



Fachinformation (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), 59,8 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,2 mg Maltitol-Lösung.

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 (siehe Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Die empfohlene Dosis für DUAVIVE ist 0,45 mg konjugierte Estrogene (CE) und 20 mg Bazedoxifen, 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

DUAVIVE 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/ Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen 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 DUAVIVE bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

DUAVIVE 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 Retinaventhrombose);
- 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;
- DUAVIVE ist nur für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen indiziert und darf nicht von gebärfähigen Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Therapie mit DUAVIVE 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 DUAVIVE einnehmen, sollten nicht gleichzeitig Gestagene, zusätzliche Estrogene oder selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) einnehmen.

DUAVIVE wurde nicht für die Therapie der vorzeitigen Menopause untersucht.

Medizinische Untersuchung/ Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Therapie mit DUAVIVE 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 Warnhinweisen 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 DUAVIVE 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 erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otoklerose

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 DUAVIVE einnehmen, sollten keine zusätzlichen Estrogene einnehmen, da hierdurch das Risiko von Endometriumhyperplasie und -krebs steigen kann.

Durch den Zusatz von Bazedoxifen in DUAVIVE 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 weisen auf ein insgesamt möglicherweise erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die eine Estrogen-Monotherapie 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 gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8). Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Die Auswirkung von DUAVIVE auf das Brustkrebsrisiko ist nicht bekannt.

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 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 DUAVIVE auf das Risiko eines Ovarialkarzinoms ist nicht bekannt.

Venöse Thromboembolie (VTE)

In klinischen Studien von bis zu 2 Jahren Dauer mit CE/ Bazedoxifen bei postmenopausalen Frauen wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein VTE-Ereignis auftreten oder vermutet werden, ist DUAVIVE 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 DUAVIVE 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 (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/ Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (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, DUAVIVE 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 DUAVIVE 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 DUAVIVE 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).

Die Auswirkung von DUAVIVE auf das Schlaganfallrisiko ist nicht bekannt.

Sollte ein Schlaganfall auftreten oder vermutet werden, ist DUAVIVE 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 DUAVIVE sorgfältig beobachtet werden.
- Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sollten engmaschig überwacht werden, da mit erhöhten Spiegeln der Estrogenbestandteile von DUAVIVE 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/ Bazedoxifen wurde nicht bei Frauen mit Triglyzerid-Ausgangswerten > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l) untersucht. In klinischen Studien von bis zu 2 Jahren Dauer wurde CE/ Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen 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 DUAVIVE abzusetzen.
- In klinischen Studien mit CE/ Bazedoxifen wurden Fälle (< 1 %) von Cholezystitis berichtet. 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).
- 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 DUAVIVE auf das Demenzrisiko ist nicht bekannt.

DUAVIVE enthält Lactose, Sucrose, Glucose (in Polydextrose und Maltitol-Lösung) und Sorbitol (in Polydextrose). Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel,

Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Folgenden sind Ergebnisse aus einer klinischen Arzneimittelinteraktionsstudie mit DUAVIVE 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 Bazedoxifen 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.

Bazedoxifen

Bazedoxifen wird durch Enzyme des Typs Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) im Verdauungstrakt und in der Leber verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Der Metabolismus von Bazedoxifen kann durch gleichzeitige Anwendung von Substanzen gesteigert werden, die bekanntermaßen 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. Wenn Durchbruch- oder Schmierblutungen 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 (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. Auf Grundlage der *In-vitro*-Plasmaproteinbindungs-Charakteristik von Bazedoxifen sind Wechselwirkungen mit Warfarin, Digoxin oder Diazepam unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DUAVIVE 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 DUAVIVE bei Schwangeren vor. Wenn es während der Behandlung mit DUAVIVE 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

DUAVIVE 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/ Bazedoxifen 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

DUAVIVE 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 Sicherheit von CE/ Bazedoxifen wurde in 5 Phase-3-Studien bei 4.868 postmenopausalen Frauen untersucht. Von diesen wurden 1.585 Frauen mit CE 0,45 mg/ Bazedoxifen 20 mg behandelt und 1.241 erhielten Placebo. Die Langzeitexposition gegenüber CE/ Bazedoxifen wurde über eine Dauer von bis zu 2 Jahren untersucht. 3.322 Frauen erhielten CE/ Bazedoxifen mindestens ein Jahr lang und 1.999 Frauen zwei Jahre lang.

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/ Bazedoxifen (n = 3.168) beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen werden kategorisiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Candidose		
Gefäßerkrankungen				venöse thromboembolische Ereignisse (darunter Lungenembolie, Retinavenenthrombose, tiefe Venenthrombose und Thrombophlebitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Obstipation; Diarrhö; Übelkeit		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		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 deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend 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

Million Women Study (Estradiol-Monotherapie) – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 Nicht-Anwenderinnen über 5 Jahre*	Relatives Risiko [#]	Zusätzliche Fälle pro 1.000 ET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
Estradiol-Monotherapie			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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.

DUAVIVE 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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	

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Glucose-intoleranz	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		Kontaktlinsen-unverträglichkeit		
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie; Beinkrämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen; Brustspannen; Vergrößerung der Brüste; Brustdrüsensekretion; Leukorrhö	Veränderung des zervikalen Ektropiums (Verlagerung von Zervixschleimhaut auf die Portio) und Änderung der zervikalen Sekretion	Unterleibsschmerzen	

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Untersuchungen	Gewichtsveränderung (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		Überempfindlichkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Schläfrigkeit		
Augenerkrankungen			Retinavenenthrombose	Sehstörungen/ Augenerkrankungen [#]
Herzerkrankungen				Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung		Tiefe Venenthrombose, oberflächliche Thrombophlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag, Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe (einschließlich Beinkrämpfe)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem			
Untersuchungen		Triglyzeride im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht		

*Bei Patienten unter einer Monotherapie mit Bazedoxifen wurde nach der Markteinführung, außer über Retinavenenthrombose, über Fälle von Augenerkrankungen berichtet. Diese Berichte schließen

ein: verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Photopsie, Sehfelddefekt, Sehschwäche, trockenes Auge, Lidödem, Lidkrampf, Augenschmerz und Augenschwellung. Die Ursache dieser Ereignisse ist nicht geklärt. Den Patientinnen sollte geraten werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Beschwerden am Auge auftreten.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Für den Fall einer Überdosierung von DUAVIVE gibt es kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte daher symptomatisch erfolgen.

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

DUAVIVE enthält eine Kombination aus CE und dem selektiven Estrogenrezeptor-Modulator (SERM) Bazedoxifen. 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 $17\alpha/\beta$ -Estradiol, 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.

Angaben zu den klinischen Studien

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/ Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen 20 mg erhielten, während Monat 10 bis 12 Amenorrhö beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten in der CE-0,45 mg/ Bazedoxifen-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 95 % der Frauen, die CE 0,45 mg/ Bazedoxifen 20 mg erhielten, während Monat 10 bis 12 Amenorrhö beobachtet. Blutungen oder Schmierblutungen traten in der CE-0,45 mg/ Bazedoxifen-20 mg-Gruppe bei 6 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Behandlung und bei 5 % der Frauen im 10. bis 12. Behandlungsmonat auf.

Brustdichte

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

Wirkungen auf die Knochendichte (bone mineral density, BMD)

In einer 1-jährigen Studie zeigte CE 0,45 mg/ Bazedoxifen 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

CE/ Bazedoxifen wurde nicht bei Frauen über 75 Jahren untersucht. Unter allen Frauen in klinischen Phase-3-Studien, die CE/ Bazedoxifen 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 DUAVIVE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien mit CE/ Bazedoxifen 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 Bazedoxifen (bereinigt um Baseline-Werte für Gesamt-Estron) nach mehreren Dosen CE 0,45 mg/ Bazedoxifen 20 mg zusammengefasst.

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

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

Resorption

Nach einer Einzeldosis von CE/ Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen 20 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit war der C_{\max} -Wert hiervon nicht betroffen, die AUC jedoch um ungefähr 25 % erhöht. Die Nahrung hatte wenig oder keine Auswirkungen auf die Exposition von CE.

CE/ Bazedoxifen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nach Verabreichung von ausschließlich Bazedoxifen 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 Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen wurde nicht untersucht.

Nach intravenöser Gabe einer 3-mg-Dosis von ausschließlich Bazedoxifen beträgt das Verteilungsvolumen $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoxifen 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 Bazedoxifen nach der Verabreichung von CE/ Bazedoxifen wurde nicht untersucht.

Exogene Estrogene werden auf dieselbe Weise metabolisiert wie endogene Estrogene. Zirkulierende Estrogene liegen in einem dynamischen Gleichgewicht metabolischer gegenseitiger Umwandlungen vor. 17 β -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 Bazedoxifen ermittelt. Bazedoxifen 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 Bazedoxifen.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von CE/ Bazedoxifen wird das um den Baseline-Wert bereinigte Gesamt-Estron (entspricht CE) mit einer Halbwertszeit von etwa 17 Stunden eliminiert. Bazedoxifen 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, 17 β -Estradiol, Estron und Estriol, werden im Urin eliminiert, desgleichen die Glucuronide und Sulfatkonjugate.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Die Pharmakokinetik von CE/ Bazedoxifen wurde bei Frauen über 75 Jahren nicht untersucht. Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 20 mg Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Für Bazedoxifen liegen bei Frauen mit mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 50 ml/min) begrenzte klinische Daten vor (n = 5). Diesen Probandinnen wurde eine Einzeldosis von 20 mg Bazedoxifen verabreicht. Im Urin wurden unbedeutende Mengen (<1 %) von Bazedoxifen ausgeschieden. Die eingeschränkte Nierenfunktion hatte nur geringen oder keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bazedoxifen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von CE/ Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen 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 Bazedoxifen hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Kanzerogenität, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fertilität wurden mit CE/ Bazedoxifen 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 führte bei männlichen Ratten zu kortikomedullärer Nephrokalzinose und vermehrter spontaner chronisch-progredienter Nephropathie (CPN). Die Urinwerte waren pathologisch verändert. In Langzeitstudien wurden bei allen getesteten Dosen Nierentumoren (Adenome und Karzinome) beobachtet, höchstwahrscheinlich als Folge dieser chronischen Nierenschädigung. Da es sich bei der chronisch-progredienten Nephropathie und der kortikomedullären Nephrokalzinose höchstwahrscheinlich um rattenspezifische Nephropathien handelt, sind diese Befunde für den Menschen vermutlich nicht relevant. In der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie führte die orale Verabreichung von Bazedoxifen an Ratten in Konzentrationen von 0 %, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % und 0,1 % im Futter zu Expositionen vom 0,05- bis 4-Fachen bei Männchen und 0,26- bis 6,61-Fachen bei Weibchen. Außerdem entsprachen die Dosen, bezogen auf die Oberfläche (mg/m^2), bei Männchen etwa dem 0,6- bis 22-Fachen und bei Weibchen dem 1,0- bis 29-Fachen der therapeutischen Dosis von 20 mg.

In einer 18-monatigen Knochen-Wirksamkeitsstudie an alten ovariektomierten Cynomolgus-Affen wurden Nierenzellkarzinome beobachtet. Diese Tumoren werden als spontane Nierenzellkarzinome angesehen, die bekanntermaßen bei nicht-menschlichen Primaten auftreten, und sind wahrscheinlich für den Menschen nicht relevant. Die orale Verabreichung von Bazedoxifen an die Affen in Dosen von 0; 0,2; 0,5; 1; 5 oder 25 mg/kg/Tag führte zu Expositionen des 0,05- bis 16,3-Fachen, und zu auf die Oberfläche (mg/m^2) bezogenen Dosen, die etwa dem 0,2- bis 24-Fachen der therapeutischen Dosis von 20 mg entsprachen.

Bazedoxifen 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/ Bazedoxifen wurden nicht durchgeführt. Die folgenden Daten basieren auf Studien mit Bazedoxifen.

In Studien an Kaninchen mit Bazedoxifen 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 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/m^2 [20-mg/kg-Dosis beim Menschen entspricht $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$]) 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)
Magnesiumstearat
Tricalciumbis(phosphat)

Überzug mit inertem Füllstoff

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

Überzug für Wirkstoff Bazedoxifen

Sucrose
Hypromellose 2910 (3 mPa·s)
Sucrosemonopalmitat
Ascorbinsäure

Farbüberzug

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

Farbloser Überzug

Hyetellose
Povidon (E 1201)
Polydextrose (E 1200)
Maltitol-Lösung
Poloxamer 188

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
2-Propanol
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-U/ Polychlortrifluorethylen mit 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

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

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

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

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packung mit 28 Tabletten

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

spcde-8v2dua-mr-0