

DUAVIVE

M R EF

Pfizer

Tablett med modifierad frisättning 20 mg/0,45 mg
(Tillhandahålls ej) (Rosa, oval tablett med modifierad frisättning, 12 mm, märkt med "0.45/20" på ena sidan)

Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, östrogener i kombination med andra medel

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Bazedoxifen

Östrogener, konjugerade

ATC-kod:

G03CC07

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 06/2023.

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.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- 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 trombofili sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt Varningar och försiktighet).
- 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 Graviditet och Prekliniska uppgifter).
- Porfyri.

Dosering

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

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 Farmakokinetik). 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för CE/BZA har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning för denna population är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

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
- Otoskleros

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

Bröstcancer

De övergripande bevisen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med HRT med enbart östrogen, som beror på hur länge HRT-behandlingen pågår.

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 hos kvinnor som tar enbart östrogen som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt Biverkningar).

Resultat från en stor metaanalys visar att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling och att den tid det tar för risken att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år, kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

En observationsstudie med en genomsnittlig uppföljningstid på 22 månader visade att risken för bröstcancer bland användare av CE/BZA kan ligga inom samma intervall som bland användare av hormonbehandling med en kombination av östrogen och gestagen. Den långsiktiga effekten av CE/BZA på risken för bröstcancer förblir okänd (se avsnitt Farmakodynamik).

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 Biverkningar).

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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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

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 Kontraindikationer).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogen, hög ålder, större operationer, längre tids immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 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 förstagradssläkting som haft trombos som ung, kan erbjudas screening efter noggrann information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofili 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 symptom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärslsjukdom som behandlades med enbart östrogen. Randomiserade kontrollerade data påvisade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom 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 Biverkningar).

En observationsstudie med en genomsnittlig uppföljningstid på 10–11 månader visade att risken för stroke bland användare av CE/BZA kan ligga inom samma intervall som bland användare av hormonbehandling med en kombination av östrogen och gestagen. Den långsiktiga effekten av CE/BZA på risken för stroke förblir okänd (se avsnitt Farmakodynamik).

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

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 Dosering och Farmakokinetik).
- 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 Dosering och Farmakokinetik) 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 Biverkningar). Patienter som behandlas med CE/BZA ska övervakas noggrant för tecken på utveckling av sjukdom i gallblåsan.
- Östrogener ökar mängden tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon, 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.

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 itrakonazol (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 östrogen er 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 Varningar och försiktighet).

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 basedoxifen och följande läkemedel: ibuprofen, atorvastatin och azithromycin eller ett antacidum som innehåller aluminium och magnesiumhydroxid.

Graviditet

CE/BZA är endast avsett för användning hos postmenopausala kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt Kontraindikationer). 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 basedoxifen visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

CE/BZA är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer). Det är inte känt om basedoxifen utsöndras i bröstmjölken 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 basedoxifen har visat skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Trafik

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

I kliniska prövningar med basedoxifen i monoterapi rapporterades sömnighet 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 basedoxifen 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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den vanligaste rapporterade biverkningen är buksmärtor, 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 tromboemboli (inklusive lungeemboli, retinal ventrombos, djup ventrombos och tromboflebit)
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Förstoppning, diarré, illamående		
Lever och gallvägar			Kolecystit	
Muskuloskeletala 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. Den ökade risken hos användare av enbart östrogen är lägre än hos användare av kombinationer av östrogen och progestagen. Hur stor risken är beror på användningstiden (se avsnitt Varningar och försiktighet). Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier 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	Riskkvot & 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			

Största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig	Riskkvot	
--------------------------	---------------------------------------	----------	--

	fått HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*		Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter en 5 årsperiod
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
* Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet ytterligare fall av bröstcancer proportionellt.			

Beräknad ytterligare risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
* Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet ytterligare fall av bröstcancer proportionellt.			

Risk för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med livmoder

Risken för endometriecancer 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 endometriecancer (se avsnitt Varningar och försiktighet). Den ökade risken för endometriecancer 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 endometriehyperplasi som kan förekomma vid användning av enbart östrogen (se avsnitt Varningar och försiktighet). Endometriehyperplasi kan vara en föregångare till endometriecancer.

Äggstockscancer

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

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 Varningar och försiktighet). 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	Riskkvot & 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 Varningar och försiktighet). 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	Riskkvot & 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 porfyr, hypokalcemi (hos patienter med sjukdom som kan predisponera för allvarlig hypokalcemi)
Psykiska störningar		Demens, depression, humörförändring, libidoförändringar	Irritabilitet	
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän, huvudvärk, yrsel, nervositet	Exacerbation av epilepsi	Exacerbation av chorea
Ögon		Intolerans mot kontaktlinser		
Hjärtat			Hjärtinfarkt	
Andningsvägar, bröstkorg 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	Bröstsmärtor, ömma bröst, förstörade bröst, utsöndring från bröst, 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, blef arospasm, 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		
Muskuloskeletalsystemet 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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, buksmärtor och dåsighet/trötthet samt bortfallsblödning hos kvinnor.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

CE/BZA parar samman CE med den selektiva östrogenreceptormodulatore (SERM) BZA, vilken definieras som ett vävnadsselektivt östrogenkomplex (TSEC). De aktiva substanserna i CE är främst sulfatestrarna östron, ekvilinsulfater och 17 α / β -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 bröstitäthet som placebo under 1 års behandling.

Risk för bröstcancer

I en observationsstudie av nya användare från fem stora databaser med försäkringsanspråk i USA med en genomsnittlig uppföljningstid på 22 månader var incidenstalet för bröstcancer bland användare av CE/BZA 27,21/10 000 personår (95 % KI: 19,91, 34,51) baserat på 55 fall. Incidenstalet bland användare av hormonbehandling med en kombination av östrogen och gestagen var 36,33/10 000 personår (95 % KI: 30,42, 42,24) baserat på 231 fall. Den långsiktiga effekten av CE/BZA på risken för bröstcancer förblir okänd.

Risk för stroke

I en observationsstudie av nya användare från fem stora databaser med försäkringsanspråk i USA med en genomsnittlig uppföljningstid på 10–11 månader var incidenstalet för stroke bland användare av CE/BZA 14,04/10 000 personår (95 % KI: 1,03, 27,05) baserat på 15 fall. Incidenstalet bland användare av hormonbehandling med en kombination av östrogen och gestagen var 13,36/10 000 personår (95 % KI: 7,11, 19,61) baserat på 41 fall. Den långsiktiga effekten av CE/BZA på risken för stroke förblir okänd.

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/medroxiogesteron 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 ≥ 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.

Pediatrisk 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 Dosering för information om pediatrisk användning).

Farmakokinetik

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 _{ss} (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 fettinnehåll 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. 17β -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, 17β -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 Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Kroppsmasseindex (BMI)

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

Prekliniska uppgifter

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 granulosacellstumörer 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 nefrokalcinos 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^2) 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^2) 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 mutagen 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+/-) 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 $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn}$ (1,5 gånger human exponering). Behandling av råttor med BZA med moderstoxiska doser på $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn}$ ($\geq 0,4$ gånger human dos baserad på kroppsytan) 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^2 [dosering 20 mg/kg i människor motsvarar $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$]), administrerades till honråttor före och under parning med obehandlad hanråtta. Estruscykler och fertilitet påverkades ogynnsamt i alla hongrupper som fick bazedoxifen.

Innehåll

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.

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
Askorbinsyra

Färgdragering

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

Genomskinlig dragering

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

Tryckfärg

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Bazedoxifen

Miljörisk: Användning av bazedoxifen har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Bazedoxifen bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Bazedoxifen har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Physical properties

Solubility⁴ at pH 5.4: 923 000 µg/L

Solubility⁴ at pH 9: 700 µg/L

pKa⁴: 8.8

Vapor pressure⁵ at 25°C: <1x10⁻⁷ mmHg

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu g/L) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 4.7 \times 10^{-8} \mu g/L$$

Where:

A =	0 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA ³)
R =	93.5% removal rate calculated with SimpleTreat 4.0 using the activated sludge sorption coefficient (K _d) of 4620 and a biodegradation rate constant (k _{biodeg}) of 0.0578 per hour (Reference OECD 106 & OECD 314B): Fraction in sludge = 45.5% Fraction eliminated by biodegradation = 48%
P =	number of inhabitants in Sweden = 10 * 10 ⁶
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) ¹
D =	factor for wastewater dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) ¹

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

*Activated sludge microorganisms (guideline OECD 209)*⁶

EC₅₀ (respiration inhibition) = > 1000 000 µg/L

EC₂₀ (respiration inhibition) = 15 000 µg/L

EC₁₅ (NOEC respiration inhibition) = 8 600 µg/L

*Green alga (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline OECD 201)*⁷

EC₅₀ 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 95 µg/L

NOEC 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 17 µg/L

*Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 211)*⁸

NOEC 21 days (reproduction, chronic toxicity) = 1100 µg/L

*Fathead Minnow (Pimephales promelas) (guideline OECD 210)*⁹

LOEC 33 days (early life-cycle, chronic toxicity) = > 860 µg/L

NOEC 33 days (early life-cycle, chronic toxicity) = 860 µg/L

Fathead Minnow (Pimephales promelas)

*(guideline FIFRA 72-5 and OPPTS 850.1500)*¹⁰

LOEC 264 days (full life-cycle, chronic toxicity) = 21 µg/L

NOEC 264 days (full life-cycle, chronic toxicity) = 14 µg/L

Based on the lowest NOEC for the species *Pimephales promelas* and using the assessment factor² of 10, the PNEC is calculated to $14 / 10 = 1.4$ µg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0 / 1.4 = 0$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of bazedoxifene has been considered to result in insignificant environmental risk."

Adsorption (guideline OECD 106)¹¹

Solid	K _d (L/Kg)	K _{oc} (L/Kg)
Activated sludge (Wareham Wastewater Treatment Plant)	4620.1	13791.4
HOM soil (Don Uglem loam)	2352.8	61535.4
LOM soil (Speyer)	429.5	20551.6

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Degradation

Biotic degradation

*Water-sediment transformation simulation (guideline OECD 308)*¹³

Length of study: 101 days

High organic sediment system: Taunton River

Low organic sediment system: Weweantic River

Sediment extraction solvent: The sediment was extracted with acetonitrile:water:hydrochloric acid 80:20:0.5, v:v:v for a maximum of three extractions.

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 101 at 20 °C	Taunton River aerobic	Weweantic River aerobic
<i>Aerobic</i>		
Half-life total system (days)	23.9	26.3
Half-life water layer (days)	3.4	2.2
Bound/NER (% of AR)	73.2	88.5
% Parent (% of AR)	5.5	4.7

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

WWTP degradation (guideline OECD 314B)¹⁴

Length of study: 28 days

Parent compound remaining at the end of the study: 3.0 %

Total mineralisation: 3.5 %

Elimination rate k-value: 0.0578 per hour

Loss of parent DT₅₀: 0.50 days

Justification of chosen degradation phrase

As the total system DT₅₀ value (water-sediment transformation simulation, OECD 308) was calculated to 79.7 days or more, it corresponds to the degradation phrase "Bazedoxifene is slowly degraded in the environment".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107)¹⁶

pH	Log D _{ow}
6.5	3.31
7.8	4.98

Bioconcentration factor (BCF) (guideline OECD 305)¹⁵

Species: Bluegill (*Lepomis macrochirus*)

Length of exposure: 34 days

Whole fish kinetic BCF: 42-60

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since BCF < 500, bazedoxifene has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.

2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. IQVIA KG Consumption 2019 report.
4. Duavive Module 3, Section 3.2.S.4.1. October 2015.
5. Hine, J and Mookerjee PK. The intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlations in terms of structural contributions. J. Org. Chem. 40:292-298. 1975.
6. Study report 13554.6200: Bazedoxifene: Activated sludge respiration inhibition test. January 2013.
7. Study report 13554.6202: Bazedoxifene Acetate (BZA) - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201. August 2009.
8. Study report 13554.6201: Bazedoxifene Acetate (BZA) - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, under Flow-Through Conditions, Following OECD Guideline 211. October 2009.
9. Study report 13554.6151: Bazedoxifene Acetate (BZA) - Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, (*Pimephales promelas*), Following OECD Guideline #210. May 2006.
10. Study report 13554.6199: Bazedoxifene Acetate (BZA) - Full Life-Cycle Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Following FIFRA Guideline 72-5 and OPPTS Draft Guideline 850.1500. May 2010.
11. Study report 2438.6634: [¹⁴C]Bazedoxifene acetate (BZA) - Determining the adsorption coefficient (K_{oc}) following OECD guideline 106. June 2010.
12. Study report 2676-WY: Bazedoxifene: Determination of the inherent biodegradability (biotic degradation) using the Zahn-Wellens/EMPA test. July 2007.
13. Study report 13554.6178: [¹⁴C]Bazedoxifene Acetate (BZA) - Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediments Systems Following OECD Guideline 308. March 2008.
14. Study report 2438.6635: [¹⁴C]Bazedoxifene acetate (BZA) - Determination of the biodegradability of a test substance in activated sludge based on OECD method 314B. June 2010.
15. Study report 13554.6205: Bazedoxifene Acetate (BZA) - Flow-Through Bioconcentration and Metabolism Study with Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*). June 2010.
16. Study report 13554.6171: Bazedoxifene Acetate (BZA) - Determination of the n-Octanol/Water partition coefficient. November 2007.

Östrogen, konjugerade

Miljörisk: Användning av östrogen, konjugerade har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Östrogen, konjugerade bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Östrogen, konjugerade har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Conjugated estrogens (CE) are a mixture primarily containing estrone (E1), equilin, 17 α -Dihydroequilin, 17 β -Dihydroequilin (DHE), 17 α -Estradiol, 17 β -Estradiol (E2) as well as other estrogenic substances. Of the substances included, E1 makes up for 52.5% to 61.5% of all conjugated estrogens. The most potent components are E2 and DHE. Therefore, the assessment is made on E1, E2 and DHE.

Physical properties⁴

Substance	Molecular weight	Water solubility at pH 7 and 20°C (µg/L)	pKa
E1	270.37	760	10.25
E2	272.4	1500	10.27

DHE	272.4	4300	10.15
-----	-------	------	-------

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.00149 \mu\text{g/L}$$

Where:

A =	20.86 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA) ³ .
R =	48% removal rate calculated using SimpleTreat 4.0 (using the data for E1 as a conservative model due to slowest degradation rate): Activated sludge sorption coefficient (K_d) of 299 and a biodegradation rate constant (k_{biodeg}) of 0.048 per hour (Reference OECD 106 & OECD 314B) Fraction eliminated with sludge = 9% Fraction eliminated by biodegradation = 39%
P =	number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) ¹
D =	factor for wastewater dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) ¹

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Test	Datapoint, chronic toxicity	E1	E2	DHE
Activated sludge microorganisms (guideline OECD 209)	Respiration inhibition, NOEC	896 800 $\mu\text{g/L}$ ⁵	60 900 $\mu\text{g/L}$	1 000 000 $\mu\text{g/L}$ ⁹
Green alga (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) (guideline OECD 201)	Biomass & growth rate, EC ₅₀ 72h	> 924 $\mu\text{g/L}$ ⁶	> 734 $\mu\text{g/L}$	> 818 $\mu\text{g/L}$ ¹⁰
	Biomass & growth rate, NOEC 72h	924 $\mu\text{g/L}$ ⁶	490 $\mu\text{g/L}$	818 $\mu\text{g/L}$ ¹⁰
Daphnids (<i>Daphnia magna</i>) (guideline OECD 211)	LOEC 21 days	> 183 $\mu\text{g/L}$ ⁷	52 $\mu\text{g/L}$	> 197 $\mu\text{g/L}$ ¹¹
	NOEC 21 days	183 $\mu\text{g/L}$ ⁷	23 $\mu\text{g/L}$	197 $\mu\text{g/L}$ ¹¹

<i>Japanese Medaka</i> (<i>Oryzias latipes</i>) (guideline OECD 234 & 229)	Multigeneration life-cycle, LOEC	0.099 µg/L ⁸	0.023 µg/L	0.099 µg/L ⁸
	Multigeneration life-cycle, NOEC	0.0114 µg/L ⁸	0.0079 µg/L	0.0114 µg/L ⁸

Based on the lowest NOEC for the species *Oryzias latipes* and using the assessment factor² of 10, the PNEC is calculated to $0.0079 / 10 = 0.00079$ µg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.00149 / 0.00079 = 1.88$ i.e. PEC/PNEC ≤ 10 which justifies the phrase "Use of conjugated estrogens has been considered to result in moderate environmental risk."

Adsorption

Sorption for E1 (guideline OECD 106)²⁵

Solid	K _d (L/Kg)	Log K _{oc} (L/Kg)
Activated sludge	299.7 - 333.9	2.92 - 2.97
HOM sediment	123	3.29
LOM sediment	2.9	2.85
Silt loam soil	173	3.62
Sandy soil	11	3.14

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Sorption for E2 (guideline OECD 106)²⁹

Solid	K _d (L/Kg)	Log K _{oc} (L/Kg)
Activated sludge	136-196	2.66-2.77
HOM sediment	113	3.26
LOM sediment	13	3.08
Silt loam soil	42	3.00
Sandy soil	4	2.77

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Sorption for DHE (guideline OECD 106)²⁷

Solid	K _d (L/Kg)	K _{oc} (L/Kg)
Activated sludge	147 - 178	2.71 - 2.74
HOM sediment	124	3.52
LOM sediment	16	3.30
Silt loam soil	77	3.26
Sandy soil	9	3.27

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Degradation

Biotic degradation

WWTP degradation (guideline OECD 314B)

Endpoint:	E1 ²⁶	E2 ³⁰	DHE ²⁸
Study duration (days)	28	28	3
%Parent remaining at end of test	0	0	0
%Mineralisation	54.5	85.2	80.5
Elimination of parent DT ₅₀ (hours)	14.4	0.83	0.046
Elimination rate (K _{biodeg}) (h ⁻¹)	0.048	0.84	15.07

Water-sediment transformation simulation for E1 (guideline OECD 308)¹⁶

Length of study: 100 days

High organic sediment system: Brandywine creek

Low organic sediment system: Choptank river

Sediment extraction solvent: Three extractions with acetone:ethyl acetate (1:1). A fourth extraction accounted for <1% of applied radioactivity, so it was determined that 3 extractions would be sufficient.

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 100 at 20 °C	Brandywine Creek	Choptank River
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	40.1	23.2
Total ¹⁴ CO ₂ (% of AR)	40.5	40.2
% Parent (% of AR)	9.8	6.1
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Half-life (days)	8.3	6.5
Parent (% of AR)	0.0	0.0
<i>Sediment Layer</i>		
Half-life (days)	57.3	95.9
Bound/NER (% of AR)	44.0	37.7
Extractables (% of AR)	15.2	9.5
Parent (% of AR)	9.8	6.1

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

Water-sediment aerobic transformation simulation for E2 (guideline OECD 308)¹⁷

Length of study: 100 days

High organic sediment system: Brandywine creek

Low organic sediment system: Choptank river

Sediment extraction solvent: Three extractions with acetone: ethyl acetate (1:1). A fourth extraction accounted for <1% of applied radioactivity, so it was determined that 3 extractions would be sufficient.

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 100 at 20 °C	Brandywine Creek	Choptank River
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	3.59	1.89
Total ¹⁴ CO ₂ (% of AR)	48.1	18.5
% Parent (% of AR)	0.7	2.8
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Half-life (days)	0.74	1.96
Parent (% of AR)	0.0	0.6
<i>Sediment Layer</i>		
Half-life (days)	18.6	27.5
Bound/NER (% of AR)	27.4	40.6
Extractables (% of AR)	14.9	8.9
Parent (% of AR)	0.7	2.2

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

Water-sediment transformation simulation for DHE (guideline OECD 308)¹⁸

Length of study: 100 days

High organic sediment system: Brandywine creek

Low organic sediment system: Choptank river

Sediment extraction solvent: Three extractions with acetone:ethyl acetate (1:1). A fourth extraction accounted for <0.5% of applied radioactivity, so it was determined that 3 extractions would be sufficient.

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 100 at 20 °C	Brandywine Creek	Choptank River
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	0.39	0.04
Total ¹⁴ CO ₂ (% of AR)	67.0	81.0
% Parent (% of AR)	0.8	0.0
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Half-life (days)	0.61	0.42
Parent (% of AR)	0.0	0.0
<i>Sediment Layer</i>		
Half-life (days)	36.4	34.5
Bound/NER (% of AR)	25.0	18.1
Extractables (% of AR)	27.8	7.7
Parent (% of AR)	0.8	0.0

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

Justification of chosen degradation phrase

As the total system DT_{50} value (water-sediment transformation simulation, OECD 308) for the substance with the highest DT_{50} value was calculated to 40.1 days, it corresponds to the degradation phrase "Conjugated estrogens are slowly degraded in the environment".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107)

pH	E1 Log D ²²	E2 Log D ²³	DHE Log D ²⁴
5	3.91	4.17	3.96
7	3.92	4.21	4.00
9	3.87	4.24	4.13

Bioconcentration factor (BCF) (guideline OECD 305)

Species: Bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*)

	E1 ¹⁹	E2 ²⁰	DHE ²¹
Whole fish kinetic BCF	325-388	336-624	209-314

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since E2 has a BCF > 500, conjugated estrogens have high potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. IQVIA KG Consumption 2020 report.
4. Duavive module 1 ERA. October 2015.
5. Study report 260E-258: Estrone: An activated sludge, respiration inhibition test. April 2014.
6. Study report 260P-106: Estrone: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). July 2014.
7. Study report 260A-227A: Estrone: A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). March 2015.
8. Study report 260A-226: Estrone and 17 β -dihydroequilin: Fish multigeneration life-cycle test with the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). March 2015.
9. Study report 260E-262: 17 β dihydroequilin: An activated sludge, respiration inhibition test. March 2015.
10. Study report 260P-107: 17 β -dihydroequilin: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). November 2014.
11. Study report 260A-228: 17 β -dihydroequilin: A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). March 2015.
12. Study report 260E-276: Estradiol: An activated sludge, respiration inhibition test. April 2014.
13. Study report 260P-108: 17 β -estradiol: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). July 2014.
14. Study report 260A-231: 17 β -estradiol: A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). December 2014.
15. Study report 260A-230: 17 β -estradiol: Fish multigeneration life-cycle test with the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). December 2014.

16. Study report 260E-259: [¹⁴C]estrone and 17β-dihydroequilin: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. March 2015.
17. Study report 260E-270: [¹⁴C] 17β estradiol: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. November 2014.
18. Study report 260E-263: [³H] 17β-dihydroequilin and estrone: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. August 2015.
19. Study report 260A-235: Estrone: An aqueous exposure bioaccumulation test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*). March 2015.
20. Study report 260A-233: 17β-estradiol: An aqueous exposure bioaccumulation test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*). December 2014.
21. Study report 260A-237: 17β-dihydroequilin: An aqueous exposure bioaccumulation test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*). March 2015.
22. Study report 260C-160: Determination of the n-octanol/water partition coefficient of estrone by the shake flask method. January 2014.
23. Study report 260C-166: Determination of the n-octanol/water partition coefficient of 17β-estradiol by the shake flask method. January 2014.
24. Study report 260C-161: Determination of the n-octanol/water partition coefficient of 17β-dihydroequilin by the shake flask method. October 2013.
25. 260E-257; "[¹⁴C] Estrone: Adsorption/Desorption Characteristics in Representative Soils, Sediments and Activated Sludge Solids", following OECD Guideline 106.
26. 260E-265; "[¹⁴C] Estrone: Biodegradation in Activated Sludge", following OECD Guideline 314B.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Ska användas inom 60 dagar efter att blisterpåsen har öppnats.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett med modifierad frisättning.

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

Förpackningsinformation

Tablett med modifierad frisättning 20 mg/0,45 mg Rosa, oval tablett med modifierad frisättning, 12 mm, märkt med "0.45/20" på ena sidan
28 tablett(er) blister (fri prissättning), tillhandahålls ej