

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 0,45 mg konjugoituja estrogeenejä ja batsedoksifeeniasetaattia vastaten 20 mg batsedoksifeeniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 96,9 mg sakkaroosia (josta 0,7 mg sakkaroosimonopalmitaattina), 59,8 mg laktoosimonohydraattia ja 0,2 mg nestemäistä maltitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Vaaleanpunainen, soikean muotoinen säädellysti vapauttava tabletti, jonka koko on 12 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu ”0.45/20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DUAVIVE on tarkoitettu seuraavaan käyttöaiheeseen:

Estrogeenipuutoksen oireiden hoitoon postmenopausaalisille naisille, joiden kohtu on tallella (ja joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta) ja joille progestiinia sisältävää hoitoa ei katsota soveliaaksi.

Kokemusta yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajoitetusti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vaihdevuosisoireiden hoitoa aloitettaessa ja sitä jatkettaessa tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoitoa tulisi jatkaa mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4).

Suosittelu DUAVIVE-annos on 0,45 mg konjugoituja estrogeenejä (CE) ja 20 mg batsedoksifeeniä otettuna suun kautta yhtenä tablettina kerran vuorokaudessa.

Jos tabletin ottaminen unohtuu, potilaan tulisi ottaa se heti, kun hän huomaa annoksen unohtuneen. Hoitoa on sen jälkeen jatkettava entiseen tapaan. Jos useampi kuin yksi tabletti unohtuu, vain viimeisin tabletti on otettava. Kahta annosta ei tule ottaa unohtuneiden tablettien korvaamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

DUAVIVE-valmistetta ei ole tutkittu yli 75-vuotiailla naisilla. Saatavilla olevien tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa ikään perustuen (ks. kohta 5.2). Kokemusta yli 65-vuotiaiden hoidosta on

vain vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

CE/batsedoksifeenin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttöä tälle potilasryhmälle ei sen vuoksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

CE/batsedoksifeenin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttö tälle potilasryhmälle on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

DUAVIVE-valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatriksille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

DUAVIVE voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa aterioista riippumatta (ks. kohta 5.2).
Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tiedossa oleva, epäilty tai aiemmin sairastettu rintasyöpä.
- Tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty pahanlaatuinen estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumsyöpä).
- Selvittämätön verenvuoto sukupuolielimistä.
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia.
- Nykyinen tai aiempi laskimon tromboembolia (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai verkkokalvon laskimotukos).
- Tunnetut trombofiiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4).
- Aktiivinen tai aiempi valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti, aivohalvaus).
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, jos maksa-arvot eivät ole normalisoituneet.
- DUAVIVE on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää sitä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

DUAVIVE tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti vähintään vuosittain, ja hoitoa tulee jatkaa vain niin kauan, kun hyödyt ovat riskejä suuremmat.

DUAVIVE-valmisteella hoidettujen naisten ei pidä käyttää progestiineja, lisäestrogeniä tai selektiivisiä estrogeenireseptorin modulaattoreita (SERM-valmisteita).

DUAVIVE-valmistetta ei ole tutkittu ennenaikaisen menopaussin hoidossa.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen DUAVIVE-hoidon aloittamista tai jatkamista tauon jälkeen on potilaan oma ja suvun sairaustausta selvitettävä kokonaisuudessaan. Tämän sekä vasta-aiheiden ja käyttöön liittyvien varoitusten tulisi ohjata lääkärintarkastusta (myös sisätutkimusta ja rintojen tutkimusta). Hoidon aikana tarkastuksia suositellaan tehtäväksi kullekin naiselle soveltuvien säännöllisten väliajoin ja soveltuvien osin. Naisille tulee neuvoa, millaiset rinnoissa ilmenevät muutokset tulee ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta ”Rintasyöpä” jäljempänä). Tutkimukset, kuten sopivat

kuvantamistutkimukset (esim. mammografia), tulee tehdä kulloistenkin hyväksytyjen seurantakäytäntöjen mukaisesti kunkin yksilön terveydellisiin tarpeisiin sovitettuna.

Seuranta vaativat sairaudet/tilat

Potilasta on seurattava tarkoin, jos hänellä on tai on ollut jokin seuraavista sairauksista/tiloista ja/tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoiton aikana. On syytä ottaa huomioon, että nämä voivat uusiutua tai pahentua DUAVIVE-hoidon aikana, erityisesti

- leiomyooma (kohdun hyvälaatuinen lihaskasvain) tai endometrioosi
- tromboembolisten sairauksien riskitekijöiden esiintyminen (ks. jäljempänä)
- estrogeeni-riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyövän 1. asteen periytyvyys
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonivaurioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiemmin sairastettu kohdun limakalvon hyperplasia (ks. jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Perusteita hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy jokin hoidon vasta-aiheista (esim. laskimotromboembolia, aivohalvaus tai raskaus), ja seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- aiemmin esiintymätön migreenityyppinen päänsärky.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella. Kohdun limakalvon syöpäriskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä sitä käyttämättömiin verrattuna 2–12-kertaiseksi hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan. Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi olla suurentunut ainakin 10 vuoden ajan. DUAVIVE-hoitoa saavien naisten ei pidä käyttää lisäestrogeeniä, koska se voi suurentaa kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riskiä.

DUAVIVE:n sisältämä batsedoksifeeni vähentää riskiä kohdun limakalvon hyperplasiaan, joka voi olla kohdun limakalvon karsinooman esiaste.

Hoidon aikana voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon kestätyä jo jonkin aikaa tai se jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, sen syy tulisi selvittää. Tarvittaessa tulee ottaa koepala kohdun limakalvosta, jotta sen pahanlaatuinen muutos voidaan sulkea pois.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyöpäriski on mahdollisesti suurentunut pelkkää estrogeeniä sisältävää hoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu hoidon kestosta.

Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ei todettu rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joiden kohtu oli poistettu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeenihoitoa.

Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on merkittävästi pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8). Riskin lisäys tulee esiin muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palaa lähtötasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta rintasyöpäriskiin ei tunneta.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta munasarjasyövän riskiin ei tunneta.

Laskimotromboembolia (VTE)

Enintään 2 vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneet postmenopausaaliset naiset saivat konjugoituja estrogeenejä (CE)/batsedoksifeeniä, on raportoitu VTE-tapauksia (ks. kohta 4.8). VTE-tapahtuman ilmaantuessa tai sitä epäiltäessä DUAVIVE-hoito on keskeytettävä välittömästi.

Selektiiviset estrogeenireseptorin modulaattorit (kuten batsedoksifeeni) ja estrogeenit suurentavat VTE-riskiä (ks. kohta 4.8).

Hormonihoitoon liittyy 1,3–3-kertainen VTE:n kehittymisen riski. Tällaisen tapauksen esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä käyttövuonna kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on tunnettuja trombofilisiä häiriöitä, on suurempi VTE-riski ja hormonihoito voi suurentaa tätä riskiä. DUAVIVE on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnistettuja VTE:n riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri kirurginen toimenpide, pitkäaikainen liikkumattomuus, huomattava ylipaino ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta VTE:hen ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikille leikkauksesta toipuville potilaille, leikkauksen jälkeisiä VTE:tä ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava. Jos suunniteltua leikkausta seuraa pitkäaikainen vuodelepo, DUAVIVE-hoidon tilapäistä keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta suositellaan. Hoitoa ei tulisi aloittaa uudelleen ennen kuin nainen on jälleen täysin liikuntakykyinen. Lisäksi DUAVIVE-hoitoa saavia naisia tulee neuvoa ajoittain liikkumaan matkoilla, jotka vaativat pitkää paikoillaan olemista.

Jos naisella itsellään ei ole ollut VTE:tä, mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut veritulppa nuorella iällä, naiselle voidaan tarjota seulontaa, kunhan menetelmään liittyvät rajoitukset on selvitetty tarkoin (seulonnassa voidaan tunnistaa vain osa trombofilisistä häiriöistä). Jos todetaan trombofilinen häiriö, jonka avulla voidaan tunnistaa laskimoveritulpile alttiit perheenjäsenet, tai jos häiriö on ”vaikea-asteinen” (esim. antritrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai häiriöiden yhdistelmä), hormonihoito on vasta-aiheista.

Kroonista antikoagulanttihoitoa saavien naisten hormonihoitoon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin.

Jos VTE kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen tai sitä epäillään, DUAVIVE-hoito on keskeytettävä välittömästi. Naisia tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin havaitessaan mahdollisen tromboemبولisen oireen (esim. säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta riippumatta siitä, sairastaako pelkkää estrogeeniä sisältävää hoitoa saava nainen sepelvaltimotautia vai ei. Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa suurentunutta sepelvaltimotaudin riskiä ei todettu pelkkää estrogeeniä sisältävää hoitoa saaneilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Iskeeminen aivohalvaus

Pelkkää estrogeeniä sisältävään hoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen riskin suureneminen enintään 1,5-kertaiseksi. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski lähtötilanteessa on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä naisilla, jotka käyttävät hormonihoitoa (ks. kohta 4.8).

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta aivohalvausriskiin ei tunneta.

Mikäli aivohalvaus ilmenee tai sitä epäillään, DUAVIVE-hoito on keskeytettävä välittömästi (ks. kohta 4.3).

Muut sairaudet

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolellisesti, kun heitä hoidetaan DUAVIVE-valmisteella.
- Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia on seurattava tarkoin, koska DUAVIVE-valmisteen sisältämien estrogeenikomponenttien pitoisuuksien odotetaan suurenevan verenkierrossa. Käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Hypertriglyseridemiaa jo ennustaan sairastavia naisia tulisi seurata tarkoin estrogeenihoidon aikana, koska tämän tilan yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu estrogeenihoidon liittyvää triglyseridipitoisuuden huomattavaa nousua plasmassa, mistä on seurannut haimatulehdus. CE:tä/batsedoksifeeniä ei ole tutkittu naisilla, joiden triglyseridiarvot ennen hoitoa ovat olleet > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Enintään 2 vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa CE:hen/batsedoksifeeniin liittyi seerumin triglyseridipitoisuuden noin 16 %:n nousu kuukautena 12 ja 20 %:n nousu kuukautena 24 lähtötilanteeseen verrattuna. Tämän takia seerumin triglyseridipitoisuuden määrittämistä tulisi harkita vuosittain.
- CE:tä/batsedoksifeeniä ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.2) tai joilla on aiemmin ollut kolestaattista keltaisuutta. Estrogeenien metabolia voi olla hidastunut naisilla, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos naisella on ollut kolestaattista keltaisuutta aiemman estrogeenin käytön tai raskauden yhteydessä, varovaisuutta tulee noudattaa ja jos keltaisuus uusiutuu, DUAVIVE-hoito on keskeytettävä.
- CE:n/batsedoksifeenin kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kolekystiittitapauksia (< 1 %). Estrogeeneja saavilla postmenopausaalisilla naisilla leikkausta edellyttävän sappirakkosairauden riskin on raportoitu olevan 2–4-kertainen (ks. kohta 4.8).
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa verenkierrossa olevan kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntymiseen proteiiniin sitoutuneella jodilla (PBI), T4-pitoisuuksilla (pylväs- tai radioimmunologinen menetelmä) tai T3-pitoisuuksilla

(radioimmunologinen menetelmä) mitattuna. T3-resiinin kertyminen vähenee, mikä kuvastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T4- ja T3-pitoisuudet pysyvät ennallaan. Muiden sitovien proteiinien, ts. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormonia sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa olla suurentunut ja johtaa kohonneeseen kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuuteen verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomia. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet voivat kohota.

Estrogeenihoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että dementian riski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan pelkkää estrogeeniä sisältävän hoidon yli 65-vuotiaana.

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta dementiariskiin ei tunneta.

DUAVIVE sisältää laktoosia, sakkaroosia, glukoosia (polydekstroosissa ja nestemäisessä maltitolissa) ja sorbitolia (polydekstroosissa). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imemytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasi-puutos, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavassa on esitetty yhteenveto DUAVIVE-valmisteella tehdyn kliinisen lääkkeidenvälisen yhteisvaikutustutkimuksen ja konjugoiduilla estrogeeneilla (CE) tai batsedoksifeenillä yksinään tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tuloksista.

Konjugoidut estrogeenit

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa on osoitettu, että estrogeenit metaboloituvat osittain sytokromi P450 -entsyymien, mukaan lukien CYP3A4, välityksellä. Kliinisessä lääkkeidenvälisessä yhteisvaikutustutkimuksessa itrakonatsolin, joka on vahva CYP3A4:n estäjä, 200 mg:n annoksen toistuvalla annolla oli kuitenkin minimaalinen vaikutus konjugoitujen estrogeenien (mitattuna estroni- ja ekviliinitasoilla) ja batsedoksifeenin farmakokinetiikkaan, kun nämä annettiin yhdessä annoksessa, joka sisälsi 0,45 mg konjugoituja estrogeeneja ja 20 mg batsedoksifeeniä.

Estrogeenien metabolia voi nopeutua käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, kuten epilepsialääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja mikrobilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi). Vaikka ritonaviirin ja nelfinaviirin tiedetään olevan voimakkaita inhibiittoreita, niillä on kuitenkin indusioivia ominaisuuksia samanaikaisesti steroidihormonien kanssa käytettynä. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet voivat indusoida estrogeenien metaboliaa. Estrogeenien lisääntynyt metabolia voi johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofiilin muutoksiin.

Batsedoksifeeni

Batsedoksifeeni metaboloituu uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi (UGT) -entsyymin välityksellä suolistossa ja maksassa (ks. kohta 5.2). Käytettäessä samanaikaisesti UGT-entsyymin toimintaa indusioivia lääkeaineita, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsepiiniä ja fenytoiinia, batsedoksifeenin metabolia saattaa lisääntyä ja mahdollisesti johtaa pienentyneeseen batsedoksifeenin systeemiseen pitoisuuteen. Batsedoksifeenin altistuksen vähenemiseen saattaa liittyä suurentunut kohdun limakalvon hyperplasian riski. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon kestänytä jonkin aikaa tai se jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, sen syy tulisi selvittää. Tarvittaessa tulee ottaa koepala kohdun limakalvosta, jotta sen pahanlaatuinen muutos voidaan sulkea pois (ks. kohta 4.4).

Batsedoksifeenillä ei ole sytokromi P450 (CYP) -välitteistä metaboliaa tai se on vähäistä. Batsedoksifeeni ei indusoi tai estä tärkeimpien CYP-isoentsyymien toimintaa eikä todennäköisesti aiheuta CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annosteltujen lääkevalmisteiden kanssa.

Batsedoksifeenillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: ibuprofeeni, atorvastatiini, atsitromysiini sekä alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävä antasidi. Batsedoksifeenin plasman proteiineihin sitoutumista *in vitro* koskevien tietojen perusteella on epätodennäköistä, että sillä olisi yhteisvaikutuksia varfariinin, digoksiinin tai diatsepaamin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

DUAVIVE on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille ja sen käyttö on vasta-aiheista naisilla, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.3). Tietoja DUAVIVE-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole. Jos raskaus alkaa DUAVIVE-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi.

Tähänastiset tulokset useimmista epidemiologisista tutkimuksista koskien sikiön tahatonta altistusta estrogeeneille eivät osoita teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Kaniineilla tehdyt tutkimukset pelkällä batsedoksifeenillä ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

DUAVIVE:n käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö batsedoksifeeni ihmisen rintamaitoon. Havaittavia määriä estrogeenejä on tunnistettu konjugoituja estrogeenejä (CE) saavien äitien maidossa. Estrogeenin antamisen imettäville äideille on osoitettu vähentävän maidon määrää ja heikentävän sen laatua.

Hedelmällisyys

Eläinkokeita ei ole tehty CE/batsedoksifeeni-yhdistelmän hedelmällisyysvaikutusten arvioimiseksi.

Rotilla tehdyissä batsedoksifeenitutkimuksissa osoitettiin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

DUAVIVE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Kliinisissä batsedoksifeenin monoterapiatutkimuksissa on raportoitu haittavaikutuksena uneliaisuutta. Potilaille on kerrottava, että lääke saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen batsedoksifeenimonoterapiaa saaneilla potilailla on ilmoitettu näköön liittyviä oireita, kuten näöntarkkuuden häiriöitä tai näön hämärtymistä. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilaan on vältettävä ajamista tai tarkkaa näkökykyä vaativien koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät tai kunnes lääkäri on kertonut, että on turvallista ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Konjugoitujen estrogeenien (CE)/batsedoksifeenin turvallisuutta arvioitiin viidessä vaiheen 3 tutkimuksessa 4 868 postmenopausaalaisella naisella. Näistä 1 585 naista hoidettiin CE

0,45 mg/batsedoksifeeni 20 mg -yhdistelmällä ja 1 241 sai lumelääkettä. Pitkäkestoinen enintään 2 vuotta kestävä altistus CE/batsedoksifeeni-yhdistelmälle arvioitiin: 3 322 naista altistui CE/batsedoksifeeni-yhdistelmälle vähintään 1 vuoden ajan ja 1 999 naista altistui 2 vuoden ajan.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on vatsakipu, jota ilmeni yli 10 %:lla kliinisten tutkimusten potilaista.

Vakavia laskimotromboembolisia tapahtumia voi ilmetä harvoin (alle 1 tapaus 1 000 potilasta kohti).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa CE/batsedoksifeeni-yhdistelmällä havaitut haittavaikutukset (n = 3 168). Haittavaikutukset luokiteltiin hyvin yleiseksi ($\geq 1/10$), yleiseksi ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiseksi ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) tai harvinaiseksi ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Vulvovaginaalinen hiivatulehdus		
Verisuonisto				Laskimon tromboemboliset tapahtumat (kuten keuhkoembolia, verkkokalvon laskimotukos, syvä laskimotukos ja tromboflebiitti)
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Ummetus, ripuli, pahoinvointi		
Maksa ja sappi			Kolekystiitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit		
Tutkimukset		Veren triglyseridipitoisuuden nousu		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Rintasyöpäriski

Pelkkien estrogeenien käyttöön liittyvä rintasyöpäriski on osoitettu useissa tutkimuksissa. Riskin suureneminen on pelkkää estrogeeniä käyttävillä huomattavasti pienempi kuin mitä estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttäneillä on havaittu. Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4). Laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja laajimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS) tulokset on esitetty seuraavassa.

Yhdysvaltalaisen WHI-tutkimuksen pelkkää estrogeeniä saanut ryhmä – rintasyöpäriskin lisäys 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1 000 lumelääke-ryhmän naista kohden	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1 000 käyttäjää kohden (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (CE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

*WHI-tutkimuksessa naisilla, joiden kohtu oli poistettu, ei todettu rintasyöpäriskin lisääntymistä

Million Women Study (MWS) -tutkimus (pelkkää estradiolia saanut ryhmä) – rintasyöpäriskin arvioitu lisäys 5 vuoden hoidon jälkeen

Ikä (vuotta)	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan saaneet HRT-hoitoa*	Riskisuhde [#]	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1 000 käyttäjää kohden (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estradioli			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

*Perustuu lähtötilanteen esiintyvyyteen kehittyneissä maissa

[#]Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan suurenee käyttöajan pidentyessä.

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

Endometriumsyövän riski on noin 5 syöpätapausta 1 000 naista kohden, kun naisen kohtu on tallella eikä nainen saa hormonikorvaushoitoa.

Pelkkää estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joiden kohtu on tallella, koska hoito suurentaa endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4). Endometriumsyövän riskin lisäys vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 todettuna lisätapauksena 1 000:a iältään 50–65-vuotiasta naista kohden riippuen pelkkää estrogeeniä sisältävän hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta.

DUAVIVE:n sisältämä batsedoksifeeni pienentää endometriumien hyperplasian riskiä, mitä voi ilmetä käytettäessä pelkkää estrogeeniä (ks. kohta 4.4). Endometriumien hyperplasia voi olla endometriumsyövän esiaste.

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheutti 1 lisätapausten 2 000 naista kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Batsedoksifeenin osteoporoosia koskeneessa hoitotutkimuksessa (keskimääräinen ikä = 66,5 vuotta) VTE-tapausten lukumäärä 1 000 naisvuotta kohden kolmen vuoden tutkimusjaksolla oli 2,86 batsedoksifeeniryhmässä (20 mg) ja 1,76 lumelääkeryhmässä sekä viiden vuoden tutkimusjaksolla 2,34 batsedoksifeeniryhmässä (20 mg) ja 1,56 lumelääkeryhmässä. Seitsemän vuoden

jälkeen VTE-tapausten lukumäärä 1 000 naisvuotta kohden oli 2,06 batsedoksifeeniryhmässä (20 mg) ja 1,36 lumelääkeryhmässä.

Estrogeenit suurentavat tunnetusti VTE-riskiä (ks. kohta 4.4). Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hoitovuoden aikana. Tiedot laajimmasta satunnaistetusta tutkimuksesta on esitetty yhteenvetona alla.

WHI-tutkimusten pelkkää estrogeeniä saanut ryhmä – VTE:n riskin lisäys 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1 000 lumelääke-ryhmän naista kohden	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset 1 000 ET-käyttäjää kohden
Vain suun kautta otettava estrogeenivalmiste*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*tutkimukseen osallistui naisia, joiden kohtu oli poistettu

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkää estrogeeniä sisältävään hoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen suhteellisen riskin enintään 1,5-kertainen lisäys. Tämä suhteellinen riski ei riipu iästä eikä hoidon kestosta, mutta koska lähtötilanteen riski riippuu voimakkaasti iästä, estrogeenihoitoa käyttävien naisten kokonaisuivohalvausriski lisääntyy iän mukana (ks. kohta 4.4). Iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys viiden vuoden hoidon aikana arvioitiin laajimmassa satunnaistetussa tutkimuksessa (WHI). Tutkimukseen osallistui 50–59-vuotiaita naisia, joiden kohtu oli poistettu.

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemisen aivohalvauksen* riskin lisäys 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1 000 lumelääke-ryhmän naista kohden	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset 1 000 HRT-käyttäjää kohden 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*eroa iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty.

Konjugoitujen estrogeenien ja/tai batsedoksifeenin monoterapiain yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

Haittavaikutukset luokiteltiin hyvin yleisiksi ($\geq 1/10$), yleisiksi ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiksi ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaisiksi ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaisiksi ($< 1/10\ 000$) tai tuntemattomiksi (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Konjugoitujen estrogeenien (CE) -monoterapian yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Emätintulehdus		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)			Hyvänlaatuisen meningiooman kasvun voimistuminen, fibrokystinen rintatauti	Maksan hemangioomien kasvu
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	Angioedeema, anafylaktinen/ anafylaktoidinen reaktio, nokkosihottuma	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Glukoosi-intoleranssi	Porfyrian paheneminen, hypokalsemia (potilailla, joiden perussairaus altistaa vaikealle hypokalsemialle)
Psyykkiset häiriöt		Dementia, masennus, mielialan muutokset, sukupuolisen halukkuuden muutokset	Ärtynisyys	
Hermosto		Migreeni, päänsärky, heitehuimaus, hermostuneisuus	Epilepsian paheneminen	Korean paheneminen
Silmät		Intoleranssi piilolinssille		
Sydän			Sydäninfarkti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astman paheneminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	Haimatulehdus, iskeeminen koliitti, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudος	Hiustenlähtö	Hirsutismi, ihottuma, kutina, maksaläiskät		Erythema multiforme, erythema nodosum
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, jalkakrampit			

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu, arkuus, suureneminen tai vuoto, valkovuoto	Muutos kohdun ektropionissa ja erityksessä	Lantiokipu	
Tutkimukset	Painon muutokset (lasku tai nousu)			Verenpaineen nousu

Batsedoksifeenimonoterapian yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Hermosto		Uneliaisuus		
Silmät			Verkkokalvon laskimotukos	Näköhäiriöt/silmään liittyvät tapahtumat*
Sydän				Sydämentykytys
Verisuonisto	Kuumat aallot		Syvä laskimotukos, pinnallinen tromboflebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia	
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudος		Nokkosihottuma, ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset (kuten jalkakramppit)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen turvotus			
Tutkimukset		Veren triglyseridiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		

*Markkinoille tulon jälkeen batedoksifeenimonoterapiaa saaneilla potilailla on raportoitu muitakin silmään liittyviä tapahtumia kuin verkkokalvon laskimotukoksia. Raportit sisältävät näöntarkkuuden vähentymistä, näön hämärtymistä, valonvälhdysten näkemistä, näkökenttäpuutoksia, näön heikkenemistä, silmien kuivumista, silmäluomiturvotusta, silmäluomien spasmeja, silmäkipua ja silmän turvotusta. Näiden tapahtumien taustatekijöitä ei tiedetä varmasti. Jos silmäoireita esiintyy, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

DUAVIVE:n yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta vaan potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Estrogeeniä sisältävien lääkevalmisteiden yliannostusoireita aikuisilla ja lapsilla voivat olla pahoinvointi, oksentelu, rintojen arkuus, heitehuimaus, vatsakipu, uneliaisuus/väsymys sekä naisilla tyhjennysvuoto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet; estrogeenien ja muiden lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet: ATC-koodi: G03CC07

Vaikutusmekanismi

DUAVIVE-valmisteessa konjugoituneet estrogeenit (CE) on yhdistetty selektiiviseen estrogeenireseptorin modulaattoriin (SERM) batedoksifeeniin ja tämä yhdistelmä muodostaa kudosselektiivisen estrogeenikompleksin (TSEC). CE:n vaikuttavat aineet ovat pääasiassa estronin sulfaattiestereitä, ekviliinisulfaatteja ja 17- α - tai 17- β -estradiolia, jotka korvaavat vaihdevuosi-ikäisten naisten estrogeenituotannon katoa ja lievittävät vaihdevuosisoireita. Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon paksuntumista, niiden liiallinen määrä elimistössä lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinoman riskiä. Valmisteeseen lisätty batedoksifeeni, joka toimii estrogeenireseptorin antagonistina kohdussa, vähentää merkittävästi estrogeenin aiheuttamaa kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joiden kohtu on tallella.

Kliinisen tutkimuksen tiedot

Estrogeenipuutoksen oireiden lievitys ja vuotoprofiili

Vaihdevuosisoireet helpottuivat hoidon muutaman ensimmäisen viikon aikana. 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa konjugoituneet estrogeenit (CE) 0,45 mg/batedoksifeeni 20 mg -yhdistelmä vähensi merkittävästi kuumien aaltojen määrää ja lievensi niiden vaikeusastetta lumelääkkeeseen verrattuna viikoilla 4 ja 12.

Yhdessä tutkimuksessa CE 0,45 mg/batedoksifeeni 20 mg -yhdistelmää saaneista naisista 97 %:lla ilmoitettiin amennorreaa 10.–12. kuukautena. Verenvuotoa ja/tai tiputtelua ilmoitti 7 % naisista CE 0,45 mg/batedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja vastaavasti 3 % 10.–12. kuukautena.

Toisessa tutkimuksessa CE 0,45 mg/batsedoksifeeni 20 mg -yhdistelmää saaneista naisista 95 %:lla ilmoitettiin amenorreaa 10.–12. kuukautena. Verenvuotoa ja/tai tiputtelua ilmoitti 6 % naisista CE 0,45 mg/batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja vastaavasti 5 % 10.–12. kuukautena.

Rinnan tiheys

Yhden vuoden hoidon aikana CE 0,45 mg/batsedoksifeeni 20 mg -yhdistelmä aiheutti vastaavia muutoksia mammografiseen rinnan tiheyteen kuin lumelääke.

Vaikutukset luun mineraalitiheyteen (BMD)

Yhden vuoden kestäneessä tutkimuksessa CE 0,45 mg/batsedoksifeeni 20 mg -yhdistelmää saaneilla osoitettiin merkittävä ero lannerangan BMD:ssä (+1,52 %) kuukautena 12 lähtötilanteeseen nähden lumelääkkeeseen verrattuna. BMD:n muutos oli vastaavanlainen kuin mitä on osoitettu annettaessa pelkkää batsedoksifeeniä 20 mg (+1,35 %), mutta vähemmän kuin käytettäessä CE 0,45 mg/medroksiprogesteroni 1,5 mg -yhdistelmää (+2,58 %) samassa tutkimuksessa.

lääkkäät potilaat

CE/batsedoksifeeni-yhdistelmää ei ole tutkittu 75-vuotiailla tai tätä vanhemmilla naisilla. Vaiheen 3 kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista kaikista CE/batsedoksifeeni-yhdistelmää saaneista naisista 2,4 % (n = 77) oli \geq 65-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroa yli 65-vuotiaiden ja nuorempien naisten välillä, mutta joidenkin vanhempien henkilöiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset DUAVIVE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa ”postmenopausaalisten naisten estrogeenipuutoksen oireiden hoito” (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Konjugoituneet estrogeenit (CE)/batsedoksifeeni-yhdistelmän farmakokineettisiin tutkimuksiin osallistui terveitä postmenopausaalisia naisia, jotka olivat luontaisesti postmenopausaalisia tai joille oli tehty molemminpuolinen munasarjan poisto.

Toistuvien CE 0,45 mg:n/batsedoksifeenin 20 mg:n annosten jälkeiset keskimääräiset vakaan tilan farmakokineettiset parametrit CE:lle ja batsedoksifeenille on esitetty alla taulukossa (estronin kokonaismäärä, joka on korjattu lähtötilanteen pitoisuuden suhteen).

Keskimääräiset \pm SD vakaan tilan farmakokineettiset parametrit (n = 24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC _{ss} (ng·h/ml)
Batsedoksifeeni	6,9 \pm 3,9	2,5 \pm 2,1	71 \pm 34
Estronin kokonaismäärä (korjattu lähtötilanteen pitoisuuden suhteen)	2,6 \pm 0,8	6,5 \pm 1,6	35 \pm 12

Imeytyminen

Konjugoituneet estrogeenit (CE)/batsedoksifeeni-yhdistelmän kerta-annoksen jälkeen batsedoksifeenin imeytymisen t_{max} -aika oli noin 2 tuntia ja estronin kokonaismäärän (korjattu lähtötilanteen pitoisuuden suhteen) imeytymisen t_{max} -aika noin 8,5 tuntia. Kun CE 0,625 mg:n/batsedoksifeeni 20 mg:n kerta-annoksia annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, tämä ei vaikuttanut batsedoksifeenin C_{max} -pitoisuuteen, mutta AUC suureni noin 25 %. Ruoalla oli vähän tai ei ollenkaan vaikutusta konjugoitujen estrogeenien altistukseen.

CE/batsedoksifeeni voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

Pelkän batsedoksifeenin annon jälkeen havaittiin, että plasmapitoisuudet suurenevät lineaarisesti kerta-annoksilla 0,5–120 mg ja toistuvilla annoksilla 1–80 mg. Batsedoksifeenin absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 6 %.

Konjugoidut estrogeenit ovat vesiliukoisia ja imeytyvät hyvin ruoansulatuskanavasta vapauduttuaan lääkevalmisteesta. Estrogeenin annos-pitoisuussuhdetta arvioitiin kahdessa CE-tutkimuksessa. Sekä AUC- että C_{max} -arvojen havaittiin kasvavan suhteessa annokseen annosalueella 0,3–0,625 mg CE:tä ekviliinin kokonaismäärän (konjugoitu plus konjugoitumaton), estronin kokonaismäärän (korjattu lähtötilanteen pitoisuuden suhteen) ja konjugoimattoman estronin (korjattuna lähtötilanteen pitoisuudella) suhteen.

Jakautuminen

Konjugoituneiden estrogeenien (CE) ja batsedoksifeenin jakautumista ei ole tutkittu CE/batsodoksifeeni-yhdistelmän annon jälkeen.

Kun pelkkää batsodoksifeeniä annetaan 3 mg:n annos laskimoon, jakautumistilavuus on $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Batsedoksifeeni sitoutuu suuressa määrin (98–99 %) plasman proteiineihin *in vitro*, mutta se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG).

Eksogeenisten estrogeenien jakautuminen on samanlaista kuin endogeenisten estrogeenien. Estrogeenit jakautuvat laajasti elimistössä ja niitä todetaan yleensä suurempina pitoisuuksina sukupuolihormonin kohde-elimistä. Estrogeenit ovat verenkierrossa suurimmaksi osaksi sitoutuneena SHBG:hen ja albumiiniin.

Biotransformaatio

Konjugoituneiden estrogeenien (CE) ja batsedoksifeenin metaboliaa ei ole tutkittu CE/batsodoksifeeni-yhdistelmän annon jälkeen.

Eksogeeniset estrogeenit metaboloituvat samalla tavalla kuin endogeeniset estrogeenit. Verenkierrossa olevat estrogeenit ovat dynaamisessa tasapainossa metabolisten välikonversioiden suhteen. 17β -estradioli muuntuu reversiibelisti estroniksi ja molemmat voivat muuntua estrioliksi, joka on pääasiallinen virtsaan erittyvä metaboliitti. Postmenopausaalisilla naisilla merkittävä osuus verenkierron estrogeeneistä on sulfaattikonjugaatteina, erityisesti estronisulfaattina, joka toimii verenkierrossa varastona aktiivisempien estrogeenien muodostumiselle.

Batsedoksifeenin metabolinen dispositio postmenopausaalisilla naisilla on määritetty radioaktiivisesti merkityn batsedoksifeenin 20 mg:n annoksen oraalisen annon jälkeen. Batsedoksifeeni metaboloituu naisilla laajasti. Glukuronidaatio on tärkein metaboliareitti. Batsedoksifeeni metaboloituu sytokromi P450 välitteisesti vain vähän tai ei lainakaan. Batsedoksifeeni-5-glukuronidi on pääasiallinen metaboliitti verenkierrossa. Tämän glukuronidin pitoisuudet ovat noin 10 kertaa suurempia kuin muuttumattoman batsedoksifeenin pitoisuudet plasmassa.

Eliminaatio

Kun konjugoituneet estrogeenit (CE)/batsedoksifeeni-yhdistelmää annetaan kerta-annoksena, eliminaation puoliintumisaika lähtötilanteen pitoisuuden suhteen korjatulle estronin kokonaismäärälle (kuva konjugoituja estrogeenejä) on noin 17 tuntia. Batsedoksifeenin eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen hoitoviikon kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla.

CE-komponentit, 17β -estradioli, estroni ja estrioli, erittyvät virtsaan glukuronidin ja sulfaattikonjugaattien ohessa.

Laskimoon annetun batsedoksifeenin puhdistuma on $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg. Radioaktiivisesti merkityn batsedoksifeenin tärkein poistumisreitti on uloste ja vähemmän kuin 1 % annoksesta poistuu virtsan mukana.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Konjugoituneet estrogeenit (CE)/batsedoksifeeni-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 75-vuotiailla naisilla. Batsedoksifeenin 20 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 26 tervettä postmenopausaalista naista. Verrattuna 51–64-vuotiaisiin naisiin (n = 8), todettiin 65–74-vuotiailla naisilla (n = 8) keskimäärin 1,5-kertainen AUC:n nousu, ja yli 75-vuotiailla naisilla (n = 8) todettiin 2,6-kertainen AUC:n nousu. Tämä nousu aiheutui todennäköisimmin ikään liittyvistä maksan toiminnan muutoksista.

Munuaisten vajaatoiminta

CE/batsedoksifeeni-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskipainoista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastavista koehenkilöistä saatu tietoa on rajallista (n = 5). Näille tutkittaville annettiin batsedoksifeenin 20 mg:n kerta-annos. Hyvin pieniä (< 1 %) määriä batsedoksifeeniä eliminoituu virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnalla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta batsedoksifeenin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

CE/batsedoksifeeni-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Batsedoksifeenin 20 mg:n kerta-annoksen dispositiota verrattiin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka A [n = 6], B [n = 6] ja C [n = 6]) ja potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 18). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla naisilla todettiin AUC:n keskimäärin 4,3-kertainen suureneminen verrokkeihin nähden. Turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tämän enempää. CE:n/batsedoksifeenin käyttö tälle potilasväestölle on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kehon painoindeksi (BMI)

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 24) BMI:llä näytti olevan vähän vaikutusta systeemiseen konjugoituneille estrogeeneille ja batsedoksifeenille altistumiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus-, mutageenisuus- ja hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty konjugoituneet estrogeenit (CE)/batsedoksifeeni-yhdistelmällä. Seuraavat tiedot perustuvat batsedoksifeenitutkimusten löydöksiin.

Kuuden kuukauden mittaisissa siirtogeenisillä hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin hyvänlaatuisten munasarjan granuloosolotuumorien esiintymisen lisääntyneen naarashiirillä, joille oli annettu 150 tai 500 mg/kg/vrk. Systeeminen altistus (AUC) batsedoksifeenille näissä ryhmissä oli 35- ja 69-kertainen niihin postmenopausaalisiin naisiin nähden, joille annettiin 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan.

Rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin munasarjan hyvänlaatuisten granuloosolotuumorien esiintymisen lisääntyminen naarasrotilla, joiden ruoan mukana saamat pitoisuudet olivat 0,03 ja 0,1 %. Batsedoksifeenin systeeminen altistus (AUC) näissä ryhmissä oli 2,6- ja 6,6-kertainen niihin postmenopausaalisiin naisiin nähden, joille oli annettu 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan.

Havaittu hyvänlaatuisten granuloosolutuumorien esiintyminen batsedoksifeeniä saaneella naarashiireillä ja -rotalla on selektiivisten estrogeenireseptorien modulaattorien (SERM) luokkavaikutus. Se liittyy batsedoksifeenin farmakologiaan jyrksijöillä, kun niille annetaan batsedoksifeeniä lisääntymisiässä, jolloin niillä on toimivat, hormonaaliseen stimulaatioon reagoivat munasarjat.

Batsedoksifeeni aiheutti kortikomedullaarista nefrokalsinoosia ja voimisti spontaania kroonista progressiivista nefropatiaa urosrotilla. Virtsan parametreissa oli patologisia muutoksia. Pitkäaikaistutkimuksissa havaittiin munuaiskasvaimia (adenoomia ja karsinomia) kaikissa tutkituissa annosryhmissä, todennäköisesti edellä mainittujen kroonisten munuaisvaurioiden vuoksi. Krooninen progressiivinen nefropatia ja kortikomedullaarinen nefrokalsinoosi ovat hyvin todennäköisesti ainoastaan rotalla esiintyviä lajispesifisiä muutoksia, joten löydöksillä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle. Kaksivuotisessa karsinogeenitutkimuksessa, jossa batsedoksifeeniä annettiin rotalle suun kautta ravinnon mukana (annostukset 0 %, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % tai 0,1 %), altistussuhde urosrotilla oli noin 0,05–4-kertainen ja naarasrotilla 0,26–6,61-kertainen. Lisäksi kehon pinta-alan mukaan laskettu altistus (mg/m²) oli urosrotilla noin 0,6–22-kertainen ja naarasrotilla 1,0–29-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä annettaviin 20 mg:n annoksiin.

Munuaissolukarsinomia havaittiin 18 kuukauden pituisessa luustoon kohdistuvaa tehoa koskevassa tutkimuksessa iäkkäillä makakeilla (*Cynomolgus fascicularis*), joilta oli poistettu munasarjat. Näiden kasvainten katsotaan olevan muilla kädellisillä kuin ihmisellä tunnetusti esiintyviä spontaaneja munuaiskarsinomia, eikä niillä todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle. Kun batsedoksifeeniä annettiin suun kautta apinoille annokset 0, 0,2, 0,5, 1, 5 tai 25 mg/kg/vrk, se tuotti altistussuhteiksi 0,05–16,3-kertaiset ja annossuhteet pinta-alan perusteella (mg/m²) noin 0,2–24-kertaiset verrattuna 20 mg:n kliiniseen annokseen.

Batsedoksifeeni ei ollut genotoksinen tai mutageeninen tehdyissä mutaatiotesteissä, mukaan lukien bakteerien mutaatiotestissä *in vitro*, nisäkässolun mutaatiotestissä *in vitro* (hiiren lymfoomasolulinjassa L5178Y (TK±)), kiinanhamsterin munasarjan (CHO) solujen kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro*, sekä hiiren mikrotumatestissä *in vivo*.

CE/batsedoksifeeni -yhdistelmällä ei ole tehty lisääntymistoksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat batsedoksifeenillä tehtyjen tutkimusten löydöksiin.

Kaniineilla batsedoksifeenillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin keskenmenoja sekä sikiön sydämen (kammioväliseinän aukko) ja luuston (luutumisen viivästyminen, epämuodostuneet tai väärin suuntautuneet luut, pääasiassa selkärangan ja pääkallon luut) epämuodostumien lisääntymistä, kun emolle oli annettu toksisia annoksia $\geq 0,5$ mg/kg/vrk (1,5 kertaa ihmisen altistumistaso). Rotalle annetut emolle toksiset batsedoksifeeniannokset ≥ 1 mg/kg/vrk ($\geq 0,4$ kertaa ihmisen altistumistaso kehon pinta-alaan perustuen) vähensivät elävien sikiöiden lukumäärää ja/tai laskivat sikiön kehon painoa. Sikiön kehityksessä ei havaittu epämuodostumia.

Naarasrotille annettiin päivittäin 0,3–30 mg/kg (0,15–14,6 kertaa ihmisen altistumistaso kehon pinta-alaan perustuen, mg/m² [20 mg/kg annos ihmisille on 12,3 mg/m²]) ennen kuin naaraat parittelivat hoitoa saamattomien urosten kanssa ja parittelun aikana. Kaikissa batsedoksifeenillä hoidetuissa naarasryhmissä esiintyi haitallisia vaikutuksia kiimakiertoihin ja hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konjugoidun estrogeenitabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Jauhemainen selluloosa

Hypromelloosi 2208 (100 000 mPa•s)
Magnesiumstearaatti
Kalsiumfosfaatti

Inertti täyteaineesta tehty päällyste

Sakkarooosi
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Hypromelloosi 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromelloosi 2910 (15 mPa•s)
Makrogoli 400

Aktiivista ainetta batsedoksifeeniä sisältävä päällyste

Sakkarooosi
Hypromelloosi 2910 (3 mPa•s)
Sakkarooosimonopalmiitti
Askorbiinihappo

Värillinen päällyste

Hypromelloosi 2910 (6 mPa•s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)

Kirkas päällyste

Hydroksietyyliiselluloosa
Povidoni (E1201)
Polydeksstroosi (E1200)
Nestemäinen maltitoli
Poloksameeri 188

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Isopropyylialkoholi
Propeeniglykoli (E1520)
Hypromelloosi 2910 (6 mPa•s)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Läpypainopakkauksen suojaussin avaamisen jälkeen tabletit on käytettävä 60 päivän sisällä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

UPVC-/monoklorotrifluoroetyleeniläpipainopakkaukset, joissa on 28 säädellysti vapauttavaa tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/960/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimitaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

konjugoidut estrogeenit / batsedoksifeeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 0,45 mg konjugoituja estrogeenejä ja batsedoksifeeniasetaattia vastaten 20 mg batsedoksifeeniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia, sakkaroosia, polydekstroosia ja nestemäistä maltitolia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 säädellysti vapauttavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkauksen suojaussin avaamisen jälkeen käytettävä 60 päivän sisällä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/960/001 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

konjugoidut estrogeenit / batsedoksifeeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 0,45 mg konjugoituja estrogeenejä ja batsedoksifeeniasetaattia vastaten 20 mg batsedoksifeeniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia, sakkaroosia, polydeksroosia ja nestemäistä maltitolia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 säädellysti vapauttavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkauksen suojausseinän avaamisen jälkeen käytettävä 60 päivän sisällä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/960/001 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit
konjugoidut estrogeenit / batsedoksifeeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

konjugoidut estrogeenit/batsedoksifeeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DUAVIVE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat DUAVIVE-valmistetta
3. Miten DUAVIVE-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DUAVIVE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DUAVIVE on ja mihin sitä käytetään

DUAVIVE on lääke, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: konjugoituja estrogeenejä ja batsedoksifeeniä. Konjugoidut estrogeenit kuuluvat hormonikorvaushoitolääkkeiden ryhmään. Batsedoksifeeni kuuluu ei-hormonaalisten lääkkeiden, selektiivisten estrogeenireseptorin modulaattorien (SERM), ryhmään.

DUAVIVE-valmistetta käytetään vaihdevuodet ohittaneille naisille, joiden kohtu on tallella ja joiden edellisistä luonnollisista kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta.

DUAVIVE-valmistetta käytetään seuraavaan tarkoitukseen:

Menopausia seuraavien oireiden lievittäminen

Menopausin aikana naisen elimistön tuottama estrogeenimäärä vähenee. Tämä voi aiheuttaa oireita, kuten kasvojen, kaulan ja rintakehän kuumotusta (kuumia aaltoja). DUAVIVE lievittää näitä menopausin jälkeen ilmeneviä oireita. Sinulle määrätään tätä lääkettä vain, jos oireesi haittaavat päivittäistä elämääsi huomattavasti ja jos muuntyyppinen hormonikorvaushoito ei sovi sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat DUAVIVE-valmistetta

Sairaushistoria ja säännölliset tarkastukset

DUAVIVE-valmisteen käyttöön liittyy riskejä, jotka on otettava huomioon päätettäessä hoidon aloittamisesta tai jatkamisesta.

DUAVIVE-hoidosta ei ole kokemusta ennenaikaisesta menopausista (johtuen munasarjojen vajaatoiminnasta tai leikkauksesta) kärsivillä naisilla.

Ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, lääkäri kysyy sinulta omasta sekä perheesi sairaushistoriasta. Lääkäri voi tarvittaessa tehdä lääkärintarkastuksen. Siihen voi sisältyä rintojen tutkimus ja/tai sisätutkimus tarvittaessa tai jos sinulla on jotain erityisiä huolenaiheita. Kerro lääkärille, jos sinulla on jotain terveysongelmia.

Kun olet aloittanut tämän lääkkeen ottamisen, sinun on käytävä lääkärillä tarkastuksissa säännöllisesti (vähintään kerran vuodessa). Keskustele näiden tarkastusten aikana lääkärin kanssa DUAVIVE-hoidon hyödyistä ja sen käytön jatkamisen riskeistä. On suositeltavaa

- käydä säännöllisesti rintarauhasen tutkimuksissa (mammografia) ja papaseulonnoissa, kuten lääkäri suosittelee
- tarkastaa rinnat säännöllisesti muutosten, kuten ihon sisäänvetäytymisen, nännin muutosten tai näkyvien tai tunnustelemalla löytyvien kyhmyjen, varalta.

Älä ota DUAVIVE-valmistetta

- jos olet allerginen konjugoiduille estrogeeneille, batsedoksifeenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on ollut rintasyöpä tai jos sinulla epäillään rintasyöpää
- jos sinulla on tai on ollut estrogeeniherkkä syöpä, kuten kohdun limakalvon (endometriumin) syöpä, tai jos sinulla epäillään sellaista
- jos sinulla on äskettäin ollut selittämätöntä emättimen verenvuotoa
- jos kohdun limakalvosi on paksuuntunut (endometriumin hyperplasia) etkä saa siihen hoitoa
- jos sinulla on tai on ollut verihyytymä laskimossa (tromboosi), kuten sääriässä (syvä laskimotukos), keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai silmissä
- jos sinulla on verenhyytymishäiriö (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos)
- jos sinulla on tai on äskettäin ollut valtimoiden verihyytymien aiheuttama sairaus, kuten sydänkohtaus, aivohalvaus tai rasisintakipu
- jos sinulla on tai on joskus ollut maksasairaus ja maksasi toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- jos olet raskaana tai voisit vielä tulla raskaaksi tai imetät
- jos sinulla on harvinainen verisairaus nimeltä porfyria, joka on periytyvä.

Jos et ole varma yllä mainituista asioista, **keskustele lääkärin kanssa** ennen tämän lääkkeen ottamista.

Jos jokin yllä mainituista tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa, kun otat tätä lääkettä, lopeta heti lääkkeen käyttö ja kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut jokin seuraavassa luetelluista ongelmista, koska ne voivat ilmetä uudelleen tai pahentua DUAVIVE-valmisteen käytön aikana. Jos näin tapahtuu, sinun täytyy käydä lääkärillä useammin tarkastuksissa:

- kohdun lihaskasvaimet
- kohdun limakalvon kasvu kohdun ulkopuolella (endometrioosi) tai aiempi kohdun limakalvon liikakasvu (endometriumin hyperplasia)
- suurentunut veritulppien kehittymisen riski (ks. kohta ”Laskimoveritulpat”)
- suurentunut estrogeenille herkän syövän riski (kuten äidillä, sisarella tai isoäidillä todettu rintasyöpä)
- korkea verenpaine
- maksasairaus, kuten hyvänlaatuinen maksakasvain
- diabetes
- sappikivet
- migreeni tai vaikea päänsärky
- harvinainen immuunijärjestelmän sairaus, joka vaikuttaa moniin elimiin (systeminen lupus erythematosus, SLE)
- kouristuskohtaukset (epilepsia)
- astma

- korvan tärykalvoon ja kuuloon vaikuttava sairaus (otoskleroosi)
- veren suuri rasvapitoisuus (triglyseridit)
- nesteen kertyminen sydän- tai munuaisvaivojen takia

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Lopeta DUAVIVE-valmisteen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin,

jos huomaat jotakin seuraavista:

- Sinulla on jokin kohdassa ”Älä ota DUAVIVE-valmistetta” mainituista tiloista.
- Ihosi tai silmänvalkuaisesi ovat kellertävät (keltaisuus). Nämä voivat olla maksasairauden merkkejä.
- Verenpaineesi nousee huomattavasti (oireita voivat olla päänsärky, väsymys, heitehuimaus).
- Migreeniä muistuttavia päänsärkyjä ilmenee ensimmäistä kertaa.
- Tulet raskaaksi.
- Havaitset merkkejä laskimoveritulpasta, kuten kivuliasta turvotusta tai säärtien punoitusta, äkillistä rintakipua tai hengitysvaikeuksia. Lisätietoja on kohdassa ”Laskimoveritulpat”.

DUAVIVE ja syöpä

Kohdun limakalvon liiallinen paksuneminen (endometriumin hyperplasia) ja kohdun limakalvon syöpä (endometriumin syöpä)

Valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, konjugoituja estrogeeneja ja batsedoksifeeniä, ja sillä hoidetaan naisia, joilla on kohtu tallella.

Käyttäessäsi DUAVIVE-valmistetta älä ota lisäestrogeeniä, koska se voi suurentaa kohdun limakalvon paksuuntumisen vaaraa.

Jos sinulla on odottamatonta emättimen verenvuotoa, **sinun täytyy ottaa yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.**

Rintasyöpä

Pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon on todettu mahdollisesti lisäävän rintasyövän riskiä. Riskin lisäys riippuu hormonikorvaushoidon kestoista. Riskin lisäys on havaittavissa muutaman vuoden käytön jälkeen. Sairastumisriski palaa kuitenkin normaalille tasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Naisilla, jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, on todettu vain vähäisesti tai ei ollenkaan lisääntynyt rintasyövän riski.

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta rintasyöpäriskiin ei tunneta.

Tarkasta rintasi säännöllisesti. Mene mahdollisimman pian lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista muutoksista:

- ihon painumista kuopalle
- muutoksia nännissä
- näkyviä tai tuntuja kyhmyjä.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on harvinainen – huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on yhdistetty hieman suurentunut munasarjasyövän riski.

Munasarjasyövän riski vaihtelee iän mukaan. Munasarjasyöpä esimerkiksi diagnosoidaan 5 vuoden ajanjaksolla 50–54-vuotiaista naisista, jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa, keskimäärin

2 naisella 2 000:sta. Naisilla, jotka ovat saaneet hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, todetaan noin 3 tapausta 2 000:a käyttäjää kohden (eli noin yksi lisätapaus). Jos tämä huolestuttaa sinua, keskustele lääkärin kanssa asiasta.

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta munasarjasyövän riskiin ei tunneta.

DUAVIVE ja vaikutukset sydämeen tai verenkiertojärjestelmään

Laskimoveritulpat

DUAVIVE voi suurentaa laskimoveritulppien vaaraa.

Pelkkä estrogeeni- tai batesdoksifeenihoito yksinään suurentaa laskimoiden veritulppien vaaraa (mitä kutsutaan myös syväksi laskimotukokseksi) erityisesti ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Laskimoveritulpat voivat olla vakavia, ja jos tulppea kulkeutuu keuhkoihin, se voi aiheuttaa rintakipua, hengitysvaikeuksia, pyörtymisen tai jopa kuoleman.

Saat veritulpan laskimoon todennäköisemmin mitä vanhempi olet ja varsinkin, jos jokin seuraavista koskee sinua. Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- Olet pitkiä aikoja liikkumatta suuren leikkauksen, loukkaantumisen tai sairauden vuoksi (ks. myös kohta 3 ”Jos sinulle tehdään leikkaus”).
- Olet vakavasti ylipainoinen (BMI > 30 kg/m²).
- Sinulla on verenhiutelmien ongelmia, jota on hoidettava pitkäkestoisesti veritulppien estolääkityksellä.
- Lähisukulaisellasi on joskus ollut veritulppa jalassa, keuhkoissa tai muissa elimissä.
- Sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- Sinulla on syöpä.

Jos jokin näistä koskee sinua, keskustele lääkärin kanssa tämän lääkkeen käytöstä.

Sydänsairaus (sydänkohtaus)

Näyttöä ei ole olemassa hormonikorvaushoidon sydänkohtauksia estävästä vaikutuksesta.

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa suurentunutta sepelvaltimotaudin vaaraa ei todettu pelkkää estrogeeniä sisältävää hoitoa saaneilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Aivohalvaus

Aivohalvauksen riski on hormonikorvaushoidon käyttäjillä noin 1,5-kertainen verrattuna korvaushoitoa käyttämättömiin. Hormonikorvaushoitoon liittyvät aivohalvaustapaukset lisääntyvät iän myötä.

50–59-vuotiailla naisilla, jotka eivät ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa, aivohalvausta odotetaan esiintyvän yli 5 vuoden ajanjaksolla keskimäärin 8 naisella 1000:sta. 50–59-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa yli 5 vuotta, on odotettavissa 11 tapausta 1000 käyttäjää kohden (eli 3 lisätapausta).

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta aivohalvausriskiin ei tunneta.

Muita tekijöitä, jotka voivat suurentaa aivohalvauksen riskiä, ovat:

- ikääntyminen
- korkea verenpaine
- tupakointi
- liika alkoholinkäyttö
- epäsäännöllinen sydämen syke.

Jos olet huolissasi jostakin näistä, keskustele lääkärin kanssa tämän lääkkeen käytöstä.

Muut sairaudet

Jos sinulla on jokin seuraavista sairauksista, lääkäri haluaa mahdollisesti seurata tilaasi tarkemmin:

- munuaisvaivat
- aiempi veren suuri rasvapitoisuus (triglyseridit)
- maksavaivat
- astma
- kouristuskohtaukset (epilepsia)
- migreeni
- harvinainen immuunijärjestelmän sairaus, joka vaikuttaa moniin elimiin (systeminen lupus erythematosus, SLE)
- nesteen kertyminen elimistöön.

Estrogeenihoito ei estä muistin heikkenemistä. Muistin heikkenemisen riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana, on jonkin verran näyttöä. Lisätietoja asiasta saat lääkäriltä.

Muut lääkevalmisteet ja DUAVIVE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös reseptivapaita lääkkeitä, rohdosvalmisteita ja muita luontaistuotteita.

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa DUAVIVE-valmisteen vaikutuksiin tai DUAVIVE voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotain seuraavista:

- kouristuslääke (käytetään epilepsian hoidossa, esimerkiksi fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini)
- infektio lääke (esimerkiksi rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi, erytromysiini, ketokonatsoli, ritonaviiri, nelfinaviiri, klaritromysiini, itrakonatsoli)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

DUAVIVE juoman kanssa

Älä ota tätä lääkettä greippihedelmän tai -mehun kanssa, koska se voi suurentaa haittavaikutusten vaaraa.

Raskaus ja imetys

Tämä lääke on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneiden naisten käyttöön. Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Älä ota tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

DUAVIVE-valmisteella ei ole tunnettua vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Jos tunnet olosi uneliaaksi tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, vältä ajamista tai koneiden käyttämistä.

Tämän lääkkeen batesdoksifeenikomponentin on ilmoitettu aiheuttavan näköongelmia, kuten näön sumenemista. Jos näin tapahtuu, vältä ajamista tai koneiden käyttämistä, kunnes lääkäri kertoo sen olevan turvallista.

DUAVIVE sisältää laktoosia, sakkaroosia, polydektroosia ja nestemäistä maltitolia

Tämä lääke sisältää laktoosia (monohydraattina), sakkaroosia, glukoosia (polydektroosissa ja nestemäisessä maltitolissa) ja sorbitolia (polydektroosissa) (eräännyttäviä sokereita). Jos lääkäri on kertonut, ettet siedä joitakin sokereita, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen käyttämistä.

3. Miten DUAVIVE-valmistetta otetaan

Lääkäri pyrkii määräämään sinulle pienimmän mahdollisen annoksen, jolla oireesi saadaan hoidettua, mahdollisimman lyhyeksi aikaa. Keskustele lääkärin kanssa, jos annos on mielestäsi liian suuri tai liian pieni.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Jatka tämän lääkkeen ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Jotta tämä lääke tehoaisi, se on otettava päivittäin ohjeiden mukaisesti.

- Suositeltu annos on yksi tabletti kerran päivässä. Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kera.
- Voit ottaa tabletin koska tahansa päivän aikana ruoan kanssa tai ilman ruokaa. On kuitenkin suositeltavaa ottaa tabletti samaan aikaan joka päivä, koska silloin sen ottaminen on helpompi muistaa.

Jos sinulle tehdään leikkaus

Jos olet menossa leikkaukseen, kerro kirurgille, että käytät DUAVIVE-valmistetta. Sinun täytyy ehkä lopettaa DUAVIVE-valmisteen ottaminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta veritulpan riskin pienentämiseksi (ks. kohta 2 ”Laskimoveritulpat”). Kysy lääkäriltä, milloin voit aloittaa tämän lääkkeen ottamisen uudelleen.

Jos otat enemmän DUAVIVE-valmistetta kuin sinun pitäisi

Soita lääkärille tai apteekkiin.

Jos otat liian monta tablettia, sinulle voi tulla pahoinvointia tai saatat oksentaa. Sinulla voi ilmetä rintojen arkuutta, heitehuimausta, vatsakipua, uneliaisuutta/väsymystä tai lyhyt emätinverenvuotojakso.

Jos unohdat ottaa DUAVIVE-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti, kun muistat. Jos kuitenkin on lähes seuraavan tabletin ottamisaika, jätä unohtamasi tabletti väliin ja ota vain seuraava tabletti aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat DUAVIVE-valmisteen oton

Jos päätät lopettaa tämän lääkkeen ottamisen ennen määrätyn hoitokuurin loppumista, keskustele ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta DUAVIVE-valmisteen ottaminen ja mene välittömästi lääkäriin, jos huomaat jotakin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- jos alat saada migreeniä muistuttavia päänsärkyjä tai muita vaikeita päänsärkyjä.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- jos havaitset merkkejä veritulpasta, kuten kivuliasta turvotusta tai säärtien punoitusta, äkillistä rintakipua tai hengitysvaikeuksia
- jos havaitset merkkejä silmän (verkkokalvon laskimon) verihyytymästä, kuten toispuoleisia näköhäiriöitä, mukaan lukien näön menetystä, silmän kipua ja turvotusta, erityisesti äkillisesti esiintyvää
- vaikea allerginen reaktio – oireita voivat olla äkillinen hengityksen vinkuminen ja rintakehän kipu tai kiristys, silmäluomien, kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, pyörtyminen
- silmien, nenän, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, vaikea heitehuimaus tai pyörtyminen, ihottuma (angioedeeman oireita)
- haimatulehduksen oireet, kuten vaikea ylävatsakipu, joka voi levitä selän puolelle, sekä vatsan turvotus, kuume, pahoinvointi ja oksentelu
- äkillinen vatsakipu ja kirkkaanpunainen veri ulosteessa, mihin saattaa liittyä ripulia, johtuen äkillisestä verenkierron vajauksesta suolistossa (iskeeminen koliitti)
- sydänkohtaus – oireita ovat tavallisesti kipu, mukaan lukien leukaan, kaulaan ja olkavarsiin leviävä rintakipu. Kivun lisäksi voit tuntea olosi hikoilevaksi, hengästyneeksi, väsyneeksi, pahoinvoivaksi ja pyöräyttäväksi.

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- jos verenpaineesi nousee huomattavasti (oireita voivat olla päänsärky, väsymys, heitehuimaus)
- Erythema multiforme: oireita voivat olla ihottuma ja vaaleanpunaiset tai punaiset laikut erityisesti kämmenissä tai jalkapohjissa ja ne voivat muodostaa rakkuloita. Sinulla voi myös olla haavaumia suussa, silmissä tai sukupuolielinten alueella sekä kuumetta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- jos sinulla on muita silmään ja/tai näkökykyyn vaikuttavia tapahtumia (kipinöintiä tai valonvälähdyksiä, näkökentän kapenemista ja silmän tai silmäluomen turpoamista).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- vatsakipu.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- lihaskouristukset (kuten jalkakramppit)
- ummetus
- ripuli
- pahoinvointi
- hiivatulehdus (emättimen hiivatulehdus)
- veren triglyseridipitoisuuden (veren rasva-arvot) suureneminen.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- sappirakkosairaus (esim. sappikivet, sappirakkotulehdus [kolekystiitti])

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu, kun on käytetty joko konjugoituja estrogeenejä ja/tai batedoksifeeniä (tämän lääkkeen vaikuttavia aineita) yksinään, ja niitä voi ilmetä myös tämän lääkkeen yhteydessä:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- kuumat aallot
- lihaskramppit
- näkyvä kasvojen, käsien, säärtien, jalkaterien tai nilkkojen turvotus (ääreisturvotus).

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- rintakipu, rinnan arkuus, turvonneet rinnat
- vuoto näanneistä
- nivelkipu
- hiustenlähtö
- painon muutokset (lasku tai nousu)
- maksaentsyymiarvojen nousu (näkyvä tavanomaisissa maksan toimintakokeissa)
- suun kuivuminen
- uneliaisuus
- nokkosihottuma
- ihottuma
- kutina.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- emätintulehdus
- emättimen vuoto
- kohdunkaulan eroosio, joka näkyy lääkärin tekemässä tutkimuksessa
- veritulppa säären laskimoissa
- veritulppa keuhkoissa
- verihyytymä silmän takaosan laskimossa (verkkokalvon laskimossa), mikä voi johtaa näön menetykseen
- pahoinvointi
- päänsärky
- migreeni
- pyöritys
- mielialan muutokset
- hermostuneisuus
- masennus
- muistinmenetys (dementia)
- muutokset sukupuolisessa halukkuudessa (lisääntynyt tai vähentynyt sukupuolivietti)
- kasvojen tai muun kehon alueen ihon värimuutokset
- karvojen kasvun lisääntyminen
- vaikeudet käyttää piilolaseja.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- lantiokipu
- muutokset rinnan kudoksessa
- oksentelu
- ärtyneisyys
- vaikutus tapaan, jolla verensokeritasoja kontrolloidaan, mukaan lukien suurentuneet verensokeripitoisuudet veressä
- astman paheneminen
- epilepsian paheneminen (kouristuskohtaukset)
- hyvänlaatuisen meningiooman (ei-syöpäkasvain) kasvu aivojen tai selkäytimen kalvoissa.

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- kivuliaat punaiset pahrat iholla
- korean paheneminen (aiempi neurologinen häiriö, johon liittyy kehon tahattomia spasmimaisia liikkeitä)
- maksan hemangiomien, hyvänlaatuisten kasvainten (ei-syöpäkasvainten), suureneminen
- veren alhaiset kalsiumtasot (hypokalsemia); usein matala kalsiumtaso ei aiheuta oireita, mutta kun hypokalsemia on vaikea, tunnet olosi väsyneeksi, huonovointiseksi, masentuneeksi ja kärsit nestehukasta. Tähän voi liittyä luukipua ja vatsakipua. Munuaiskiviä saattaa kehittyä ja ne saattavat aiheuttaa kovaa kipua keskiselän alueella (munuaiskoliikki).

- porfyrian paheneminen (harvinainen verisairaus, joka on periytyvä).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- sydämentykytykset (sykkeen tiedostaminen)
- silmään ja/tai näkökykyyn vaikuttavat tapahtumat: kuivasilmäisyys, silmäkipu, huonontunut näön terävyys, näkökyvyn heikkeneminen, blefarospasmi (epänormaali, tahdosta riippumaton silmäluomien räpyttely tai kouristus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös [suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DUAVIVE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen tabletit on käytettävä 60 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DUAVIVE sisältää

Vaikuttavat aineet ovat konjugoidut estrogeenit ja batsedoksifeeni. Yksi tabletti sisältää 0,45 mg konjugoituja estrogeeneja ja batsedoksifeeniasetaattia vastaten 20 mg batsedoksifeenia.

Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, sakkaroosimonopalmitaatti, polydekstroosi (E1200) ja nestemäinen maltitoli (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, jauhemainen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa, hydroksietyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, askorbiinihappo, hypromelloosi (E464), povidoni (E1201), poloksameeri 188, kalsiumfosfaatti, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), isopropyylialkoholi ja propyleeniglykoli (E1520).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttava tabletti on vaaleanpunainen, soikean muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”0.45/20”.

Tabletit ovat UPVC-/monoklorotrifluoroetyleeniläpipainopakkauksissa, joissa on 28 tablettia.

Мyyнtиlуvаn hаltijа

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

Vаlmistаjа

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +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

Luxembourg / Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Télf.: +34 91 321 06 00

Polska

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

France

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvijā

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

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.