmagrind
- Breytingar á brjóstvef
- Uppköst
- Þíringur
- Áhrif á það hvernig blóðsykrinum (glúkósanum) er stjórnað, þ.m.t. hækkun á sykurmagni í blóði
- Versnun astma
- Versnun flogaveiki (krampa)
- Vöxtur góðkynja himnuæxlis, sem er góðkynja æxli í himnunum í kringum heila eða mænu

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- Sársaukafullir rauðir hnúðar á húðinni
- Versnandi rykkjabrettur (taugasjúkdómur sem einkennist af ósjálfráðum krampakenndum hreyfingum líkamans)
- Stækkun á blóðæðaæxlum í lifur, góðkynja (ekki krabbameins) æxlum í lifur
- Lág þéttni kalsíum í blóði (blóðkalsíumlækkun), oft koma engin einkenni fram sem benda til þess að kalsíum í blóði sé lágt, en þegar blóðkalsíumlækkun er alvarleg gætir þú fundið fyrir þreytu, almennri vanlíðan, þunglyndi og ofþornun. Þessu geta fylgt beinverkir og kviðverkir. Nýrnasteinar geta myndast og valdið miklum verkjum í miðju baki (nýrnakrampi).
- Versnun á porfýríu, sjaldgæfum blóðsjúkdómi sem erfist í fjölskyldum (arfgengur).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Hjartsláttarótt (meðvitund um hjartslátt)
- Augnþurrkur, augnverkur, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing, hvarmakrampi (óeðlilegt, ósjálfrátt blikk eða krampi í augnlökum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á DUAVIVE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Notið innan 60 daga eftir að þynnupokinn hefur verið rofinn.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

DUAVIVE inniheldur

Virku efnin eru samtengd estrógen og bazedoxífen. Hver tafla inniheldur 0,45 mg af samtengdum estrógenum og bazedoxífenasetat sem jafngildir 20 mg af bazedoxífeni.

Önnur innihaldsefni eru: laktósaehýdrat, súkrósi, súkrósaepalmítat, pólýdextrósi (E1200, sem inniheldur glúkósa og sorbitól) og fljótandi maltitól (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, sellulósaduft, hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýetýlsellulósi, magnesíumsterat, askorbínsýra, hýprómellósi (E464), póvídón (E1201), póloxamer 188, kalsíumfosfat, títantvíoxíð (E171), makrógól (400), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172) og própýlenglýkól (E1520).

Lýsing á útliti DUAVIVE og pakkningastærðir

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tafla með breyttan losunarhraða er bleik, sporöskjulaga tafla, merkt með „0.45/20“ á annarri hliðinni.

Töflurnar með breyttan losunarhraða koma í PVC/Aclar/PVC þynnupakkningu sem inniheldur 28 töflur. Hver þynnupakkning er innsigliuð í álþynnupoka með súrefnisgleypi (oxygen absorber).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvijā

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.