

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 0,45 mg konjugerade östrogener och bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 96,9 mg sackaros (inkluderande 0,7 mg sackaros som sackarosmonopalmitat), 62,9 mg laktos (som monohydrat), 0,2 mg maltitol, flytande, 0,0176 mg glukos och 0,0088 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Rosa, oval tablett med modifierad frisättning, 12 mm, märkt med "0.45/20" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

DUAVIVE är avsett för behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor med livmoder (med minst 12 månader sedan den senaste menstruationen) för vilka behandling med preparat som innehåller gestagen inte är lämplig.

Erfarenheten av behandling hos kvinnor äldre än 65 år är begränsad.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vid inledande och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga behandlingstid (se avsnitt 4.4).

Den rekommenderade dosen är 0,45 mg konjugerade östrogener (CE) och 20 mg bazedoxifen (BZA) som tas som en oral tablett en gång per dag.

Om patienten glömmer att ta en tablett ska hon ta den så snart hon kommer ihåg det. Behandlingen ska därefter fortsätta som vanligt. Om mer än en tablett glöms bort, ska endast den allra senaste tabletten tas. Patienten ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

#### Särskilda populationer

##### Äldre

CE/BZA har inte studerats hos kvinnor äldre än 75 år. Grundat på tillgängliga data är ingen åldersbaserad dosjustering nödvändig (se avsnitt 5.2). Erfarenheten av behandling hos kvinnor äldre än 65 år är begränsad.

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av CE/BZA har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Användning för denna population rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för CE/BZA har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning för denna population är kontraindicerad (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av CE/BZA för en pediatrik population.

### Administreringssätt

Oral användning.

CE/BZA kan tas när som helst under dagen, utan hänsyn till måltider (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången bröstcancer.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Pågående eller tidigare venös tromboembolism (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och retinal ventrombos).
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, stroke).
- Akut leversjukdom eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärden inte har normaliserats.
- CE/BZA får inte tas av fertila kvinnor eller kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Porfyri.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Postmenopausala symtom ska endast behandlas med CE/BZA om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång per år. Behandlingen ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Kvinnor som tar CE/BZA ska inte ta gestagener, ytterligare östrogener eller selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM).

DUAVIVE (CE/BZA) har inte studerats för behandling av tidig menopaus.

### Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan behandling med CE/BZA inleds eller återupptas ska en komplett personlig anamnes och familjeanamnes tas. Den fysiska undersökningen (inklusive en gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska vägledas av dessa och av kontraindikationer och försiktighetsåtgärder.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, inklusive bildtagning som t.ex. mammografi, ska göras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassade efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

#### Tillstånd som måste övervakas

Om patienten har eller tidigare har haft något av nedan angivna tillstånd, och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med CE/BZA, särskilt:

- Leiomyom (uterusmyom) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikationer
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (kraftig) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om kontraindikationer (t.ex. venös tromboembolism, stroke, graviditet) eller följande tillstånd uppträder:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant höjning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

#### Endometriehyperplasi och cancer

Kvinnor med en intakt livmoder löper en ökad risk för endometriehyperplasi och cancer när endast östrogen administreras under längre perioder. Den rapporterade ökade risken för endometriecancer hos användare av enbart östrogen är mellan 2- och 12-faldigt högre jämfört med icke-användare, beroende på behandlingens längd och östrogendosen. Efter att behandlingen har avslutats kan risken vara fortsatt ökad i minst 10 år. Kvinnor som tar CE/BZA ska inte ta ytterligare östrogen eftersom det kan öka risken för endometriehyperplasi och endometriecancer.

Tillsatsen av bazedoxifen i CE/BZA minskar risken för endometriehyperplasi som kan vara ett förstadium till endometriecancer.

Genombrottsblödning och stänkeblödning kan förekomma under behandlingen. Om genombrotts- eller stänkeblödning uppträder efter en tids behandling, eller fortsätter efter avslutad behandling, måste orsaken undersökas, eventuellt inkluderande endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

#### Bröstcancer

De övergripande bevisen antyder att det finns en möjlig ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

Women's Health Initiative-studien (WHI) visade inte på någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen.

Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är väsentligen lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8). Överrisken blir uppenbar inom några år av användning men återgår till utgångsläget (baseline) inom några (högst fem) år efter avslutad behandling.

Effekten av CE/BZA på risken för bröstcancer är okänd.

### Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys finns det en lätt förhöjd risk hos kvinnor som tar hormonell substitutionsbehandling (Hormone Replacement Therapy, HRT) med enbart östrogen, som blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Effekten av CE/BZA på risken för äggstockscancer är inte känd.

### Venös tromboembolism (VTE)

I kliniska studier med upp till 2 års varaktighet med CE/BZA i postmenopausala kvinnor har fall av VTE rapporterats (se avsnitt 4.8). Om VTE uppstår eller misstänks ska behandling med CE/BZA omedelbart avbrytas.

SERM (inklusive bazedoxifen) och östrogener ökar var och en för sig risken för VTE (se avsnitt 4.8).

Hormonbehandling är förenad med en 1,3- till 3-faldigt ökad risk för VTE. Risken för VTE är större under det första året av hormonersättningssterapi (HRT) än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med känd trombofili har en ökad risk för VTE och hormonbehandling kan öka denna risk. CE/BZA är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogen, hög ålder, större operationer, längre tids immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/postpartum-period, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE. Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas tillfälligt uppehåll av behandling med CE/BZA 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad. Dessutom bör kvinnor som tar CE/BZA tillrådas att röra sig regelbundet under resor som innebär långvarig immobilisering.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstegradssläkting som haft trombos som ung, kan erbjudas screening efter noggrann information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofila defekter upptäcks vid screening). Hormonbehandling är kontraindicerad om en trombofil defekt, som skiljer sig från trombos hos familjemedlemmar, identifieras eller om defekten är "allvarlig" (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter).

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas vid hormonbehandling av kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen har påbörjats, eller misstänks ha utvecklats, ska behandlingen med CE/BZA omedelbart avbrytas. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärslssjukdom som behandlades med enbart östrogen. Randomiserade kontrollerade data påvisade ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen.

### Ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen är förknippad med en upp till 1,5-faldigt ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken är inte åldersbetingad eller beroende av hur lång tid som gått sedan menopaus. Eftersom baseline för stroke är kraftigt åldersbetingad ökar den övergripande risken för stroke hos kvinnor som använder hormonbehandling med åldern (se avsnitt 4.8).

Effekten av CE/BZA på risken för stroke är okänd.

Om en stroke inträffar eller misstänks ska behandling med CE/BZA omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.3).

### Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention och därför ska patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion övervakas noggrant när de behandlas med CE/BZA.
- Patienter med terminal njursvikt ska noggrant övervakas eftersom man kan förvänta sig en ökad nivå av cirkulerande östrogenkomponenter från CE/BZA. Användning hos denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Kvinnor med existerande hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogenbehandling eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda plasmatriglyceridnivåer med pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling vid detta tillstånd. CE/BZA har inte studerats hos kvinnor där baseline för triglyceridnivåer var >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). I kliniska prövningar med upp till 2 års varaktighet förknippades CE/BZA med en ökning från baseline i koncentrationen av serumtriglycerider med cirka 16 % vid månad 12 och 20 % vid månad 24. Årliga kontroller av triglyceridhalten i serum bör därför övervägas.
- CE/BZA har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2) eller med tidigare genomgången kolestatisk gulsot. Hos kvinnor med nedsatt leverfunktion kan metabolisering av östrogener fungera dåligt. Iaktta försiktighet beträffande kvinnor som tidigare haft kolestatisk gulsot förknippad med tidigare östrogenanvändning eller med graviditet. Vid återfall ska behandlingen med CE/BZA avbrytas.
- En 2- till 4-faldig ökning av risk för sjukdom i gallblåsan som kräver kirurgi hos postmenopausala kvinnor som tar östrogen har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med CE/BZA ska övervakas noggrant för tecken på utveckling av sjukdom i gallblåsan.
- Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex-hormone-binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva

hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Östrogenbehandling förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar med kontinuerlig behandling med enbart östrogen efter 65 års ålder.

Effekten av CE/BZA på risken för demens är okänd.

#### Innehåll av hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos, sackaros, glukos (i polydextros och maltitol, flytande) och sorbitol (i polydextros).

#### Laktos, sackaros och glukos

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist, fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist bör inte ta detta läkemedel.

#### Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol som kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel som administreras samtidigt. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol oavsett källa och födointag av sorbitol ska beaktas.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Resultaten från en klinisk interaktionsstudie som utfördes med CE/BZA och från interaktionsstudier med CE eller bazedoxifen i monoterapi sammanfattas nedan.

#### Konjugerade östrogener

*In vitro* och *in vivo* studier har visat att östrogener är delvis metaboliserade av cytokrom P450-enzym, inklusive CYP3A4. I en klinisk interaktionsstudie hade dock upprepad administrering av 200 mg itraconazol (en stark CYP3A4-hämmare), minimal inverkan på farmakokinetiken för CE (mätt av östron och ekvilin) och bazedoxifen när de administrerades som singeldos; 0,45 mg CE resp. 20 mg BZA.

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer, som t.ex. antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener. Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener leda till en minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

#### Bazedoxifen

Metabolismen av bazedoxifen kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera uridin-difosfat-glukuronosyltransferaser (UGT-enzym), t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin and fenytoin, vilket potentiellt kan leda till minskade systemiska koncentrationer av bazedoxifen. En minskad bazedoxifenexponering kan förknippas med en ökad risk för endometriehyperplasi (se avsnitt 4.4).

Bazedoxifen genomgår lite eller ingen cytokrom P450-medierad (CYP-medierad) metabolism. Bazedoxifen inducerar eller hämmar inte de huvudsakliga CYP-isoenzymernas aktiviteter och interagerar sannolikt inte med samtidigt administrerat läkemedel via CYP-medierad metabolism.

Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner förekom mellan bazedoxifen och följande läkemedel: ibuprofen, atorvastatin och azithromycin eller ett antacidum som innehåller aluminium och magnesiumhydroxid.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

CE/BZA är endast avsett för användning hos postmenopausala kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3). Det finns inga data för användning av CE/BZA hos gravida kvinnor. Om graviditet inträffar under pågående behandling med CE/BZA, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studierna som genomförts hittills och som gäller oavsiktlig fetal exponering för östrogener tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

I studier utförda i kaniner har enbart bazedoxifen visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

##### Amning

CE/BZA är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om bazedoxifen utsöndras i bröstmjolk hos människa. Detekterbara mängder av östrogen har identifierats i mjölken hos mödrar som får CE. Administrering av östrogen till ammande mödrar har visat sig minska kvantiteten och kvaliteten av mjölken.

##### Fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna på reproduktion med CE/BZA-kombinationen.

Studier utförda i råttor med bazedoxifen har visat skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

CE/BZA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I kliniska prövningar med bazedoxifen i monoterapi rapporterades sömnhet som en biverkning och patienter bör informeras om denna möjliga effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Rapporter efter marknadsföring har uppgett att patienter som fått bazedoxifen i monoterapi upplevt visuella symtom såsom nedsatt synskärpa eller dimsyn. Om sådana symtom uppstår bör patienten undvika att framföra fordon eller använda maskiner som kräver korrekt visuell perception tills symtomen försvinner eller tills patienten under medicinsk rådgivning fått höra att dessa aktiviteter är säkra att utföra.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den vanligaste rapporterade biverkningen är buksmärter, vilket förekom i mer än 10 % av patienterna i kliniska prövningar.

Allvarlig venös tromboembolism kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter).



## Tabell över biverkningar

Tabellen nedan anger biverkningarna som observerades med CE/BZA (n=3 168) i placebokontrollerade kliniska prövningar. Biverkningarna kategoriserades som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Vulgovaginal candidiasis		
Blodkärl				Venös tromboembolism (inklusive lungemboli, retinal ventrombos, djup ventrombos och tromboflebit)
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Förstoppning, diarré, illamående		
Lever och gallvägar			Kolecystit	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Undersökningar		Ökade blodtriglycerider		

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Risk för bröstcancer

Risken för bröstcancer förknippad med användning av enbart östrogener representeras av flera studier. Eventuell ökad risk hos användare av enbart östrogen är betydligt lägre än hos användare av kombinationer av östrogen och progestagen. Hur stor risken är beror på användningstiden (se avsnitt 4.4). Resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och största epidemiologiska studien (MWS) redovisas.

#### Amerikanska WHI-studien, enbart östrogen (ET) – utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Riskvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 ET-användare under en 5 årsperiod (95 % CI)
CE (conjugated equine estrogen), enbart östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

\*WHI-studie med kvinnor utan livmoder som inte visade någon ökad risk för bröstcancer

Million women-studien (endast östradiol) – beräknad utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Ytterligare fall per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT under en 5-årsperiod*	Risikkvot <sup>#</sup>	Ytterligare fall per 1 000 ET-användare under en 5 årsperiod (95 % CI)
Enbart östradiol			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\* Tagen från incidenstal i utgångsläget i utvecklade länder

<sup>#</sup>Total risikkvot. Risikkvoten är inte konstant utan ökar med användningstiden.

### Risk för endometrie cancer

#### *Postmenopausal kvinnor med livmoder*

Risken för endometrie cancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor som har en livmoder och som inte använder HRT.

Användning av HRT med enbart östrogen rekommenderas inte för kvinnor med en livmoder eftersom det ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4). Den ökade risken för endometrie cancer i epidemiologiska studier varierade, beroende på hur länge enbart östrogen använts och östrogendosen, mellan 5 och 55 extra diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

CE/BZA innehåller bazedoxifen som minskar risken för endometrie hyperplasi som kan förekomma vid användning av enbart östrogen (se avsnitt 4.4). Endometrie hyperplasi kan vara en föregångare till endometrie cancer.

### Äggstockscancer

Användning av HRT med enbart östrogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen äggstockscancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för äggstockscancer hos kvinnor som i nuläget använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95 - procentigt KI 1,31-1,56). Vad gäller kvinnor i åldern 50 till 54 som har tagit HRT i 5 år, ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Diagnosen äggstockscancer kommer att ställas på omkring 2 kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT av 2 000 under en 5-årsperiod.

### Risk för venös tromboembolism

I bazedoxifenstudien för osteoporosbehandling (genomsnittlig ålder = 66,5 år) var VTE-frekvensen per 1 000 kvinnoår under den 3-åriga studieperioden 2,86 i bazedoxifengruppen (20 mg) och 1,76 i placebogruppen. Under den 5-åriga studieperioden var den 2,34 i bazedoxifengruppen (20 mg) och 1,56 i placebogruppen. Efter 7 år var VTE-frekvensen per 1 000 kvinnoår 2,06 i bazedoxifengruppen (20 mg) och 1,36 i placebogruppen.

Det är känt att östrogener ökar risken för VTE (se avsnitt 4.4). Risken för VTE är större under det första året av behandlingen än senare. Data från den största randomiserade studien sammanfattas nedan:

WHI-studien, enbart östrogen – utökad risk för VTE under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 ET-användare
Enbart östrogen, oralt*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

\*studie på kvinnor utan livmoder

### Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen är förknippad med en upp till 1,5-faldigt ökad relativ risk för ischemisk stroke. Den relativa risken beror inte på kvinnans ålder eller användningstiden, men då den underliggande risken för stroke är kraftigt åldersbetingad ökar den övergripande risken för stroke hos kvinnor som använder östrogenbehandling med åldern (se avsnitt 4.4). Den utökade risken för ischemisk stroke under en användningstid på 5 år har utvärderats i den största randomiserade studien på kvinnor utan en livmoder (WHI) i åldern 50-59 år.

WHI-studien, kombination – utökad risk för ischemisk stroke\* under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot & 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

### Biverkningar som rapporterats för CE och/eller bazedoxifen i monoterapi

Biverkningar kategoriserades som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Biverkningar som har observerats med CE i monoterapi.

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Vaginit		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tillväxt-potentiering av benign meningiom, fibrocystisk bröstsjukdom	Förstoring av hemangiom i levern
Immunsystemet		Överkänslighet	Angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, urtikaria	
Metabolism och nutrition			Glukos-intolerans	Exacerbation av porfyri, hypokalcemi (hos patienter med sjukdom som kan predisponera för allvarlig hypokalcemi)
Psykiska störningar		Demens, depression, humörförändring, libidoförändringar	Irritabilitet	

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän, huvudvärk, yrsel, nervositet	Exacerbation av epilepsi	Exacerbation av chorea
Ögon		Intolerans mot kontaktlinser		
Hjärtat			Hjärtinfarkt	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Exacerbation av astma	
Magtarmkanalen		Illamående	Pankreatit, ischemisk kolit, kräkningar	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Hirsutism, utslag, pruritus, kloasma		Erythema multiforme, erythema nodosum
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, benkramper			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstmärtnor, ömma bröst, förstörade bröst, utsöndring från bröstet, leukorré	Förändringar i cervikal ektropion och sekretion	Bäckensmärta	
Undersökningar	Viktförändring (ökning eller minskning)			Ökning av blodtrycket

Biverkningar som har observerats med bazedoxifen i monoterapi.

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet		
Centrala och perifera nervsystemet		Sömnighet		
Ögon			Retinal ventrombos	Nedsatt synskärpa, dimsyn, fotopsi, synfältsdefekter, nedsatt syn, torra ögon, ögonlocksödem, blefarospasm, ögonsmärta och ögonsvullnad
Hjärtat				Palpitationer
Blodkärl	Vallningar		Djup ventrombos, yttlig tromboflebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli	
Magtarmkanalen		Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, utslag, pruritus		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskel-spasmer (inklusive benkramp)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem			
Undersökningar		Ökning av blodtriglycerider, ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas		

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55

## 4.9 Överdoser

Det finns inget specifikt motgift. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omgående.

Symtom efter överdos av läkemedel som innehåller östrogen kan hos vuxna och barn innefatta illamående, kräkningar, ömma bröst, yrsel, buksmärter och dåsighet/trötthet samt bortfallsblödning hos kvinnor.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, östrogener i kombination med andra medel, ATC-kod: G03CC07

#### Verkningsmekanism

CE/BZA parar samman CE med den selektiva östrogenreceptormodulatorn (SERM) BZA, vilken definieras som ett vävnadsselektivt östrogenkomplex (TSEC). De aktiva substanserna i CE är främst sulfatestrarna östron, ekvilinsulfater och  $17\alpha/\beta$ -estradiol. Dessa ersätter förlusten av östrogenproduktion hos menopausala kvinnor och lindrar de menopausala symtomen. Eftersom östrogen stimulerar tillväxt av endometriet ökar tillförsel av enbart östrogen risken för endometriehyperplasi och cancer. Tillskott av bazedoxifen, som verkar som en östrogenreceptorantagonist i livmodern, minskar kraftigt den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte har genomgått hysterektomi.

#### Information om klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten av CE/BZA utvärderades i 4 868 postmenopausala kvinnor som deltog i 5 fas 3-studier. Av dessa behandlades 1 585 kvinnor med CE 0,45 mg/BZA 20 mg och 1 241 kvinnor fick placebo. Långvarig exponering för CE/BZA i upp till 2 år utvärderades; 3 322 kvinnor exponerades för CE/BZA i minst 1 år och 1 999 kvinnor exponerades i 2 år.

#### Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster

Lindring av de menopausala symtomen åstadkoms under de första veckorna av behandlingen. I en 12-veckorsstudie reducerade CE 0,45 mg/BZA 20 mg signifikant antal och svårighetsgrad av vallningar jämfört med placebo vid vecka 4 och 12.

I en studie rapporterades amenorré hos 97 % av de kvinnor som fick CE 0,45 mg/BZA 20 mg under månad 10 till 12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades i CE 0,45 mg/BZA 20 mg-gruppen från 7 % av kvinnorna under de första 3 månaderna av behandlingen och från 3 % av kvinnorna under månad 10 till 12.

I en annan studie rapporterades amenorré hos 96 % av de kvinnor som fick CE 0,45 mg/BZA 20 mg under månad 10 till 12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades i CE 0,45 mg/BZA 20 mg-gruppen från 8 % av kvinnorna under de första 3 månaderna och från 4 % av kvinnorna under månad 10 till 12.

#### Bröstitäthet

CE 0,45 mg/BZA 20 mg visade liknande förändringar i mammografisk brösttätthet som placebo under 1 års behandling.

### Effekter på benmineraltätheten (BMD)

I en 1 år lång studie visade CE 0,45 mg/BZA 20 mg en signifikant skillnad i BMD i ländryggraden jämfört med baslinjen (+1,52 %) vid månad 12 jämfört med placebo. Denna förändring i BMD var ungefär samma som den som visades med enbart bazedoxifen 20 mg (+1,35 %) och mindre än den som sågs med CE 0,45 mg/medroxioprogesteron 1,5 mg (+2,58 %) i samma studie.

### Äldre

Av det totala antalet kvinnor i kliniska fas 3-studier som fick CE/BZA 20 mg var 2,4 % (n=77) i åldern  $\geq 65$  år. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan kvinnor i åldern  $> 65$  år och yngre kvinnor, men man kan inte utesluta att vissa äldre personer kan ha högre känslighet.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för CE/BZA för alla grupper av den pediatrika populationen för ”behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor” (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetikstudier för CE/BZA utfördes i friska postmenopausala kvinnor som var naturligt postmenopausala eller hade genomgått bilateral ooforektomi.

De genomsnittliga parametrarna för steady-state-farmakokinetik för CE och bazedoxifen (baseline justerad för totalt östron), efter flera doser av CE 0,45 mg/BZA 20 mg, sammanfattas nedan.

### **Medelvärde $\pm$ SD för steady-state-farmakokinetikparametrar (n=24)**

	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	AUC <sub>ss</sub> (ng·h/ml)
Bazedoxifen	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
Baslinjejusterad totalt östron	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

### Absorption

Efter en enkeldos CE/BZA absorberades bazedoxifen och baslinjejusterad totalt östron med  $t_{max}$  på cirka 2 timmar respektive 8,5 timmar. När enkeldoser av CE 0,625 mg/BZA 20 mg gavs med en måltid med högt fetthinnehåll var  $C_{max}$  för bazedoxifen opåverkad medan arean under kurvan (AUC) ökade med cirka 25 %. Mat hade liten eller ingen effekt på exponeringen för CE.

CE/BZA kan administreras med eller utan mat.

Efter administrering av enbart BZA observerades en linjär ökning av plasmakoncentrationer för enkeldoser från 0,5 mg upp till 120 mg och flera dagliga doser från 1 mg till 80 mg. Den absoluta biotillgängligheten för BZA är cirka 6 %.

CE är vattenlösliga och absorberas väl i magtarmkanalen efter att ha frigjorts från läkemedlets formulering. Östrogendosens proportionalitet utvärderades i två studier av CE. Dosproportionella ökningarna i både AUC och  $C_{max}$  observerades över dosintervallet från 0,3 mg till 0,625 mg CE för totalt (konjugerat plus okonjugerat) ekvint, totalt östron justerat för baseline, och okonjugerat östron justerat för baseline.

### Distribution

Distributionen av CE och bazedoxifen efter administrering av CE/BZA har inte studerats.

Efter intravenös administrering av en dos om 3 mg enbart BZA är distributionsvolymen  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. BZA är starkt bundet (98 % - 99 %) till plasmaproteiner *in vitro* men binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG).

Distributionen av exogena östrogener liknar distributionen av endogena östrogener. Östrogener är vitt utspridda i kroppen och hittas generellt i högre koncentrationer i målorganen för könshormoner. Östrogener cirkulerar i blodet, till stor del bundna till SHBG och albumin.

### Metabolism

Den metabola dispositionen av CE och BZA, efter administrering av CE/BZA, har inte studerats.

Cirkulerande östrogener existerar i en dynamisk jämvikt av metabola interkonversioner.  $17\beta$ -östradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till östriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor existerar en avsevärd del av cirkulerande östrogen som sulfatkonjugat, särskilt östronsulfat, vilken tjänar som cirkulerande reserv för bildning av mer aktiva östrogener.

Den metabola dispositionen av bazedoxifen i postmenopausala kvinnor har fastställts efter oral administrering av 20 mg radiomärkt BZA. BZA genomgår omfattande metabolisering hos kvinnor. Glukuronidering är den huvudsakliga metabola vägen. Det finns endast tecken på lite eller ingen cytokrom P450-medierad metabolism. Bazedoxifen-5-glukuronid är den huvudsakliga cirkulerande metaboliten. Koncentrationen av denna glukuronid är cirka 10-faldigt högre än koncentrationen av oförändrad BZA i plasma.

### Eliminering

Efter en enkeldos av CE/BZA elimineras baslinjejusterad totalt östron (som representerar CE) med en halveringstid på cirka 17 timmar. BZA elimineras med en halveringstid på cirka 30 timmar. Steady-state-koncentrationer uppnås i andra veckan vid administrering en gång per dag.

CE-komponenter,  $17\beta$ -östradiol, östron och östriol utsöndras i urinen tillsammans med glukuronid och sulfatkonjugat.

Clearance av BZA är  $0,4 \pm 0,1$  l/h/kg baserad på intravenös administrering. Utsöndring av radiomärkt BZA sker huvudsakligen i feces, mindre än 1 % av dosen elimineras i urin.

### Särskilda populationer

#### Äldre

Farmakokinetiken av CE/BZA har inte utvärderats hos kvinnor äldre än 75 år.

Farmakokinetiken av en enkeldos om 20 mg BZA utvärderades i en studie med 26 friska postmenopausala kvinnor. I genomsnitt visade kvinnor i åldern 65 till 74 år (n=8) en 1,5-faldig ökning av AUC jämfört med kvinnor i åldern 51 till 64 år (n=8). Kvinnor i åldern >75 år (n=8) visade en 2,6-faldig ökning av AUC. Denna ökning kan troligen tillskrivas åldersrelaterade förändringar av leverfunktionen.

#### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av CE/BZA hos patienter med nedsatt njurfunktion har ännu inte fastställts. Begränsade kliniska data (n=5) för bazedoxifen i monoterapi finns tillgängliga för försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Dessa försökspersoner fick en enkeldos om 20 mg BZA. Försumbara (< 1 %) mängder av BZA eliminerades i urinen. Nedsatt njurfunktion visade liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken av bazedoxifen.

#### Nedsatt leverfunktion



Farmakokinetiken av CE/BZA har ännu inte fastställts hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Dispositionen av en enkeldos om 20 mg bazedoxifen jämfördes mellan kvinnor med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class A [n=6], B [n=6] och C [n=6]) och försökspersoner med normal leverfunktion (n=18). I genomsnitt visade kvinnor med nedsatt leverfunktion en 4,3-faldig ökning av AUC jämfört med kontrollgruppen. Säkerhet och effekt hos kvinnor med leverinsufficiens har inte utvärderats ytterligare. Användning av CE/BZA för denna population är kontraindicerad (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

#### Kroppsmasseindex (BMI)

I en farmakokinetisk studie (n = 24) verkade BMI ha liten inverkan på den systemiska exponeringen av CE och BZA.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga studier avseende karcinogenicitet, mutagenicitet och nedsatt fertilitet med CE/BZA har utförts. Följande uppgifter baseras på resultat från studier med bazedoxifen.

I 6-månaders karcinogenicitetsstudier i transgena möss fanns en ökad incidens av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honmöss som gavs 150 eller 500 mg/kg/dygn. Systemisk exponering (AUC) för bazedoxifen i dessa grupper var 35 och 69 gånger den som observerats i postmenopausala kvinnor som administreras 20 mg/dygn under 14 dagar.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie i råttor observerades en ökad incidens av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honråttor vid utfodringskoncentrationerna 0,03 % och 0,1 %. Systemisk exponering (AUC) för bazedoxifen i dessa grupper var 2,6 och 6,6 gånger den som observerats i postmenopausala kvinnor som administreras 20 mg/dygn under 14 dagar.

Observationen av benigna granulosa-cellstumörer i äggstockarna hos honmöss och honråttor som administrerats bazedoxifen är en klasseffekt av SERM relaterad till dess farmakologi hos gnagare som behandlas under sitt fertila liv, när deras äggstockar är verksamma och mottagliga för hormonell stimulering.

Bazedoxifen framkallade rått-specifika nefropatier hos hanråttor (kortikomedullär nefrokalcinosis och ökad spontan kronisk progressiv nefropati) och associerade adenom och karcinom vid exponeringsfrekvenser på 0,05 till 4 gånger respektive dosförhållanden baserade på yta (mg/m<sup>2</sup>) på ungefär 0,6 till 22 gånger den kliniska dosen på 20 mg. Dessa fynd anses vara rått-specifika och förmodligen inte relevanta för människor. Njurcellscancer observerades i en 18 månaders effektstudie på ben bland äldre ooforektomerade cynomolgus-apor vid exponeringsfrekvenser på 0,05 till 16,3 gånger respektive dosförhållanden baserade på yta (mg/m<sup>2</sup>) på cirka 0,2 till 24 gånger den kliniska dosen på 20 mg. Dessa tumörer är kända för att förekomma hos äldre icke-humana primater och betraktades som spontana hos de äldre aporna och inte som relevanta för människor.

BZA befanns inte vara genotoxiskt eller mutagent i en serie tester som omfattade test *in vitro* av bakteriell omvänd mutation, test *in vitro* av framåtmutation av däggdjursceller vid lokus för tymidinkinas (TK<sup>+/-</sup>) i L5178Y-muslymfomceller, test *in vitro* av kromosomavvikelser i ovarieceller hos kinesisk hamster (CHO) och test *in vivo* av mikronukleus från mus.

Inga studier avseende reproduktionstoxicitet och nedsatt fertilitet med CE/BZA har utförts. Följande uppgifter baseras på resultat från studier med BZA.

Studier på kanin med BZA uppvisade abortering och ökad frekvens av hjärtavvikelser (ventrikelseptumdefekt) och skelettavvikelser (fördröjd benbildning, missbildade eller förskjutna ben, huvudsakligen i ryggrad och skalle) hos fostren vid moderstoxiska doser på  $\geq 0,5$  mg/kg/dygn (1,5 gånger human exponering). Behandling av råttor med BZA med moderstoxiska doser på  $\geq 1$  mg/kg/dygn ( $\geq 0,4$  gånger human dos baserad på kroppsyta) resulterade i färre antal levande foster och/eller minskning av fostrens kroppsvikt. Inga avvikelser observerades i fostrens utveckling.

Dagliga doser på 0,3 till 30 mg/kg (0,15 till 14,6 gånger human dos baserad på kroppsytan, mg/m<sup>2</sup> [dosering 20 mg/kg i människor motsvarar 12,3 mg/m<sup>2</sup>]), administrerades till honråttor före och under parning med obehandlad hanråtta. Estruscykler och fertilitet påverkades ogynnsamt i alla hongrupper som fick bazedoxifen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna konjugerade östrogener

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Cellulosapulver  
Hypromellos 2208 (100 000 mPa•s) (E464)  
Magnesiumstearat  
Kalciumfosfat

#### Dragering inert fyllning

Sackaros  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa  
Hypromellos 2910 (6 mPa•s) (E464)  
Hypromellos 2910 (15 mPa•s) (E464)  
Makrogol (400)

#### Aktiv bazedoxifendragering

Sackaros  
Hypromellos 2910 (3 mPa•s) (E464)  
Sackarosmonopalmitat  
Ascorbinsyra

#### Färgdragering

Hypromellos 2910 (6 mPa•s) (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (400)  
Röd järnoxid (E172)

#### Genomskinlig dragering

Hydroxietylcellulosa  
Povidon (E1201)  
Polydextros (E1200) (innehåller glycerol och glukos)  
Maltitol, flytande  
Poloxamer 188

#### Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)  
Propylenglykol (E1520)  
Hypromellos 2910 (6 mPa•s)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aclar/PVC -blisterförpackningar som innehåller 28 tabletter med modifierad frisättning.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/960/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 december 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 11 november 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.5.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.