

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duavive 0,45 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 0,45 mg konjugerte østrogener og bazedoksifenacetat tilsvarende 20 mg bazedoksifen.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 96,9 mg sukrose (inkludert 0,7 mg sukrose som sukrosemonopalmitat), 62,9 mg laktose (som monohydrat), 0,2 mg flytende maltitol, 0,0176 mg glukose og 0,0088 mg sorbitol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting.

Rosa, ovalformet tablett med modifisert frisetting, 12 mm lang og merket "0,45/20" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Duavive er indisert for behandlingen av symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner med livmor (med minst 12 måneder siden siste menstruasjon) hvor behandling med progestininneholdende terapi ikke er egnet.

Erfaringene med behandling av kvinner eldre enn 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ved oppstart og videreføring av behandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose brukes i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Anbefalt dose er 0,45 mg konjugerte østrogener og 20 mg bazedoksifen, tatt som en enkel oral tablett, én gang daglig.

Hvis en tablett glemmes, bør den tas så snart pasienten husker det. Deretter skal behandlingen fortsette som før. Hvis mer enn én tablett har blitt glemt, skal bare den siste tabletten tas. Pasienten skal ikke ta det dobbelte av den vanlige dosen som erstatning for glemte tabletter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Konjugerte østrogener / bazedoksifen er ikke undersøkt hos kvinner over 75 år. Basert på tilgjengelige data er dosejustering basert på alder ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det er begrenset erfaring med behandling av kvinner over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Bruk er derfor ikke anbefalt for denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk er kontraindisert for denne populasjonen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke konjugerte østrogener / bazedoksifen i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Konjugerte østrogener / bazedoksifen kan tas når som helst på dagen uten hensyn til måltider (se pkt. 5.2). Tablettene bør svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent, mistenkt eller tidligere brystkreft.
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft).
- Udiagnostisert genital blødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Aktiv eller tidligere venøs tromboemboli (f. eks. dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose).
- Kjente trombofile lidelser (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4).
- Aktiv eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag).
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom så lenge verdiene fra leverfunksjonstester ikke er normalisert.
- Konjugerte østrogener / bazedoksifen skal ikke tas av kvinner som kan bli gravide, eller ammende (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer bør bruk av konjugerte østrogener / bazedoksifen kun startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør en grundig vurdering av risiko og nytte foretas minst årlig, og behandling bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Kvinner som tar konjugerte østrogener / bazedoksifen bør ikke ta progestiner, flere østrogener eller selektive østrogenreseptormodulatorer (SERM-er).

Bruk av Duavive (konjugerte østrogener / bazedoksifen) til behandling av for tidlig overgangsalder har ikke blitt studert.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandling med konjugerte østrogener / bazedoksifen startes eller gjenopptas, bør pasientens og

familiens fullstendige sykehistorie innhentes. Fysisk undersøkelse (inkludert pelvis og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene for bruk. Periodiske kontroller anbefales under behandlingen. Hva slags kontroller som foretas og hvor ofte, tilpasses den enkelte kvinne. Kvinner skal informeres om hva slags endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se "Brystkreft" nedenfor). Undersøkelser, inkludert egnede bildediagnostiseringsverktøy, f.eks. mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis, men tilpasses de kliniske behovene til den enkelte pasienten.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av de følgende tilstandene er til stede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, skal pasienten overvåkes nøye. Det bør tas i betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med konjugerte østrogener / bazedoksifen, spesielt:

- Leiomyom (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske lidelser (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. førstegrads arvelighet for brystkreft
- Hypertensjon
- Leverforstyrrelser (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulære komplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (kraftig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose

Grunner for umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen skal avsluttes hvis det oppstår en kontraindikasjon (f.eks. venøs tromboemboli, slag eller svangerskap) og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Betydelig høyere blodtrykk
- Nylig oppstått migrenelignende hodepine

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogener administreres alene over lengre perioder. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft hos brukere av kun østrogen varierer fra 2 til 12 ganger større sammenlignet med ikke-brukere, avhengig av behandlingens varighet og østrogendose. Etter avsluttet behandling kan risikoen forbli forhøyet i minst 10 år. Kvinner som tar konjugerte østrogener / bazedoksifen, bør ikke ta flere østrogener da det kan øke risikoen for endometriehyperplasi og endometriekarsinom.

Tilsetningen av bazedoksifen i konjugerte østrogener / bazedoksifen reduserer risikoen for endometriehyperplasi, som kan være en forløper for endometriekarsinom.

Gjennombruddsblødninger og sporblødninger kan forekomme under behandlingen. Hvis gjennombruddsblødninger eller sporblødninger oppstår etter en tids behandling, eller fortsetter etter at behandlingen er avsluttet, bør årsaken undersøkes. Undersøkelsene kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft

Samlede bevis viser en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar HRT bestående av kun østrogen, som er avhengig av varigheten av HRT.

"The Women Health Initiative" (WHI)-studien fant ingen økning i risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling bestående av kun østrogen.

Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som kun bruker østrogen, som er vesentlig lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-progestagenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden tilbake til baseline avhenger av varigheten av tidligere bruk av HRT. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

En observasjonsstudie med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 22 måneder viste at risikoen for brystkreft hos brukere av konjugerte østrogener / bazedoksifen kan være i samme område som hos brukere av østrogen-progestin kombinasjonshormonbehandling. Den langsiktige effekten av konjugerte østrogener / bazedoksifen på risikoen for brystkreft er fortsatt ukjent (se pkt. 5.1).

Ovarialkreft

Ovarialkreft forekommer mye sjeldnere enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling (Hormone Replacement Therapy (HRT)) med kun østrogen. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være assosiert med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Effekten av konjugerte østrogener / bazedoksifen på risikoen for ovarialkreft er ukjent.

Venøs tromboemboli (VTE)

I kliniske studier på opptil 2 års varighet hos postmenopausale kvinner med konjugerte østrogener / bazedoksifen har tilfeller av VTE blitt rapportert (se pkt. 4.8). Dersom en VTE-hendelse oppstår eller mistenkes, skal konjugerte østrogener / bazedoksifen seponeres umiddelbart.

SERM-er (inkludert bazedoksifen) og østrogener øker begge risikoen for VTE (se pkt. 4.8).

Hormonbehandling er assosiert med en 1,3–3 ganger høyere risiko for å utvikle VTE. Forekomsten av slike hendelser er mer sannsynlig i løpet av det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente trombofilitilstander har en økt risiko for VTE, og hormonbehandling kan øke denne risikoen. Bruk av konjugerte østrogener / bazedoksifen hos disse pasientene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Generelt kjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høy alder, større kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, fedme ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), svangerskaps-/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE. Som hos alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak overveies for å forebygge VTE etter kirurgiske inngrep. Dersom langvarig immobilisering skal følge elektiv kirurgi, anbefales det en midlertidig seponering av konjugerte østrogener / bazedoksifen 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobilisert. I tillegg bør kvinner som tar

konjugerte østrogen / bazedoksifen rådes til å holde seg i bevegelse med jevne mellomrom under reiser som involverer langvarig immobilisering.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men som har en nær slektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter nøye rådgivning vedrørende dens begrensninger (bare en viss andel av trombofile defekter blir identifisert ved screening). Ved identifisering av en trombofil defekt som segregerer med trombose hos familiemedlemmer, eller dersom defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-, protein S-, eller protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter), er hormonbehandling kontraindisert.

For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling, kreves en nøye vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av hormonbehandling.

Hvis VTE utvikles eller mistenkes etter at behandling er initiert, skal konjugerte østrogen / bazedoksifen seponeres umiddelbart. Kvinner må få beskjed om å kontakte lege umiddelbart dersom de oppdager et symptom på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselige smerter i brystet, dyspné).

Koronararteriesykdom (CAD)

Det fins ingen bevis fra randomiserte kontrollerte studier på beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD. Randomiserte kontrollerte data fant ingen økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling bestående av kun østrogen.

Iskemisk slag

Behandling med kun østrogen er forbundet med en opptil 1,5 gangers økning i risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endrer seg ikke med alder eller i forhold til hvor lang tid det har gått siden menopause. Ettersom baseline-risikoen for slag er sterkt aldersavhengig, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker hormonbehandling, imidlertid øke med alder (se pkt. 4.8).

En observasjonsstudie med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 10–11 måneder viste at risikoen for slag hos brukere av konjugerte østrogen / bazedoksifen vil kunne være i samme område som brukere av østrogen-progestin kombinasjonshormonbehandling. Den langsiktige effekten av konjugerte østrogen / bazedoksifen på risikoen for slag er fortsatt ukjent (se pkt. 5.1).

Dersom et slag forekommer eller mistenkes, skal konjugerte østrogen / bazedoksifen seponeres umiddelbart (se pkt. 4.3).

Andre tilstander

- Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med hjerte- eller nyredysfunksjon bør derfor overvåkes nøye når de behandles med konjugerte østrogen / bazedoksifen.
- Pasienter med terminal nyresvikt bør overvåkes nøye, da det kan forventes et økt nivå av sirkulerende østrogenkomponenter fra konjugerte østrogen / bazedoksifen. Bruk hos denne populasjonen er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye under behandling med østrogen, da det ved østrogenbehandling av denne tilstanden er rapportert om sjeldne tilfeller av forhøyede plasmatriglyseridnivåer som førte til pankreatitt. Konjugerte østrogen / bazedoksifen er ikke undersøkt hos kvinner med baseline-triglyseridnivåer >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). I kliniske studier med opptil 2 års varighet ble konjugerte østrogen / bazedoksifen assosiert med en økning i konsentrasjonen av serumtriglyserider fra baseline på ca. 16 % etter 12 måneder og 20 % etter 24 måneder. Årlig kontroll av triglyseridnivåer i serum bør derfor vurderes.
- Konjugerte østrogen / bazedoksifen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2) eller med tidligere kolestatisk gulsott. Metaboliseringen av østrogen hos kvinner med nedsatt leverfunksjon kan være langsom. Det skal utvises forsiktighet hos kvinner

som ved tidligere østrogenbruk eller graviditet har fått kolestatisk gulsott, og ved tilbakefall skal konjugerte østrogen / bazedoksifen seponeres.

- Hos postmenopausale kvinner som får østrogen er det rapportert om en 2 til 4-gangers økning i risiko for galleblæresykdom som krever kirurgisk inngrep (se pkt. 4.8). Pasienter behandlet med konjugerte østrogen / bazedoksifen må overvåkes nøye for tegn på utvikling av galleblæresykdom.
- Østrogen øker nivåer av tyroideabindende globulin (TBG), noe som fører til økt totalnivå av sirkulerende tyroideahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne-kromatografi eller ved radioimmunanalyse) eller T3-nivåer (ved radioimmunanalyse). Opptak av T3-resin reduseres, noe som reflekterer forhøyede TBG-verdier. Konsentrasjonene av fritt T4 og T3 forblir uendret. Andre bindende proteiner kan være forhøyet i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG), og gi økte nivåer av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Konsentrasjoner av frie eller biologisk aktive hormoner forblir uendret. Nivåer av andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen/ reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Østrogenbehandling bedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som starter kontinuerlig behandling bestående av kun østrogen etter fylte 65 år.

Effekten av konjugerte østrogen / bazedoksifen på risikoen for demens er ukjent.

Innhold av hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose, sukrose, glukose (i polydektrose og flytende maltitol) og sorbitol (i polydektrose).

Laktose, sukrose og glukose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel, fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol, som kan påvirke biotilgjengeligheten av andre samtidig administrerte legemidler. Den additive virkningen av alle kilder til sorbitol fra andre samtidig administrerte legemidler og kostholdskilder skal tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Resultater fra en klinisk studie av legemiddelinteraksjoner ('drug-drug interactions') med konjugerte østrogen / bazedoksifen, og fra interaksjonsstudier med konjugerte østrogen eller bazedoksifen monoterapi er oppsummert nedenfor.

Konjugerte østrogen

Studier *in vitro* og *in vivo* har vist at østrogen blir delvis metabolisert av cytokrom P450-enzym, inkludert CYP3A4. I en klinisk studie av legemiddelinteraksjoner ('drug-drug interactions') hadde imidlertid gjentatt administrering av 200 mg itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, minimal effekt på farmakokinetikken til konjugerte østrogen (målt med estron og ekvilin) og bazedoksifen ved samtidig administrering med en enkeltdose konjugerte østrogen 0,45 mg/bazedoksifen 20 mg.

Metabolismen av østrogen kan økes ved samtidig bruk av substanser som induserer legemiddel-metaboliserende enzymer, slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Selv om ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke hemmere, utviser de derimot induserende egenskaper når de brukes samtidig med

steroidhormoner. Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogener. Klinisk sett kan økt metabolisme av østrogener føre til nedsatt effekt og endringer i uterin blødningsprofil.

Effekten av hormonerstatningsterapi (HRT) med østrogener på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogener, har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotrigin-glukuronidering. Dette kan svekke anfallskontroll. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonerstatningsterapi og lamotrigin ikke har blitt undersøkt, forventes det at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til svekket anfallskontroll blant kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Bazedoksifen

Metabolismen av bazedoksifen kan økes ved samtidig bruk av substanser som induserer uridindifosfat-glukoronosyltransferaser (UTG-er), som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin og fenytoin, noe som potensielt kan føre til reduserte systemiske konsentrasjoner av bazedoksifen. En reduksjon i eksponering for bazedoksifen kan være assosiert med en økt risiko for endometriehyperplasi (se pkt. 4.4).

Bazedoksifen gjennomgår liten eller ingen cytokrom P450 (CYP)-mediert metabolisme. Bazedoksifen verken hemmer eller induserer aktiviteten til de viktigste CYP-isoenzymene, og det er usannsynlig at bazedoksifen vil ha interaksjoner med samtidig administrerte legemidler via CYP-mediert metabolisme.

Det var ingen signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom bazedoksifen og følgende legemidler: ibuprofen, atorvastatin og azitromycin eller et syrenøytraliserende preparat som inneholder aluminium og magnesiumhydroksid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Konjugerte østrogener / bazedoksifen skal kun brukes hos postmenopausale kvinner, og er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3). Det finnes ingen data fra bruk av konjugerte østrogener / bazedoksifen hos gravide kvinner. Dersom graviditet oppstår i løpet av behandlingen med konjugerte østrogener / bazedoksifen, skal preparatet seponeres umiddelbart.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene som er relevante for utilsiktet føtal eksponering for østrogen, indikerer så langt ingen teratogene eller føtotoxiske effekter.

I studier utført på kaniner har bazedoksifen alene vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Bruk av konjugerte østrogener / bazedoksifen under amming er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent hvorvidt bazedoksifen skilles ut i morsmelk. Sporbare mengder av østrogener har blitt påvist i melk fra mødre som fikk konjugerte østrogener. Administrasjon av østrogen til ammende mødre har vist seg å redusere mengden og kvaliteten på melken.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på dyr for å evaluere effekter på reproduksjon med konjugerte østrogener / bazedoksifen -kombinasjonen.

Studier med bazedoksifen på rotter har vist skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Konjugerte østrogen / bazedoksifen har en liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

I kliniske studier med bazedoksifen som monoterapi ble somnolens rapportert som en bivirkning, og pasienter bør informeres om den mulige effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hos pasienter som får bazedoksifen som monoterapi, har det etter markedsføring blitt rapportert synspåvirkning som synsskarphetsforstyrrelse eller tåkesyn. Dersom slike symptomer inntreffer, skal pasienten unngå kjøring og bruk av maskiner som krever nøyaktig synsoppfattelse til symptomene har opphørt, eller til vedkommende har fått beskjed av legen at det er trygt å gjøre dette.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte bivirkningen er magesmerter, og forekommer hos mer enn 10 % av pasientene i kliniske studier.

Alvorlige venøse tromboemboliske hendelser kan forekomme sjelden (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor listes bivirkningene observert med konjugerte østrogen / bazedoksifen (n = 3168) i placebokontrollerte kliniske studier. Bivirkninger ble kategorisert som svært vanlige (≥ 10), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Frekvens av bivirkninger			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vulvovaginal candida		
Karsykdommer				Venøse tromboemboliske hendelser (inkludert lungeemboli, retinal venetrombose, dyp venetrombose og tromboflebitt)
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter	Obstipasjon, diaré, kvalme		
Sykdommer i lever og galleveier			Kolecystitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Undersøkelser		Økt triglyseridnivå i blodet		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Brystkreft risiko

Brystkreft risiko forbundet med bruk av østrogen alene, er presentert i flere studier. Den økte risikoen for pasienter som får behandling med østrogen alene, er lavere enn det man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater. Risikonivået avhenger av bruksvarighet (se pkt. 4.4). Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

"Østrogen alene"-armen (ET) av den amerikanske WHI-studien – tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersområde (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 ET-brukere over 5 år (95 % KI)
konjugert østrogen alene			
50–79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

* WHI-studie hos kvinner uten uterus, som ikke viste noen økning i brystkreft risiko

Største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år (95 % KI)
Østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7

* Hentet fra baseline-insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-års periode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere etter 10 år
Oestrogen only			
50	26,6	1,3	7,1

* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

Risiko for endometriekreft

Postmenopausale kvinner med livmor

Risikoen for endometriekreft er ca. 5 av hver 1000. kvinne med livmor, som ikke bruker HRT.

Hos kvinner med livmor er bruk av HRT med østrogen alene ikke anbefalt fordi det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4). Avhengig av behandlingsvarigheten av østrogen alene og av østrogendosen, varierte økningen i risiko for endometriekreft i epidemiologiske studier fra 5 til 55 ekstra tilfeller diagnostisert hos hver 1000. kvinne i alderen 50 til 65 år.

Konjugerte østrogen / bazedoksifen inneholder bazedoksifen, som reduserer risikoen for endometriehyperplasi som kan oppstå ved bruk av østrogen alene (se pkt. 4.4). Endometriehyperplasi kan være en forløper for endometriekreft.

Ovarialkreft

Bruk av HRT med østrogen alene har blitt forbundet med en noe økt risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenlignet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). For kvinner i alderen 50-54 år resulterte 5 års bruk av HRT i ett ekstra tilfelle per 2000 brukere.

For kvinner i alderen 50-54 år, som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboemboli

I osteoporosebehandlingsstudien med bazedoksifen (gjennomsnittsalder = 66,5 år) var VTE-raten per 1000 kvinneår over den 3-årige studieperioden henholdsvis 2,86 i bazedoksifengruppen (20 mg) og 1,76 i placebogruppen. Over den 5-årige studieperioden var den henholdsvis 2,34 i bazedoksifengruppen (20 mg) og 1,56 i placebogruppen. Etter 7 år var VTE-raten per 1000 kvinneår henholdsvis 2,06 i bazedoksifengruppen (20 mg) og 1,36 i placebogruppen.

Østrogen er kjent for å øke risikoen for VTE (se pkt. 4.4). Forekomsten av slike reaksjoner er mer sannsynlig i løpet av det første året av behandlingen. Dataene fra den største randomiserte studien er sammenfattet nedenfor:

WHI-studiene, "østrogen alene"-armen – tilleggssisiko for VTE over 5 års bruk

Aldersområde (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 ET-brukere
Oralt østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* studie hos kvinner uten livmor

Risiko for iskemisk slag

Behandling med østrogen alene er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Denne relative risikoen er ikke avhengig av alder eller av bruksvarighet, men siden baseline-risikoen er sterkt aldersavhengig, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker østrogenbehandling øke med alder (se pkt. 4.4). Tilleggssrisikoen for iskemisk slag over fem års bruk ble vurdert i den største randomiserte studien hos kvinner uten livmor (WHI) i aldersgruppen 50-59 år.

WHI-studier kombinert – tilleggssisiko for iskemisk slag* over 5 års bruk

Aldersområde (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 HRT-brukere over 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemoragisk slag.

Bivirkninger rapportert med monoterapi med konjugerte østrogen og/eller bazedoksifen

Bivirkningene ble kategorisert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger som har blitt observert med monoterapi med konjugerte østrogener.

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger			
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vaginitt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte neoplasmer (inkludert cyster og polypper)			Vekst-potensering av godartet meningeom; fibrocystisk brystsykdom	Forstørrelse av hepatiske hemangiomer
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet	Angioødem; anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner; urtikaria	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Glukoseintoleranse	Forverring av porfyri; hypokalsemi (hos pasienter med sykdom som kan disponere for alvorlig hypokalsemi)
Psykiatriske lidelser		Demens; depresjon; endret humør; endringer i libido	Irritabilitet	
Nevrologiske sykdommer		Migrene; hodepine; svimmelhet; nervøsitet	Forverring av epilepsi	Forverring av chorea
Øyesykdommer		Intoleranse overfor kontaktlinser		
Hjertesykdommer			Hjerteinfarkt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum			Forverring av astma	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Pankreatitt; iskemisk kolitt; oppkast	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Hirsutisme; utslett; kløe; kloasma		Erythem multiforme; erythema nodosum
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi; kramper i bena			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystmerter, ømhet, forstør-	Endring i cervikal ektropion og sekresjon	Pelvismerter	

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger			
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
	relse, utsondring; leukorré			
Undersøkelser	Vektforandringer (økning eller reduksjon)			Økninger i blodtrykk

Bivirkninger som har blitt observert med monoterapi med bazedoksifen.

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		
Nevrologiske sykdommer		Somnolens		
Øyesykdommer			Retinal venetrombose	Redusert synsskarphet, tåkesyn, fotopsi, synsfeltdefekt, nedsatt syn, tørre øyne, øyelokksødem, blefarospasme, øyesmerter og øyehevelser
Hjertesykdommer				Palpitasjoner
Karsykdommer	Hetetokter		Dyp venetrombose, overflatisk tromboflebitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum			Lungeemboli	
Gastrointestinale sykdommer		Munntørrehet		
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria, utslett, kløe		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper (inkludert kramper i bena)			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifere ødemer			
Undersøkelser		Økte triglyserider i blod, økt alaninaminotransferase; økt aspartataminotransferase		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk motgift. Ved en eventuell overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling startes umiddelbart.

Symptomer på overdosering av østrogenholdige legemidler hos voksne og barn kan være kvalme, oppkast, ømme bryster, svimmelhet, magesmerter og slapphet/tretthet. Bortfallsblødning kan også forekomme hos kvinner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia; østrogen i kombinasjon med andre stoffer. , ATC-kode: G03C C07

Virkningsmekanisme

Konjugerte østrogen / bazedoksifen kombinerer konjugerte østrogen med den selektive østrogenreseptormodulatoren (SERM) bazedoksifen, som er definert som et vevsselektivt østrogenkompleks (TSEC). Virkestoffene i konjugerte østrogen er først og fremst sulfaterne av estron, ekvilinsulfater og 17alfa/beta-østradiol. Disse erstatter tapet av østrogenproduksjon hos menopausale kvinner, og lindrer menopausale symptomer. Ettersom østrogen fremmer vekst av endometriet, øker uhindrede østrogen risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilsetningen av bazedoksifen, som virker som en østrogenreseptorantagonist i livmoren, reduserer i høy grad den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerte kvinner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten til konjugerte østrogen / bazedoksifen ble evaluert hos 4868 postmenopausale kvinner som deltok i fem fase 3-studier. Blant disse ble 1585 kvinner behandlet med 0,45 mg konjugerte østrogen / 20 mg bazedoksifen, og 1241 fikk placebo. Langvarig eksponering for konjugerte østrogen / bazedoksifen i inntil to år ble evaluert: 3322 kvinner ble eksponert for konjugerte østrogen / bazedoksifen i minst ett år, og 1999 kvinner ble eksponert i to år.

Lindring av østrogen mangelsymptomer og blødningsmønstre

Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første ukene av behandlingen. I en 12-ukers studie førte konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg til en signifikant reduksjon i hyppighet og alvorlighetsgrad av hetetokter sammenlignet med placebo i uke 4 og 12.

I én studie ble det rapportert om amenoré hos 97 % av kvinnene som fikk konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg i løpet av måned 10 til 12. I gruppen som fikk konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg rapporterte 7 % av kvinnene om uregelmessig blødning og/eller sporblødning i løpet av de tre første månedene av behandlingen, og 3 % av kvinnene rapporterte om dette i løpet av måned 10 til 12.

I en annen studie ble det rapportert om amenoré hos 96 % av kvinnene som fikk konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg i løpet av måned 10 til 12. I gruppen som fikk konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg rapporterte 8 % av kvinnene om uregelmessig blødning og/eller sporblødninger i løpet av de tre første månedene, og 4 % av kvinnene rapporterte om dette i løpet av måned 10 til 12.

Brysttetthet

Konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg viste tilsvarende endringer i mammografisk brysttetthet sammenlignet med placebo i løpet av 1 år med behandling.

Risiko for brystkreft

I en observasjonsstudie av nye brukere fra fem store amerikanske forsikringsskadedatabaser med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 22 måneder var insidensraten for brystkreft blant brukere av konjugerte østrogen / bazedoksifen på 27,21 per 10 000 personår (95 % KI: 19,91, 34,51) basert på 55 tilfeller. Insidensraten blant brukere av østrogen-progestin kombinasjonshormonbehandling var på 36,33 per 10 000 personår (95 % KI: 30,42, 42,24) basert på 231 tilfeller. Den langsiktige effekten av konjugerte østrogen / bazedoksifen på risikoen for brystkreft er fortsatt ukjent.

Risiko for slag

I en observasjonsstudie av nye brukere fra fem store amerikanske forsikringsskadedatabaser med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 10–11 måneder var insidensraten for slag blant brukere av konjugerte østrogen / bazedoksifen på 14,04 per 10 000 personår (95 % KI: 1,03, 27,05) basert på 15 tilfeller. Insidensraten blant brukere av østrogen-progestin kombinasjonshormonbehandling var på 13,36 per 10 000 personår (95 % KI: 7,11, 19,61) basert på 41 tilfeller. Den langsiktige effekten av konjugerte østrogen / bazedoksifen på risikoen for slag er fortsatt ukjent.

Effekter på benmineraltetthet (BMD)

I en 1-års studie viste konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg en signifikant forskjell fra baseline i lumbal spinal-BMD (+1,52 %) ved måned 12 sammenlignet med placebo. Denne endringen i BMD var tilsvarende den som ble vist med bazedoksifen 20 mg alene (+1,35 %) og mindre enn den som ble sett med konjugerte østrogen 0,45 mg / medroksyprogesteron 1,5 mg (+2,58 %) i den samme studien.

Eldre

Av det totale antallet kvinner i fase 3-kliniske studier som fikk konjugerte østrogen / bazedoksifen 20 mg var 2,4 % (n = 77) i alderen ≥ 65 år. Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom kvinner i alderen > 65 år og yngre kvinner, men større sensitivitet hos enkelte eldre individer kan ikke utelukkes.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med konjugerte østrogen / bazedoksifen i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen i "behandlingen av symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner" (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske studier for konjugerte østrogen / bazedoksifen ble utført hos friske postmenopausale kvinner som var naturlig postmenopausale, eller som hadde gjennomgått bilateral ooforektomi.

De gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne for konjugerte østrogen og bazedoksifen ved steady-state (baseline justert for total østronverdi) etter flere doser av konjugerte østrogen 0,45 mg / bazedoksifen 20 mg er oppsummert nedenfor.

Gjennomsnittlig $\pm$ SD for farmakokinetiske parametre ved steady-state (n = 24)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (t)	AUC _{ss} (ng·t/mL)
Bazedoksifen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Baselinejustert total østronverdi	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Absorpsjon

Etter en enkeltdose med konjugerte østrogen / bazedoksifen, ble bazedoksifen og baselinejustert total østron absorbert med en $t_{\max}$ på henholdsvis ca. 2 timer og 8,5 timer. Når enkeltdoser av konjugerte østrogen 0,625 mg / bazedoksifen 20 mg ble administrert sammen med et fettriikt måltid, var $C_{\max}$ for bazedoksifen upåvirket, men arealet under kurven (Area Under Curve; AUC) økte med ca. 25 %. Mat hadde liten eller ingen virkning på eksponering av konjugerte østrogen.

Konjugerte østrogen / bazedoksifen kan administreres med eller uten mat.

Etter administrering av bazedoksifen alene ble en lineær økning i plasmakonsentrasjoner for enkeltdoser fra 0,5 mg opptil 120 mg, og flere daglige doser fra 1 mg til 80 mg, observert. Den absolutte biotilgjengeligheten av bazedoksifen er omtrent 6 %.

Konjugerte østrogen er løselig i vann og absorberes godt fra mage-tarmkanalen etter frigjøring fra legemiddelformen. Østrogendoseproporsjonaliteten ble undersøkt i to studier med konjugerte østrogen. Doseproporsjonale økninger i både AUC og $C_{\max}$ ble observert ved doseintervallet fra 0,3 mg til 0,625 mg av konjugerte østrogen for total (konjugert pluss ukonjugert) ekvilin, totaløstron justert for baseline, og ukonjugert østron justert for baseline.

Distribusjon

Distribusjonen av konjugerte østrogen og bazedoksifen etter administrering av konjugerte østrogen / bazedoksifen er ikke undersøkt.

Etter intravenøs administrering av en dose på 3 mg av bazedoksifen alene er distribusjonsvolumet $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoksifen er sterkt bundet (98 % – 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*, men binder seg ikke til kjønnsormonbindende globulin (SHBG).

Distribueringen av eksogene østrogen er tilsvarende som for endogene østrogen. Østrogen blir bredt distribuert i kroppen og finnes generelt i høyere konsentrasjoner i kjønnsormonmålorganer. Østrogen sirkulerer i blodet, hovedsakelig bundet til SHBG og albumin.

Biotransformasjon

Den metabolske disposisjonen til konjugerte østrogen og bazedoksifen etter administrering av konjugerte østrogen / bazedoksifen er ikke undersøkt.

Sirkulerende østrogen eksisterer i en dynamisk likevekt av metabolske interkonversjoner. 17β -østradiol omdannes reversibelt til østron, og begge kan bli omdannet til østriol, som er den viktigste urinmetabolitten. Hos postmenopausale kvinner finnes en betydelig andel av de sirkulerende østrogenene som sulfatkonjugater, spesielt østronsulfat, som fungerer som et sirkulerende reservoar for dannelselse av mer aktive østrogen.

Den metabolske disposisjonen til bazedoksifen hos postmenopausale kvinner er blitt bestemt etter oral administrasjon av 20 mg radiomerket bazedoksifen. Bazedoksifen metaboliseres i stor grad hos kvinner. Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien. Lite eller ingen cytokrom P450-mediert metabolisme er påvist. Bazedoksifen-5-glukuronid er den viktigste sirkulerende metabolitten. Konsentrasjonene av dette glukuronidet er ca. 10 ganger høyere enn konsentrasjonene av uendret bazedoksifen i plasma.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose med konjugerte østrogener / bazedoksifen elimineres baselinejustert totaløstron (som representerer konjugerte østrogener) med en halveringstid på ca. 17 timer. Bazedoksifen elimineres med en halveringstid på ca. 30 timer. Konsentrasjoner ved steady-state oppnås innen den andre uken av administrering én gang om dagen.

Konjugerte østrogen-komponenter, 17β -østradiol, østron og østriol utskilles i urinen sammen med glukuronid og sulfatkonjugater.

Bazedoksifen clearance er $0,4 \pm 0,1$ L/time/kg basert på intravenøs administrasjon. Den viktigste utskillelsesveien av radiomerket bazedoksifen er i avføringen, og mindre enn 1 % av dosen utskilles i urin.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikken til konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt evaluert hos kvinner over 75 år.

Farmakokinetikken til en 20 mg enkeltdose av bazedoksifen ble evaluert i en studie hos 26 friske postmenopausale kvinner. I gjennomsnitt, sammenlignet med kvinner i aldersgruppen 51–64 år ($n = 8$), viste kvinner i aldersgruppen 65–74 år ($n = 8$) 1,5 gang økning i AUC, og kvinner > 75 år ($n = 8$), viste 2,6 ganger økning i AUC. Denne økningen skyldes mest sannsynlig aldersrelaterte endringer i leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Begrensede kliniske data ($n = 5$) for monoterapi med bazedoksifen er tilgjengelige for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min). En enkeltdose på 20 mg bazedoksifen ble administrert til disse pasientene. Ubetydelige mengder (< 1 %) bazedoksifen elimineres i urin. Nedsatt nyrefunksjon viste liten eller ingen innflytelse på farmakokinetikken til bazedoksifen.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt evaluert hos kvinner med nedsatt leverfunksjon.

Fordelingen av en enkeltdose bazedoksifen på 20 mg ble sammenlignet hos kvinner med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A [$n = 6$], B [$n = 6$] og C [$n = 6$]) og pasienter med normal leverfunksjon ($n = 18$). I gjennomsnitt viste kvinner med nedsatt leverfunksjon 4,3 ganger økning i AUC sammenlignet med kontroller. Sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt ytterligere hos kvinner med nedsatt leverfunksjon. Bruk av konjugerte østrogener / bazedoksifen i denne populasjonen er kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Kroppsmasseindeks (BMI)

I en farmakokinetisk studie ($n = 24$) viste BMI seg å ha liten effekt på systemisk eksponering for konjugerte østrogener og bazedoksifen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på karsinogenitet, mutagenitet og nedsatt fertilitet med konjugerte østrogener / bazedoksifen er ikke utført. Følgende data er basert på funn i studier med bazedoksifen.

I 6-måneders karsinogenitetsstudier hos transgene mus var det en økt forekomst av godartede granulocelleovarietumorer hos hunnmus som fikk 150 eller 500 mg/kg/dag. Systemisk eksponering (AUC) for bazedoksifen i disse gruppene var 35 og 69 ganger større enn hos postmenopausale kvinner som fikk administrert 20 mg/dag i 14 dager.

I en 2-års karsinogenitetsstudie hos rotter ble en økt insidens av godartede granulocelle-ovariatumorer observert hos hunnrotter ved konsentrasjoner i kostholdet på 0,03 % og 0,1 %. Systemisk eksponering (AUC) for bazedoksifen i disse gruppene var 2,6 og 6,6 ganger større enn det som ble observert hos postmenopausale kvinner som fikk 20 mg/dag i 14 dager.

Observasjon av godartede granulocelleovariatumorer hos hunnmus og rotter som fikk bazedoksifen, er en klasseeffekt av SERM-er knyttet til preparatets farmakologi hos gnagere når de behandles i løpet av deres reproduktive liv, når eggstokkene er funksjonelle og responderer på hormonell stimulering.

Bazedoksifen fremkalte nefropatier spesifikke for hannrotter (kortikomedullær nefrokalsinose og forsterket spontan kronisk progressiv nefropati) og assosierte adenomer og karsinomer ved eksponeringsforhold på 0,05 til 4 ganger, og doseforhold, basert på overflateareal (mg/m^2), på ca. 0,6 til 22 ganger den kliniske dosen på 20 mg. Disse funnene anses som rottespesifikke og er antagelig ikke relevante for mennesker. Nyrecellekarsinomer ble observert i en 18-måneders beineffektstudie hos eldre ovariektomerte cynomolgus-aper ved eksponeringsforhold på 0,05 til 16,3 ganger, og doseforhold, basert på overflateareal (mg/m^2), på ca. 0,2 til 24 ganger den kliniske dosen på 20 mg. Disse tumorene er kjent å forekomme hos eldre, ikke-menneskelige primater og ble ansett som spontane hos de eldre apene, og ikke relevant for mennesker.

Bazedoksifen var ikke gentoksisk eller mutagent i en serie av tester, inkludert bakteriell *in vitro*-reversmutasjonstest, *in vitro*-forward mutasjonsanalyse av pattedyrceller ved tymidinkinase-lokus (TK+/-) i L5178Y-muselymfomceller, *in vitro*-test på kromosomavvik i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) og *in vivo*-mikrokjernetest utført på mus.

Studier av reproduksjonstoksisitet og nedsatt fertilitet med konjugerte østrogener / bazedoksifen har ikke blitt utført. Følgende data er basert på funn i studier med bazedoksifen.

I kaninstudier med bazedoksifen var abort og økt forekomst av anomalier i fostrenes hjerter (ventrikkelseptumdefekt) og skjelettsystem (ossifikasjonsforsinkelser, misdannede eller feiljusterte bein, først og fremst i ryggraden og hodeskallen) til stede ved maternalt toksiske doser på $\geq 0,5 \text{ mg/kg/dag}$ (1,5 ganger eksponeringen for mennesker). Behandling av rotter med bazedoksifen ved maternalt toksiske doser på $\geq 1 \text{ mg/kg/dag}$ ($\geq 0,4$ ganger den humane dosen basert på kroppsoverflate) resulterte i redusert antall levende fostre og/eller reduksjon i fostrenes kroppsvekt. Det ble ikke observert noen anomalier i fosterutvikling.

Hunnrotter fikk administrert daglige doser på 0,3 til 30 mg/kg (0,15 til 14,6 ganger den humane dosen basert på kroppsoverflate, mg/m^2 [en 20 mg/kg dose for mennesker er 12,3 mg/m^2]) før og under parring med ubehandlede hanner. Østrogensykluser og fertilitet ble negativt påvirket i alle bazedoksifenbehandlede hunngrupper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne med konjugerte østrogener

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Cellulose, pulverisert
Hypromellose 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
Magnesiumstearat
Kalsiumfosfat

Kjernerdrasjering

Sukrose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromellose 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogol (400)

Aktivt bazedoksifen-drasjering

Sukrose
Hypromellose 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sukrosemonopalmitat
Askorbinsyre

Fargedrasjering

Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (400)
Jernoksid, rødt (E172)

Transparent drasjering

Hydroksyetylcellulose
Povidon (E1201)
Polydekstrose (E1200) (inneholder glukose og sorbitol)
Flytende maltitol
Poloksamer 188

Trykksverte

Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)
Hypromellose 2910 (6 mPa•s)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning må blisterpakningen brukes innen 60 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aclar/PVC-blisterpakninger med 28 tabletter med modifisert frisetting. Hver blisterpakning er forseglet i en blisterpose av aluminiumsfolie med en oksygenabsorberende pose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/960/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2014
Dato for siste fornyelse: 11. november 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duavive 0,45 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting
konjugerte østrogen / bazedoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 0,45 mg konjugerte østrogen og bazedoksifenacetat
tilsvarende 20 mg bazedoksifen

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Laktose, sukrose, polydektrose og flytende maltitol. Se pakningsvedlegget for
ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tabletten skal svelges hel.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter åpning må blisterpakningen brukes innen 60 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Duavive 0,45/20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INTERMEDIÆR EMBALLASJE

BLISTERPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duavive 0,45 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting
konjugerte østrogener / bazedoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 0,45 mg konjugerte østrogener og bazedoksifenacetat
tilsvarende 20 mg bazedoksifen

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Laktose, sukrose, polydektrose og flytende maltitol. Se pakningsvedlegget for
ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tabletten skal svelges hel.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter åpning må blisterpakningen brukes innen 60 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/960/001 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duavive 0,45 mg / 20 mg-tabletter med modifisert frisetting
konjugerte østrogener / bazedoksifen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Duavive 0,45 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting konjugerte østrogener / bazedoksifen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Duavive er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Duavive
3. Hvordan du bruker Duavive
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Duavive
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Duavive er og hva det brukes mot

Duavive er et legemiddel som inneholder to virkestoffer som kalles konjugerte østrogener og bazedoksifen. Konjugerte østrogener er et legemiddel som tilhører en gruppe legemidler som kalles hormonsubstitusjonsbehandling (HRT). Bazedoksifen tilhører en gruppe ikke-hormonelle legemidler som kalles selektive østrogenreseptormodulatorer (SERM-er).

Duavive brukes hos kvinner som har vært gjennom overgangsalderen (postmenopausale kvinner) og som fortsatt har en livmor (uterus) og ikke har hatt naturlig menstruasjon i løpet av de siste 12 månedene.

Duavive brukes til:

Lindring av symptomer som oppstår etter overgangsalder

I løpet av overgangsalderen synker mengden østrogen som en kvinnekropp produserer. Dette kan forårsake symptomer som varmt ansikt, hals og bryst ("hetetokter"). Duavive lindrer disse symptomene etter overgangsalderen. Du vil kun få dette legemidlet forskrevet dersom symptomene i en alvorlig grad hindrer deg i ditt daglige liv og legen din bestemmer at andre typer hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) ikke passer for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Duavive

Sykehistorie og regelmessige kontroller

Bruk av Duavive innebærer risiko, noe som må overveies når du skal avgjøre om du skal begynne å ta det, eller om du vil fortsette å ta det.

Det finnes ingen erfaring i behandling med Duavive hos kvinner med tidlig overgangsalder (på grunn av problemer med eggstokkene eller kirurgisk inngrep).

Før du begynner å bruke dette legemidlet, vil legen din spørre deg om din egen og din families sykehistorie. Legen din kan bestemme seg for å utføre en klinisk undersøkelse. Dette kan inkludere en undersøkelse av brystene og/eller en underlivsundersøkelse dersom det er nødvendig eller hvis du har noen spesielle bekymringer. Fortell legen din dersom du har noen medisinske problemer eller sykdommer.

Når du har begynt å ta dette legemidlet, bør du oppsøke legen din for regelmessige kontroller (minst én gang i året). Under disse kontrollene bør du diskutere nytten og risikoen ved å fortsette med Duavive med legen din. Du rådes til å:

- ta regelmessige mammografiundersøkelser og celleprøver, etter anbefaling av legen din.
- jevnlig kontrollere brystene for eventuelle forandringer som fordypninger i huden, endringer i brystvortene eller kuler som du kan se eller kjenne.

Bruk ikke Duavive

- dersom du er allergisk overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har eller har hatt brystkreft, eller hvis det er mistanke om det.
- dersom du har eller har hatt kreft som er følsom for østrogener, som for eksempel kreft i livmorslimhinnen (endometrium), eller hvis det er mistanke om det.
- dersom du nylig har hatt noen uforklarlige blødninger fra skjeden.
- dersom du har en overdreven fortykkelse av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi) som ikke blir behandlet.
- dersom du har eller har hatt blodpropp i en blodåre (trombose), for eksempel i bena (dyp venetrombose), lungene (lungeemboli) eller øynene (retinal venetrombose).
- dersom du har en blodlevringssykdom (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel).
- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom forårsaket av blodpropp i arteriene, f.eks. et hjerteinfarkt, slag eller angina.
- dersom du har eller tidligere har hatt en leversykdom, og dine leverfunksjonsverdier ikke har gått tilbake til normalt nivå.
- dersom du er gravid eller fortsatt kan bli gravid eller ammer.
- dersom du har en sjelden blodsykdom kalt porfyri, som føres videre innen familien (arvelig).

Hvis du er usikker på noen av punktene ovenfor, **snakk med legen din** før du tar dette legemidlet.

Hvis noen av de ovennevnte tilstandene opptrer for første gang mens du tar denne medisinen, slutt å ta den med én gang og kontakt lege umiddelbart.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din før du bruker dette legemidlet, dersom du noen gang har hatt noen av følgende problemer, da disse tilstandene kan komme tilbake eller bli verre under behandling med Duavive. I så fall bør du oppsøke legen din oftere for kontroller:

- fibromer i livmoren
- vekst av livmorslimhinnevev utenfor livmoren (endometriose) eller tidligere økt vekst av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi)
- økt risiko for å utvikle blodpropp [se "Blodpropper i en blodåre (trombose)"]
- økt risiko for å få en østrogensensitiv krefttype (f.eks. hvis du har en mor, søster eller bestemor som har hatt brystkreft)
- høyt blodtrykk
- en leversykdom, slik som en godartet levertumor
- diabetes
- gallestein
- migrene eller kraftig hodepine
- en sjelden sykdom i immunsystemet som rammer mange organer i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE)

- anfall (epilepsi)
- astma
- en sykdom som påvirker trommehinnen og hørselen (otosklerose)
- høyt fettnivå i blodet ditt (triglyserider)
- væskeansamlinger på grunn av hjerte- eller nyreproblemer

Slutt å ta Duavive og oppsøk lege umiddelbart

dersom du opplever noe av det følgende:

- noen av de tilstandene som er nevnt under "Bruk ikke Duavive".
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott). Dette kan være tegn på en leversykdom.
- en stor økning i blodtrykket (symptomene kan være hodepine, tretthet, svimmelhet).
- migrenelignende hodepine som inntreffer for første gang.
- hvis du blir gravid.
- du merker tegn på blodpropp, slik som smertefulle hevelser og rødhet i bena, plutselige brystmerter, eller pustevansker. Du finner mer informasjon under "Blodpropper i en blodåre (trombose)".

Duavive og kreft

Kraftig fortykkelse av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi) og kreft i livmorslimhinnen (endometriekreft)

Dette legemidlet inneholder konjugerte østrogener og bazedoksifen, og brukes til å behandle kvinner med en uterus (livmor).

Når du tar Duavive må du ikke ta flere østrogener da det kan øke risikoen for endometriehyperplasi.

Hvis du har uventede blødninger fra skjeden, **må du kontakte lege så snart som mulig.**

Brystkreft

Forskning viser at bruk av hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) med kun østrogen øker risikoen for brystkreft. Den økte risikoen avhenger av hvor lenge du bruker HRT. Den ekstra risikoen blir tydelig innen 3 år. Etter avsluttet HRT-behandling vil den økte risikoen minske med tiden, men risikoen kan vedvare i 10 år eller mer hvis du har brukt HRT i mer enn 5 år.

Effekten av Duavive på risikoen for brystkreft kan være i samme område som for hormonsubstitusjonsbehandling med en kombinasjon av østrogen og progestin.

Kontroller brystene dine regelmessig. Oppsøk lege så snart som mulig hvis du legger merke til endringer, f.eks.:

- fordypninger i huden
- endringer i brystvorten
- kuler som du kan se eller kjenne

Eggstokkreft

Eggstokkreft forekommer sjelden, langt mer sjeldent enn brystkreft. Bruk av østrogen alene er forbundet med en noe økt risiko for eggstokkreft.

Risikoen for eggstokkreft varierer med alderen. For eksempel, hos kvinner i alderen 50 til 54 som ikke tar HRT, vil ca. 2 av 2000 kvinner bli diagnostisert med eggstokkreft over en 5-års periode. For kvinner som har tatt hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) i 5 år, vil det være omtrent 3 tilfeller per 2000 brukere (dvs. omtrent 1 ekstra tilfelle). Kontakt lege hvis du er bekymret.

Effekten av Duavive på risikoen for ovarialkreft er ukjent.

Duavive og hjertet eller blodsirkulasjonen

Blodpropper i en blodåre (trombose)

Duavive kan øke risikoen for blodpropp.

Behandling med enten østrogen eller bazedoksifen alene øker begge risikoen for blodpropp i blodårene (også kalt dyp venetrombose eller DVT), spesielt i løpet av det første året av behandlingen med disse legemidlene.

Blodpropper kan være alvorlig, og hvis en av dem forflytter seg til lungene, kan det føre til brystmerter, tungpustethet, kollaps eller død.

Siden sannsynligheten for at du vil få en blodpropp i blodårene øker når du blir eldre, og hvis noe av det følgende gjelder for deg, må du fortelle legen din umiddelbart:

- hvis du ikke er i stand til å gå lenge på grunn av større operasjon, skade eller sykdom (se også avsnitt 3, hvis du trenger operasjon)
- hvis du er alvorlig overvektig (BMI (body mass index) > 30 kg/m²)
- hvis du har et blodleversproblem som krever langtidsbehandling med et legemiddel som brukes til å forebygge blodpropper
- hvis noen av dine nære slektninger noen gang har hatt blodpropp i ben, lunge eller annet organ
- hvis du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- hvis du har kreft

Hvis noen av disse tilstandene gjelder for deg, snakk med legen din før du tar dette legemidlet.

Hjertesykdom (hjerteinfarkt)

Det fins ingen bevis på at HRT vil forebygge hjerteinfarkt. Randomiserte kontrollerte data fant ingen økt risiko for koronararteriesykdom hos hysterektomerte kvinner (kvinner uten livmor) som fikk behandling bestående av kun østrogen.

Slag

Risikoen for å få slag er ca. 1,5 gang høyere hos hormonsubstitusjonsbehandlings brukere (HRT-brukere) enn hos ikke-brukere. Antallet ekstra slagtilfeller på grunn av bruk av HRT vil øke med alderen.

For kvinner i 50-årene som ikke tar hormonsubstitusjonsbehandling (HRT), vil i gjennomsnitt 8 av 1000 få slag over en 5-årsperiode. For kvinner i 50-årene som tar hormonsubstitusjonsbehandling (HRT), vil det være 11 tilfeller per 1000 brukere, over 5 år (dvs. 3 ekstra tilfeller).

Effekten av Duavive på risikoen for slag kan være i samme område som for hormonsubstitusjonsbehandling med en kombinasjon av østrogen og progestin.

Andre ting som kan øke risikoen for slag inkluderer:

- å bli eldre
- høyt blodtrykk
- røyking
- for høyt alkoholinntak
- en uregelmessig hjerterytme

Hvis du skal opereres

Hvis du skal opereres, må du fortelle kirurgen at du tar Duavive. Du må kanskje slutte å ta Duavive ca. 4 til 6 uker før operasjonen for å redusere risikoen for blodpropp (se avsnitt 2, Blodpropper i en blodåre). Spør legen din om når du kan begynne å bruke legemidlet igjen.

Hvis du er i tvil, snakk med legen din før du tar dette legemidlet.

Andre tilstander

Hvis du har noen av de følgende tilstandene, bør legen din overvåke deg:

- nyreproblemer
- et allerede eksisterende høyt fettnivå i blodet ditt (triglyserider)
- leverproblemer
- astma
- anfall (epilepsi)
- migrene
- systemisk lupus erythematosus, (SLE – en sjelden sykdom i immunsystemet som rammer mange organer i kroppen)
- væskeansamlinger

Østrogenbehandling vil ikke forhindre hukommelsestap. Det finnes noe bevis for en høyere risiko for hukommelsestap hos kvinner som begynner å bruke østrogenbehandling etter fylte 65 år. Snakk med legen din for å få råd.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Duavive

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten av Duavive. Dette kan føre til uregelmessig blødning. Dette gjelder følgende legemidler:

- legemidler mot epilepsi (f.eks. fenobarbital, fenytoin og karbamazepin)
- legemidler mot tuberkulose (f.eks. rifampicin, rifabutin)
- legemidler mot HIV-infeksjon (f.eks. nevirapin, efavirenz, ritonavir og nelfinavir)
- urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Duavive kan påvirke hvordan noen andre legemidler virker:

- et legemiddel mot epilepsi (lamotrigin), da dette kan øke hyppigheten av anfall

Graviditet og amming

Dette legemidlet skal kun brukes av kvinner som har vært gjennom overgangsalderen (postmenopausale kvinner). Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid, eller hvis du tror du kan være gravid. Ikke ta dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Duavive har en liten innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Hvis du føler deg døsig etter å ha tatt dette legemidlet, bør du unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

Bazedoksifen-komponenten i dette legemidlet har blitt rapportert å forårsake problemer med synet, slik som tåkesyn. Hvis dette skjer, bør du unngå å kjøre bil eller betjene maskiner inntil legen din forteller deg at det er trygt å gjøre dette.

Duavive inneholder laktose, sukrose, flytende maltitol, glukose og sorbitol

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du bruker dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 0,0088 mg sorbitol i hver tablett.

3. Hvordan du bruker Duavive

Legen din vil ta sikte på å forskrive den laveste dosen for å behandle symptomene under så kort tid som nødvendig. Snakk med legen din hvis du tror denne dosen er for sterk eller ikke sterk nok.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett daglig.
Svelg tablettene hel med et glass vann.

Du kan ta tablettene når som helst på dagen, med eller uten mat. Det anbefales å ta tablettene på samme tidspunkt hver dag, da dette vil bidra til å minne deg på å ta legemidlet.

Du bør fortsette å ta dette legemidlet så lenge legen tilrår det. For at dette legemidlet skal virke må det tas daglig som foreskrevet.

Dersom du tar for mye av Duavive

Kontakt lege eller apotek.

Hvis du tar for mange tabletter, kan du bli kvalm (føle deg uvel) eller kaste opp. Du kan oppleve ømme bryster, svimmelhet, magesmerter, slapphet/tretthet eller oppleve en kort periode med blødning fra skjeden.

Dersom du har glemt å ta Duavive

Hvis du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det. Hvis det nesten er på tide å ta neste tablett, hopper du imidlertid over tablettene du glemte, og tar bare den neste planlagte tablettene. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Duavive

Hvis du bestemmer deg for å slutte å ta dette legemidlet før du fullfører den foreskrevne behandlingen, bør du snakke med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Duavive og oppsøk lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

Mindre vanlige: kan forekomme hos 1 av 100 personer

- Hvis du begynner å få migrenelignende hodepine eller alvorlig hodepine.

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Tegn på blodpropp, slik som smertefulle hevelser og rødhet i bena, plutselige brystmerter eller pustevansker
- Tegn på blodpropp i øyet (retinal vene), slik som ensidig synsforstyrrelse inkludert tap av syn, smerter og hevelser i øyet, spesielt hvis det oppstår plutselig
- En alvorlig allergisk reaksjon – symptomer kan inkludere plutselig tungpustethet og brystmerter eller -tetthet, hevelse av øyelokk, ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, pustevansker, kollaps
- Hevelse i øyne, nese, lepper, munn, tunge eller svelg, pustevansker, kraftig svimmelhet eller besvimelse, hudutslett (symptomer på angioødem)
- Symptomer på pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), som kan omfatte alvorlige smerter i øvre mageregion som kan spre seg til ryggen, ledsaget av hevelse i mageregionen, feber, kvalme og oppkast
- Plutselig oppståtte magesmerter og lyserødt blod i avføringen, med eller uten diaré, som skyldes en plutselig blokkering av en arterie som sørger for blodforsyning til innvollene (iskemisk kolitt)
- Et hjerteinfarkt – symptomene vil vanligvis omfatte smerter, inkludert brystmerter som sprer seg til kjeven, halsen og overarmen. Du kan føle deg svett, andpusten, trøtt, kvalm og svak i tillegg til smerten

Svært sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

- En kraftig økning i blodtrykket (symptomene kan være hodepine, tretthet, svimmelhet).
- Erytema multiforme: symptomene kan omfatte hudutslett med rosa-røde misfarginger, spesielt i håndflaten eller fotsålen der det kan oppstå blemmer. Du kan også ha sår i munnen, øynene eller kjønnsorganene, og ha feber

Ikke kjent: hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Andre bivirkninger som påvirker øyet og/eller synet (lysgnister eller lysglimt, innsnevring av synsfeltet og hevelse i øyet eller øyelokket)

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- Magesmerter (mageknip)

Vanlige: kan forekomme hos 1 av 10 personer

- Muskelkramper (inkludert leggekramper)
- Forstoppelse
- Diaré
- Kvalme
- Trøske (gjærinfeksjon i skjeden)
- Økte triglyseridnivåer (fettstoffer i blodet)

Mindre vanlige: kan forekomme hos 1 av 100 personer

- Galleblæresykdom (f.eks. gallestein, betennelse i galleblæren (kolecystitt))

Følgende bivirkninger har blitt observert når enten konjugerte østrogener og/eller bazedoksifen (de aktive ingrediensene i dette legemidlet) har blitt brukt alene, og kan oppstå også med dette legemidlet:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- Hetetokter
- Muskelkramper
- Synlige hevelser i ansiktet, hendene, bena, føttene eller anklene (perifert ødem)

Vanlige: kan forekomme hos 1 av 10 personer

- Brystsmerter, ømme bryster, hovne bryster
- Utsondring fra brystvortene
- Leddsmerter
- Alopesi (hårtap)
- Vektforandringer (økning eller reduksjon)
- Økte leverenzymnivåer (sett ved rutinemessige leverfunksjonstester)
- Munntørhet
- Slapphet
- Elveblest (urtikaria)
- Utslett
- Kløe

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Betennelse i skjeden
- Utfloed fra skjeden
- Sår på livmorhalsen (oppdaget ved legeundersøkelse)
- Blodpropp i venene i leggen
- Blodpropp i lungene
- Blodpropp i en blodåre på baksiden av øyet (retinal vene) som kan føre til synstap
- Kvalme (en følelse av å være uvel)
- Hodepine
- Migrene
- Svimmelhet
- Humørendringer
- Nervøsitet
- Depresjon
- Hukommelsestap (demens)
- Endringer i din interesse for sex (økt eller redusert kjønnsdrift)
- Misfarging av huden i ansiktet eller på andre deler av kroppen
- Økt hårvekst
- Problemer med å bruke kontaktlinser

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Bekkensmerter
- Endringer i brystvev
- Oppkast
- Irritasjon
- Påvirkning på regulering av blodsukkeret (glukose), blant annet økte glukosenivåer i blodet
- Forverring av astma
- Forverring av epilepsi (anfall)
- Vekst av godartet meningeom, en godartet (ikke-kreftartet) svulst av membraner rundt hjernen eller ryggmargen

Svært sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

- Smertefulle røde nupper på huden
- En forverring av chorea (en eksisterende neurologisk lidelse preget av ufrivillige krampaktige bevegelser av kroppen)
- Forstørret leverhemangiom, en godartet (ikke-kreftartet) svulst i leveren
- Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi). Ofte vil det ikke være noen symptomer som tyder på at kalsiumnivået i blodet er lavt, men når hypokalsemi er alvorlig, kan du føle deg trøtt, generelt uvel, deprimert og bli dehydrert. Det kan også oppstå

skjelettsmerter og magesmerter. Nyrestein kan utvikles og føre til store smerter i midten av ryggregionen (nyrekolikk).

- Forverring av porfyri, en sjelden blodsykdom som føres videre innen familier (arvelig).

Ikke kjent: hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Palpitasjoner (du blir oppmerksom på hjerteslagene dine)
- Tørt øye, øyesmerte, redusert synsskarphet, synssvekkelse, blefarospasme (unormal, ufrivillig blinking eller spasmer i øyelokkene).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Duavive

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning må blisterpakningen brukes innen 60 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Duavive

Virkestoffene er konjugerte østrogen og bazedoksifen. Hver tablett inneholder 0,45 mg konjugerte østrogen og bazedoksifenacetat tilsvarende 20 mg bazedoksifen.

Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, sukrose, sukrosemonopalmitat, polydektrose (E1200, inneholder glukose og sorbitol) og flytende maltitol (se avsnitt 2), mikrokrySTALLinsk cellulose, pulverisert cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose, magnesiumstearat, askorbinsyre, hypromellose (E464), povidon (E1201), poloksamer 188, kalsiumfosfat, titandioksid (E171), makrogol (400), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172) og propylenglykol (E1520).

Hvordan Duavive ser ut og innholdet i pakningen

Duavive 0,45 mg / 20 mg-tabletten med modifisert frisetting er en rosa, ovalformet tablett merket på den ene siden med "0,45/20".

Depottablettene kommer i PVC/Aclar/PVC-blisterpakninger med 28 tabletter. Hver blisterpakning er forseglet i en blisterpose av aluminiumsfolie med en oksygenabsorberende pose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 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
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

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 Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská Republika

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

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>.