

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 96,9 mg sakkaroosia (josta 0,7 mg sakkaroosimonopalmiitina), 62,9 mg laktoosimonohydraattia, 0,2 mg nestemäistä maltitolia, 0,0176 mg glukoosia ja 0,0088 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Kokemusta yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajoitetusti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

DUAVIVE-valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatriaalisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

DUAVIVE-valmistetta ei ole tutkittu ennenaikaisen menopaussin hoidossa.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen DUAVIVE-hoidon aloittamista tai jatkamista tauon jälkeen on potilaan oma ja suvun sairaustausta selvitettävä kokonaisuudessaan. Tämän sekä vasta-aiheiden ja käyttöön liittyvien varotoimien tulisi ohjata lääkärintarkastusta (myös sisätutkimusta ja rintojen tutkimusta). Hoidon aikana tarkastuksia suositellaan tehtäväksi kullekin naiselle soveltuvien säännöllisten väliajoin ja

soveltuvien osien. Naisille tulee neuvoa, millaiset rintoissa ilmenevät muutokset tulee ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta ”Rintasyöpä” jäljempänä). Tutkimukset, kuten sopivat kuvantamistutkimukset (esim. mammografia), tulee tehdä kulloistenkin hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti kunkin yksilön terveydellisiin tarpeisiin sovitettuna.

Seuranta vaativat sairaudet/tilat

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

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

Perusteita hoidon välittömään keskeyttämiseen

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

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

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

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

DUAVIVE-valmisteen sisältämä batesedoksifeeni vähentää riskiä kohdun limakalvon hyperplasiaan, joka voi olla kohdun limakalvon karsinooman esiaste.

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

Rintasyöpä

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

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

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

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta rintasyöpäriskiin ei tunneta.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

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

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

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta munasarjasyövän riskiin ei tunneta.

Laskimotromboembolia (VTE)

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

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

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

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

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

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

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

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

Sepelvaltimotauti

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

Iskeeminen aivohalvaus

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

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta aivohalvausriskiin ei tunneta.

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

Muut sairaudet

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

sitovien proteiinien, ts. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormonia sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa olla suurentunut ja johtaa kohonneeseen kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuuteen verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomia. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet voivat kohota.

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

DUAVIVE-valmisteen vaikutusta dementiariskiin ei tunneta.

Valmisteen sisältämät apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia, sakkaroosia, glukoosia (polydeksstroosissa ja nestemäisessä maltitolissa) ja sorbitolia (polydeksstroosissa).

Laktoosi, sakkaroosi ja glukoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi- imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasi-puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia, joka voi vaikuttaa muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Sorbitolia sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin additiivinen vaikutus on huomioitava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Konjugoidut estrogeenit

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

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

Batsedoksifeeni

Käytettäessä samanaikaisesti UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT) toimintaa indusoivia lääkaineita, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsepiinia ja fenytoiinia, batsedoksifeenin metabolia saattaa lisääntyä ja mahdollisesti johtaa pienentyneeseen batsedoksifeenin systeemiseen pitoisuuteen. Batsedoksifeenin altistuksen vähenemiseen saattaa liittyä suurentunut kohdun limakalvon hyperplasian riski (ks. kohta 4.4).

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

Batsedoksifeenillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: ibuprofeeni, atorvastatiini, atsitromysiini sekä alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävä antasidi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DUAVIVE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Rintasyöpäriski

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

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

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

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

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

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

*Perustuu lähtötilanteen esiintyvyyteen kehittyneissä maissa

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

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

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

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

DUAVIVE-valmisteen sisältämä batesdoksifeeni pienentää endometriumin hyperplasian riskiä, mitä voi ilmetä käytettäessä pelkkää estrogeeniä (ks. kohta 4.4). Endometriumin hyperplasia voi olla endometriumsyövän esiaste.

Munasarjasyöpä

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

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

Laskimotromboemolian riski

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

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

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

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

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

*tutkimukseen osallistui naisia, joiden kohtu oli poistettu

Iskeemisen aivohalvauksen riski

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

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

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

*eroa iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty.

Konjugoitujen estrogeenien ja/tai batsedoksifeenin monoterapian yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

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

Konjugoitujen estrogeenien (CE) -monoterapian yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

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

Batsedoksifeenimonoterapian yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Hermosto		Uneliaisuus		
Silmät			Verkkokalvon laskimotukos	Näöntarkkuuden vähentyminen, näön hämärtyminen, valonvälähdyksen näkeminen, näkökenttäpuutokset, näön heikkeneminen, silmien kuivuminen, silmäluomiturvotus, silmäluomien spasmit, silmäkipu ja silmän turvotus
Sydän				Sydämentykytys
Verisuonisto	Kuumat aallot		Syvä laskimotukos, pinnallinen tromboflebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia	
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudος		Nokkosihottuma, ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset (kuten jalkakramppit)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen turvotus			

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset		Veren triglyseridiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksessa suositellaan potilaan seuraamista haittavaikutusten kaikkien merkkien tai oireiden varalta ja tarvittavan oireenmukaisen hoidon aloittamista heti.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

CE/BZA-yhdistelmää on arvioitu 4 868 postmenopausaalisella naisella, jotka osallistuivat viiteen vaiheen 3 kliniseen tutkimukseen. Yhteensä 1 585 naista hoidettiin CE 0,45 mg / BZA 20 mg -yhdistelmällä ja 1 241 naista sai lumelääkettä. CE/BZA-yhdistelmän pitkäaikaisaltistusta arvioitiin 2 vuoteen asti (3 322 naista käytti CE/BZA-yhdistelmää vähintään vuoden ajan ja 1 999 naista 2 vuotta).

Estrogeenipuutoksen oireiden lievitys ja vuotoprofiili

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

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

Toisessa tutkimuksessa CE 0,45 mg/BZA 20 mg -yhdistelmää saaneista naisista 96 %:lla ilmoitettiin amenorreaa 10.–12. kuukautena. Verenvuotoa ja/tai tiputtelua ilmoitti 8 % naisista CE 0,45 mg/BZA 20 mg -ryhmässä ensimmäisten kolmen kuukauden aikana ja vastaavasti 4 % 10.–12. kuukautena.

Rinnan tiheys

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

Vaikutukset luun mineraalitiheyteen (BMD)

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

Iäkkäät

Vaiheen 3 klinisiin tutkimuksiin osallistuneista kaikista CE/BZA-yhdistelmää saaneista naisista 2,4 % (n = 77) oli \geq 65-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroa yli 65-vuotiaiden ja nuorempien naisten välillä, mutta joidenkin vanhempien henkilöiden suurempaa herkkyttä ei voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset DUAVIVE-valmisteen käytöstä postmenopausaalisten naisten estrogeenipuutoksen oireiden hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

CE/BZA-yhdistelmän farmakokineettisiin tutkimuksiin osallistui terveitä postmenopausaalisia naisia, jotka olivat luontaisesti postmenopausaalisia tai joille oli tehty molemminpuolinen munasarjan poisto.

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

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

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

Imeytyminen

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

CE/BZA-yhdistelmä voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

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

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

CE:n ja BZA:n metaboliaa ei ole tutkittu CE/BZA-yhdistelmän annon jälkeen.

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

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

Eliminaatio

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

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

CE/BZA-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastavilla koehenkilöillä saatu tieto batsedoksifeenimonoterapiasta on rajallista (n = 5). Näille tutkittaville annettiin BZA 20 mg:n kerta-annos. Hyvin pieniä (< 1 %) määriä BZA:ta eliminoituu virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnalla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta batsedoksifeenin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

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

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

Kehon painoindeksi (BMI)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus-, mutageenisuus- ja hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty CE/BZA-yhdistelmällä. Seuraavat tiedot perustuvat batsedoksifeenitutkimusten löydöksiin.

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

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

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

Batsedoksifeeni aiheutti urosrotille spesifisiä munuaissairauksia (kortikomedullaarista nefrokalsinoosia ja voimistunutta spontaania kroonista progressiivista nefropatiaa) ja näihin liittyviä adenomia ja karsinomia, kun altistussuhde oli 0,05–4-kertainen ja kehon pinta-alan (mg/m²) mukaan laskettu annossuhde noin 0,6–22-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä annettavaan annokseen 20 mg. Näitä löydöksiä pidetään ainoastaan rotalla esiintyvänä lajispesifisinä muutoksina, joilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle. Munuaissolukarsinomia havaittiin 18 kuukauden pituisessa luustoon kohdistuvaa tehoa koskevassa tutkimuksessa iäkkäillä makakeilla (*Cynomolgus fascicularis*), joilta oli poistettu munasarjat, kun altistussuhde oli 0,05–16,3-kertainen ja kehon pinta-alan (mg/m²) mukaan laskettu annossuhde noin 0,2–24-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä annettavaan annokseen 20 mg. Näitä kasvaimia esiintyy tunnetusti muilla iäkkäillä kädellisillä kuin ihmisellä, ja niitä pidettiin iäkkäillä apinoilla spontaaneina ja merkityksettöminä ihmiselle.

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

CE/BZA-yhdistelmällä ei ole tehty lisääntymistoksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat BZA:lla tehtyjen tutkimusten löydöksiin.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konjugoidun estrogeenitabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Jauhemainen selluloosa
Hypromelloosi 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
Magnesiumstearaatti
Kalsiumfosfaatti

Inerti täyteaineesta tehty päällyste

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

Aktiivista ainetta batsedoksifeeniä sisältävä päällyste

Sakkaroosi
Hypromelloosi 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sakkaroosimonopalmitaatti
Askorbiinihappo

Värillinen päällyste

Hypromelloosi 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)

Kirkas päällyste

Hydroksietyyliselluloosa
Povidoni (E1201)
Polydeksroosi (E1200) (sisältää glyserolia ja glukosia)
Nestemäinen maltitoli
Poloksameeri 188

Painomuste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Läpypainopakkauksen suojaussin avaamisen jälkeen tabletit on käytettävä 60 päivän sisällä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Aclar/PVC-läpipainopakkaukset, joissa on 28 säädellysti vapauttavaa tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/960/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.5.2020

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