

**Duavive**

**16.12.2014**

## **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

#### ***VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst***

Duavive (konjugerade östrogener/bazedoxifen) används hos kvinnor efter menopaus, för att lindra symtom orsakade av låga halter av det kvinnliga könshormonet, östrogen i blodet. Det används till kvinnor som fortfarande har uterus (livmodern) kvar och som inte kan behandlas med läkemedel som innehåller gestagener (läkemedel som härrör från hormonet progesteron).

Dessa symtom inkluderar vasomotoriska symtom som värmevallningar och nattliga svettningar, liksom vulvovaginal atrofi (torrhet, irritation och ömhet i genitalområdet).

Vasomotoriska symtom drabbar 60 till 85 % av alla kvinnor som genomgår menopausen. Efter menopausen blir vasomotoriska symtom mindre vanliga: cirka 27 till 49 % av de postmenopausala kvinnorna i Europa och USA rapporterar värmevallningar och färre än 20 % av kvinnorna drabbas av värmevallningar 10 år efter menopaus. Riskfaktorer är bland annat rökning, otillräcklig motion, stor alkoholkonsumtion och tidigare insjuknande i cancer.

Vulvovaginal atrofi är vanligt efter menopausen och sannolikheten är liten att den ska avklinga utan behandling. I Europa har 9 till 15 % av de postmenopausala kvinnorna symtom av på vulvovaginal atrofi. Riskfaktorer är bland annat avsaknad av sexuell aktivitet, rökning, fetma, vissa läkemedel (t.ex. vissa hormoner för cancerbehandling), borttagna äggstockar, vaginal kirurgi och bröstcancer.

#### ***VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen***

Duavive jämfördes med placebo (overksam behandling) i två huvudstudier på 996 kvinnor som hade genomgått menopaus. I studierna undersöktes läkemedlets effekt på antingen värmevallningar eller vulvovaginal atrofi.

I studien som undersökte effekterna på värmevallningar, minskade behandling med Duavive (konjugerat östrogen 0,45 mg och bazedoxifen 20 mg) under 12 veckor det genomsnittliga dagliga antalet måttliga till svåra värmevallningar med 7,6 jämfört med 4,9 för placebo. Behandling med Duavive ledde också till en större genomsnittlig minskning av poängen för daglig svårighetsgrad av värmevallningar än behandling med placebo: 0,9 jämfört med 0,3. Liknande resultat sågs med en högre styrka av konjugerat östrogen (0,625 mg) plus

bazedoxifen 20 mg jämfört med placebo. Studien som undersökte effekterna av Duavive på vulvovaginal atrofi fann en förbättring av några av tecknen på vaginal atrofi men inte av de mest besvärande symtomen vid jämförelse med placebo.

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Kvinnor med allvarliga medicinska tillstånd som hjärtsjukdom, stroke, sjukdom i levern, njurarna eller gallblåsan och kvinnor med aktuell eller tidigare cancer inkluderades inte i de kliniska studierna och inte heller kvinnor som tidigare hade haft djup ventrombos (blodpropp i en djup ven, vanligen i benet), kvinnor med odiagnostiserad vaginal blödning eller kvinnor med höga halter av fett (triglycerider) i blodet.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Venös tromboembolism (VTE)	Venösa tromboembolism (VTE) uppstår när en blodpropp bildas i en ven, lossnar och förs med blodet till en mindre ven som därmed täpps till.  VTE:er, som blodproppar i benen (djup ventrombos), lungorna (lungembolism) eller ögat (retinal ventrombos), har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med Duavive. VTE har också rapporterats i andra läkemedel som innehåller samma aktiva substanser som i Duavive, och andra östrogenmodulerande läkemedel.	Duavive ska inte ges till patienter som har eller har haft en blodpropp i en ven (VTE), t.ex. i benen, lungorna eller ögonen.  Inga specifika ytterligare förebyggande åtgärder behövs för patienter som inte har haft VTE.  Patienterna ska tala med läkare om de har någon av följande riskfaktorer: kraftig övervikt, tidigare blodpropp, blodpropp hos patienten själv eller en nära släkting, ett eller flera missfall, problem med blodets koagulering som behöver behandlas med läkemedel som warfarin, sängläge i samband med en större operation, skada eller sjukdom, eller den sällsynta sjukdomen SLE (systemisk lupus erythematosus).
Förhöjda triglyceridhalter i blodet	Triglycerider är en typ av fett i blodet. Förhöjd triglyceridhalt i blodet kallas hypertriglyceridemi. Det är en vanlig rubbning och orsakas eller förvärras ofta av obehandlad diabetes, fetma och otillräcklig motion, och anses vara en riskfaktor för hjärtsjukdom.  Förhöjda triglycerider har rapporterats hos patienter som behandlas med Duavive. Patienter behandlade med Duavive har en större ökning av triglyceridhalterna över 2 år	Inga specifika förebyggande åtgärder har identifierats. Patienter som själva har haft eller som har familjemedlemmar med hypertriglyceridemi eller som har höga halter av triglycerider i blodet före eller under behandling ska kontrolleras av läkare under behandling med Duavive. Årliga kontroller av halten av triglycerider i blodet rekommenderas för alla patienter.

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	jämfört med patienter som inte fått behandling. Förhöjda triglycerider har också rapporterats med läkemedel som innehåller konjugerade östrogener, en av komponenterna i Duavive, och med andra östrogenmodulerande läkemedel.	

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack (ministroke))	<p>En stroke orsakas av en störning i blodförsörjningen till hjärnan, vilket påverkar hjärnfunktionerna så som tal och rörelser i mer än 24 timmar. En mindre svår form av cerebrovaskulär händelse är en transitorisk ischemisk attack (ministroke) som varar i mindre än 24 timmar.</p> <p>Det fanns inga tecken på någon signifikant ökad risk för stroke eller transitorisk ischemisk attack hos kvinnor som behandlades med Duaviver.</p> <p>Stroke har rapporterats vid användning av konjugerade östrogener enbart eller i kombination med något annat hormonläkemedel (gestagen). Cerebrovaskulära händelser anses därför vara en eventuell risk vid användning av Duavive.</p>
Kranskärslssjukdom inklusive hjärtinfarkt (hjärtattack)	<p>Kranskärslssjukdom är den term som beskriver vad som händer när hjärtats blodförsörjning blockeras eller rubbas på grund av ansamling av fetthaltiga substanser i kranskärlen (blodkärl som försörjer hjärtat). Hjärtattack är följden av att blodförsörjningen till en del av hjärtat avbryts.</p> <p>I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för kranskärslssjukdom eller hjärtinfarkt hos kvinnor som behandlades med Duavive.</p> <p>Ett ökat antal fall av kranskärslssjukdom och hjärtattack har rapporterats vid användning av konjugerade östrogener i kombination med gestagener. Kranskärslssjukdom och hjärtinfarkt anses därför vara en eventuell risk vid användning av Duavive.</p>
Förmaksflimmer	<p>Förmaksflimmer är en hjärtsjukdom som orsakar oregelbunden och ofta onormalt snabb hjärtfrekvens.</p> <p>I kliniska studier fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för förmaksflimmer hos kvinnor som behandlades med Duavive.</p> <p>Förmaksflimmer är inkluderad som en eventuell risk därför att det anses vara en eventuell risk för bazedoxifen, en av komponenterna i Duavive. En liten ökning av antalet fall av förmaksflimmer hos patienter som behandlades med enbart bazedoxifen påvisades i de kliniska studierna av bazedoxifen.</p>
Utveckling av njursvikt, försämring av befintlig njursvikt eller njurinsufficiens (nedsatt)	<p>Njursvikt eller njurinsufficiens är ett medicinskt tillstånd vid vilket njurarna inte klarar att filtrera avfallsprodukter från blodet tillräckligt bra.</p> <p>I kliniska studier fanns det inga tecken på att Duavive hade en effekt på njurfunktionen. Nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens inkluderas emellertid som en eventuell risk vid</p>

Risk	Vad är känt
njurfunktion)	användning av Duavive, baserat på fynd för bazedoxifen i prekliniska studier utförda på apa och råtta.
Njurkarcinom och njuradenom	<p>Njuradenom är en relativt vanlig godartad tumör i njurarna medan njurkarcinom är cancer i njurarna.</p> <p>I studier på människa fanns det inga tecken på att Duavive ökar risken för njurkarcinom eller njuradenom. Njurkarcinom och njuradenom inkluderas emellertid som en eventuell risk vid användning av Duavive baserat på fynd för bazedoxifen i prekliniska studier utförda på apa och råtta.</p>
Sjukdom i gallblåsan	<p>I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för sjukdom i gallblåsan (inkluderande kolecystit och gallsten) hos kvinnor som behandlades med Duavive.</p> <p>I studien Women's Health Initiative (WHI) behövde 2 till 4 gånger så många kvinnor som behandlats med konjugerade östrogener operera gallblåsan jämfört med kvinnor som inte behandlades. Dessutom anses kolecystit vara en eventuell risk med enbart bazedoxifen eftersom det i kliniska studier fanns en liten ökning av antalet fall av kolecystit hos kvinnor behandlade med bazedoxifen 20 mg men inte med den högre dosen 40 mg bazedoxifen. En ökning av antalet fall av gallsten hos kvinnor med ökad kardiovaskulär risk har också rapporterats med raloxifen, ett läkemedel som liknar bazedoxifen.</p>
Bröst-, ovarial- och endometrie-cancer	<p>I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för cancer i bröst, ovarier eller endometrium (livmoderslemhinnan) hos kvinnor som behandlades med Duavive.</p> <p>Bröst-, ovarial- och endometrie-cancer är inkluderade som eventuella risker för Duavive baserat på studier av konjugerade östrogener eller östrogener givna enbart eller i kombination med progestin. En ökad risk för bröstcancer identifierades vid användning av konjugerade östrogener i kombination med gestagen i en studie som ingick i studien Women's Health Initiative (WHI). I en annan stor studie (Million Women Study) löpte kvinnor som behandlades med östrogen enbart eller i kombination med progestin större risk att utveckla och avlida i ovarialcancer än kvinnor som aldrig hade använt dessa läkemedel. I samma studie hade kvinnor som behandlades med enbart östrogen en ökad risk för endometrie-cancer jämfört med kvinnor som aldrig hade använt östrogenläkemedel, medan kvinnor som behandlades med östrogen i kombination med progestin hade en minskad risk för endometrie-cancer.</p>
Cancer i lungorna, sköldkörteln, huden, magtarmkanalen och andra cancerformer	I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för cancer i lungorna, sköldkörteln, magtarmkanalen eller andra cancerformer hos kvinnor som behandlades med Duaviver. De är inkluderade som eventuella risker därför att de är vanliga hos postmenopausala kvinnor och motiverar noggrann kontroll.

Risk	Vad är känt
Endometriehyperplasi	<p>Endometriehyperplasi är en förtjockning av livmoderslemhinnan orsakad av onormal tillväxt av celler i livmoderslemhinnan. Hos kvinnor med intakt livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer när enbart östrogener administreras under längre perioder. Bazedoxifenkomponenten i Duavive förväntas minska risken för endometriehyperplasi, som kan vara ett förstadium till endometrie cancer.</p> <p>Kvinnor som tar Duavive ska inte ta ytterligare östrogener eftersom detta kan öka risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer.</p>
Depression	<p>I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för depression hos kvinnor som behandlades med Duavive. Depression är inkluderad som en eventuell risk för Duavive därför att den anses vara en eventuell risk för bazedoxifen.</p>
Okulära (ögon) händelser	<p>Okulära händelser är alla symtom som påverkar ögat. I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för okulära händelser hos kvinnor som behandlades med Duavive. Okulära händelser anses vara en eventuell risk för Duavive eftersom de anses vara en eventuell risk för bazedoxifen baserat på rapporter från kvinnor som behandlas med bazedoxifen utanför de kliniska studierna.</p>
Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)	<p>Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) är ett tillstånd vid vilket maginnehållet (mat eller vätska) läcker tillbaka från magsäcken till esofagus (matstrupen). Detta kan irritera esofagus och orsaka halsbränna och andra symtom. I de kliniska studierna fanns det inga tecken på någon signifikant ökad risk för GERD hos kvinnor som behandlades med Duavive. GERD anses vara en eventuell risk för Duavive eftersom den anses vara en eventuell risk för bazedoxifen baserat på en studie som fann en möjlig koppling mellan GERD och användningen av östrogenmodulerande läkemedel.</p>
Läkemedelsinteraktioner	<p>För närvarande finns inga data tillgängliga om interaktioner mellan Duavive och andra läkemedel (läkemedelsinteraktioner). En klinisk studie för att undersöka dessa interaktioner pågår för närvarande. Information finns tillgänglig för de enskilda komponenterna i Duavive. Dessa studier visade att potentialen för läkemedelsinteraktioner är liten vad gäller bazedoxifenkomponenten i Duavive. Den konjugerade östrogenkomponenten bryts emellertid ned i levern i en process som kan påverkas av andra läkemedel. Den process varigenom konjugerat östrogen bryts ned påskyndas av vissa läkemedel (som johannesört, fenobarbital, karbamazepin och rifampin). Detta kan leda till minskad effekt av Duavive eller till en förändring av patientens mönster för vaginalblödning. Den process varigenom konjugerat östrogen bryts ned hämmas av vissa andra läkemedel (som erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir och grapefruktjuice). I detta fall ökar mängden konjugerade östrogener som är aktiva i kroppen vilket kan leda till biverkningar.</p>
Icke godkänd användning	<p>Det finns en risk att Duavive kan ordinerats till patienter för vilka användning av läkemedlet inte är godkänd. Produktinformationen innehåller information om godkänd användning av Duavive.</p>

### Återstående information

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
Användning till äldre patienter	Patienter i åldern 75 år eller äldre inkluderades inte i kliniska studier med Duavive.
Användning till patienter med nedsatt njurfunktion	Duavive har inte studerats hos patienter med njursjukdomar och rekommenderas inte för användning till dessa patienter.
Användning till patienter med nedsatt leverfunktion	Duavive har inte studerats hos patienter med leversjukdomar och rekommenderas inte för användning till dessa patienter.
Användning till patienter med malignitet (cancer)	Patienter med cancer, eller som har fått behandling för cancer inom de senaste 5 eller 10 åren, inkluderades inte i de kliniska studierna med Duavive. På samma sätt inkluderades inte heller patienter med tidigare bröstcancer, melanom eller någon gynekologisk cancer (cancer i bröst, äggstock eller livmoderslemhinna) i de kliniska studierna med Duavive.
Användning till patienter med kardiovaskulär sjukdom (sjukdom som påverkar hjärtat och blodkärlen), diabetes eller fetma eller långvarig rökning	Patienter med kranskärlssjukdom (som hjärtattack eller kärlkramp), högt blodtryck, höga halter av fetter eller socker i blodet, fetma, eller storrökare inkluderades inte i de kliniska studier med Duavive.
Långsiktig (>2 år) data över säkerhet gällande bröstcancer och gynekologiska cancerformer (särskilt endometrie- och ovarialcancer)	Endast ett litet antal patienter (341 kvinnor) fick behandling med konjugerade östrogener/bazedoxifen i mer än 2 år. Av dessa kvinnor fick 67 kvinnor den lägre dosen (konjugerade östrogener 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg) och 78 kvinnor fick den högre dosen (0,625 mg/20 mg). Den längsta behandlingen med konjugerade östrogener/bazedoxifen som en kvinna fick under de kliniska studierna pågick i cirka 2 år och 2 månader.

### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln ingår i läkemedlets produktinformation. Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

## VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

### Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifiering av frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
Studie efter försäljningsgodkännande (Post Authorization Safety Study, PASS) av konjugerade östrogen/bazedoxifen som ska utföras i USA.	Jämförelse av incidensen av säkerhetsmått/-problem bland postmenopausala kvinnor som börjar med Duavive eller de som börjar med Ö + G (östrogen + gestagen).	VTE, kranskärslssjukdom, hjärtinfarkt, stroke, bröstcancer, endometriehyperplasi och endometrie cancer, ovarialcancer, sköldkörtelcancer, njurcancer, njuradenom, cancer i magtarmkanalen samt alla cancerformer	Planerad	Årliga interimrapporter med 1:a rapport inlämnad den 31 mars 2016 Slutlig studierapport ska inlämnas efter ackumulering av 4 års data efter lansering i USA (31 mars 2019)
EU-studie av läkemedelsanvändning avseende konjugerade östrogen/bazedoxifen	Beskriva karakteristika vid baseline och användningsmönster hos EU-patienter som börjar hormon-ersättningsbehandling med antingen Duavive eller Ö + G (östrogen + gestagen).	<ul style="list-style-type: none"><li>Användning till patienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller tidigare drabbats av kardiovaskulär sjukdom</li><li>Användning till patienter som tidigare drabbats av cancer</li></ul> Icke godkänd användning.	Planerad	Slutlig studierapport ska inlämnas efter ackumulering av 3 års data efter lansering (31 mars 2019)

### Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Studierna ovan är inte ett villkor för godkännandet av försäljning.

### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 02-2015.