

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Divigel 0,5 mg transdermaaligeeli, annospussi
Divigel 1 mg transdermaaligeeli, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 g:n annospussi sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg:aa estradiolia.

Yksi 1 g:n annospussi sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 1,0 mg:aa estradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 125 mg propyleeniglykolia ja 585 mg etanolia (96 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaaligeeli, annospussi.
Läpinäkyvä geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoitona estrogeenin puutoksen aiheuttamiin oireisiin vaihdevuosi-ikäisille naisille.

Osteoporoosin ehkäisyyn vaihdevuosi-ikäisille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi. Katso myös kohta 5.1.

Kokemuksia hormonikorvaushoidosta yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vähän.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Divigel-valmistetta voidaan käyttää joko jatkuvasti tai syklisesti. Aloitusannos on yleensä 1,0 g geeliä kerran vuorokaudessa (vastaa 1,0 mg:aa estradiolia). Annosta voidaan säätää tarpeen mukaan yksilöllisesti 2-3 syklin jälkeen 0,5 grammasta 1,5 grammaan vuorokaudessa, mikä vastaa 0,5–1,5 mg:aa estradiolia.

Potilaille, joilla kohtu on tallella, Divigel-hoitoon tulee liittää 1 kuukauden välein vähintään 12-14 päivän mittainen progestiinihoito, esim. medroksiprogesteroniasetaattia, noretisteronia, noretisteroniasetaattia tai dydrogesteronia.

Keltarauhashormonia ei suositella naisille, joilta on kohtu poistettu, paitsi jos heillä on todettu endometriosisi.

Naiset, jotka eivät ole aikaisemmin käyttäneet hormonikorvaushoitoa tai jotka siirtyvät Divigel-valmisteseen jatkuvasta yhdistelmähoitosta, voivat aloittaa Divigel-hoidon minä päivänä tahansa. Sekventiaalisesta hormonikorvaushoidosta Divigel-valmisteseen vaihtavat voivat aloittaa Divigel-hoidon viimeisen hoitosyklin loppumisen jälkeen.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja sen jatkuessa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt (katso myös kohta 4.4).

Mikäli päivittäinen Divigel-annos unohtuu, jätetään kyseinen annos väliin ja jatketaan seuraavana päivänä normaalisti. Puuttuvat annokset voivat aiheuttaa välivuotoja.

Antotapa

Divigel-valmistetta levitetään puhtaalle ja kuivalle iholle.

Geeliä sivellään kerran päivässä alavartalon tai reisien iholle, paikkaa säännöllisesti vaihtaen. Alueen tulisi olla 1–2 kämmenen suuruinen. Divigel-valmistetta ei saa levittää rintoihin, kasvoihin, ärtyneelle iholle eikä emättimeen. Levityksen jälkeen geelin tulisi antaa kuivua pari minuuttia, eikä voideltua ihoa tulisi pestä tuntiin. Geelin hieromista silmiin tulisi välttää.

- Kädet pitää pestä vedellä ja saippualla levityksen jälkeen.
- Levitysalue on peitettävä vaatekappaleella, kun geeli on kuivunut.
- Levitysalue on huuhdeltava suihkulla ennen ihokontaktia.
- Jos toinen henkilö (esim. lapsi tai puoliso) tai lemmikki on vahingossa kontaktissa levitysalueeseen, altistunut ihoalue on pestävä heti saippualla ja vedellä.

Jos varotoimenpiteitä ei noudateta, estradioligeeliä voi vahingossa siirtyä läheisessä ihokontaktissa muiden iholle (esim. lapsen, puolison, lemmikin), mistä voi seurata haittavaikutuksia. Lääkäriin tai eläinlääkäriin on otettava yhteyttä, jos ilmaantuu merkkejä haittavaikutuksista.

Potilaille on kerrottava, että lapset eivät saa olla kosketuksissa ihoalueeseen, jolle estradioligeeliä on levitetty (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- todetut tai epäillyt estrogeenistä riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumsyöpä)
- selvittämätön vuoto genitaalialueelta
- hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- aiempi tai tiedossa oleva laskimon tromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- tunnettu trombofiilinen tila (esim. proteiinin C, proteiinin S tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai hiljattain todettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Hormonikorvaushoitoa tulee käyttää vain sellaisten postmenopausaalisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Molempien käyttöaiheiden kohdalla hyöty-riskisuhde on huolellisesti arvioitava vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin siitä saatava hyöty on suurempi kuin sen riskit.

Ennenaikaisen menopausin hormonikorvaushoitoon liittyvistä haitoista on niukasti tietoa. Koska

haittavaikutusten absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, hyöty–riskisuhde saattaa kuitenkin olla heillä edullisempi kuin iäkkäämmillä naisilla.

Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista selvitetään potilaan henkilökohtainen ja sukua koskeva anamneesi ja tehdään perusteellinen lääkärintarkastus (myös rinnat ja sisäsynnyttimet). Hoidon vasta-aiheet ja käyttöä koskevat varoitukset tulee ottaa huomioon.

Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi säännöllisiä lääkärintarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin potilaan kliinisen tarpeen mukaan.

Potilasta tulee opastaa, minkälaisista muutoksista rinnoissa on kerrottava lääkärille tai hoitajalle (ks. alakohta Rintasyöpä). Tutkimukset, mammografia mukaan luettuna, toimeenpannaan vallitsevan seulptaohjelman mukaisesti tai potilaan kliinisen tarpeen mukaan.

Tarkkailua vaativat tilat

Potilaan tilaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti hoidon aikana, jos potilaalla on tai on ollut jokin seuraavista tautitiloista, tai jos kyseinen tila on vaikeutunut raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana. Nämä tautitilat saattavat harvinaisissa tapauksissa uusiutua tai vaikeutua Divigel-hoidon aikana, erityisesti:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometrioosi
- aiemmat tromboemboliset sairaudet tai niiden riskitekijät (katso alla)
- estrogeenistä riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä lähisukulaisella
- korkea verenpaine
- maksan toimintahäiriö (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonimuutoksia
- sappikivitauti
- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- systeeminen *lupus erythematosus* (SLE/LED)
- aikaisemmin sairastettu kohdun limakalvon liikakasvu (katso alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- perinnöllinen tai hankinnainen angioedeema.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle ilmaantuu jokin hoidon vasta-aihe, sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan huononeminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- migreenityyppinen päänsärky ensimmäistä kertaa
- raskaus.

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

Kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riskit kasvavat, jos potilasta, jolla on kohtu tallella, hoidetaan pitkiä aikoja pelkästään estrogeenillä. Endometriumsyövän riskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä sitä käyttämättömiin verrattuna 2–12-kertaiseksi hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa säilyä tavallista suurempana vähintään kymmenen vuotta.

Jos naisella on kohtu tallella, jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito tai progestiinin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivänä kuukauden tai 28 vuorokauden jakson aikana ehkäisee pelkkään estrogeenihoitoon liittyvän riskin lisäyksen.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoja saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos vuoto tai tiputtelu ilmaantuu jonkin ajan kuluttua hoidon aloittamisesta tai jos se jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, vuodon syy on tutkittava. Tarvittaessa kohdun limakalvosta on otettava näyte endometriumin

maligniteetin poissulkemiseksi.

Estrogeenihoito, johon ei ole liitetty progestiinia, voi johtaa endometrioosipesäkkeiden premaligneihin tai maligneihin muutoksiin. Siksi progestiinin lisäämistä estrogeenihoitoon tulisi harkita silloin kun potilaan kohtu on poistettu endometrioosin takia, erityisesti jos tiedetään, että potilaalla on endometrioosipesäkkeitä.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Pelkkä estrogeenihoito

WHI-tutkimuksessa ei todettu tavallista suurempaa rintasyöpäriskiä naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeeniä hormonikorvaushoitoon. Ei-kokeellisissa tutkimuksissa on yleensä todettu rintasyöpäriskin lisääntyneen vähän, mutta lisäys on ollut pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmiä käyttävillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestageeniyhdistelmähoito, lisää rintarauhas kudoksen tiiviyttä, mikä saattaa heikentää rintasyövän radiologista todentamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen 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).

Laskimon tromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

- Jos potilaalla on ollut laskimon tromboembolia tai on tunnettu trombofiilinen tila, laskimon tromboem bolian riski on tavallista suurempi ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä riskiä. Siksi hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Laskimon tromboem bolian yleisiä riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen *lupus erythematosus* (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimon tromboem bolian suhteen ei ole päästy yksimielisyyteen.
- Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on harkittava, tarvitaanko erityisiä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimon tromboem bolian ehkäisemiseksi. Jos potilas joutuu olemaan pitkään liikkumatta elektiivisen leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoidon keskeyttäminen 4-6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin potilas pystyy

kunnolla liikkumaan.

- Ellei potilaan anamneesissa ole laskimon tromboemboliaa mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut tromboosi nuorena, seulontaa voidaan tarjota, kun ensin on käyty tarkkaan läpi sen rajoitukset (vain osa tromboosille altistavista syistä löytyy seulonnassa). Jos todetaan tromboosille altistava syy, jonka segregatiota tromboosien esiintyvyys suvussa noudattaa, tai jos syy on ”vakava” (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai on useita syitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.
- Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saaville hormonikorvaushoidon hyötyä ja riskejä on harkittava tarkkaan.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on lopetettava. Potilasta on pyydyttävä ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos tromboembolian oireita ilmestyy (esim. jalan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmän tai pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla eikä muilla naisilla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käytettäessä vähän tavallista suurempi. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski sinänsä riippuu huomattavasti iästä, estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on lähellä menopaussia olevien terveiden naisten joukossa hyvin pieni, mutta lisääntyy iän myötä.

Pelkkä estrogeeni

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole osoittaneet tavallista suurempaa sepelvaltimotautiriskiä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka ovat käyttäneet pelkkää estrogeeniä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski sinänsä riippuu kuitenkin huomattavasti iästä, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeeni voi aiheuttaa nesteen kertymistä ja sen vuoksi sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Hypertriglyseridemiaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan estrogeenihoitoon ja muun hormonikorvaushoidon aikana. Estrogeenihoito on harvoin aiheuttanut näille potilaille plasman triglyseriditason huomattavaa kohoamista, mikä voi johtaa pankreatiittiin.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta ja siten myös kilpirauhashormonin kokonaismäärää veressä. Tämä voidaan määrittää proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4-pitoisuuksien (kolonni- tai radioimmunoanalyysi) tai T3-pitoisuuksien (radioimmunoanalyysi) perusteella. Suurentunut TBG-pitoisuus näkyy T3-resiinin kertymän vähenemisenä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien, kuten kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet saattavat suurentua ja lisätä kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien määrää verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien määrät pysyvät

muuttumattomina. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa 1-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Maksaläiskiä voi toisinaan ilmetä etenkin naisilla, joka ovat saaneet maksaläiskiä raskauden aikana. Naisten, joilla on taipumusta maksaläiskiin, on syytä minimoida altistumista auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle hormonikorvaushoidon aikana.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivista toimintaa. On joitakin todisteita siitä, että dementiariski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenihoidon yli 65-vuotiaana.

ALAT-arvon kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, todettiin ALAT-arvon kohoamista. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeeneja käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää. Katso kohta 4.5.

Estradiolin mahdollinen siirtyminen lapseen

Estradioligeeliä voi siirtyä tahattomasti lapseen ihoalueelta, jolle valmistetta on levitetty. Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nuppuastetta ja rintojen suurentumista ja prepubertaalisilla pojilla ennen aikaista puberteettia, gynekomastiaa ja rintojen suurentumista tahattoman sekundaarisen estradioligeelialtistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa tila korjautui, kun estradiolialtistus loppui.

Potilaita on neuvottava seuraavasti:

- Muiden, etenkin lasten, ei saa antaa olla kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen. Alue on peitettävä tarvittaessa vaatteilla. Jos lapsi on ollut kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen, lapsen iho on pestävä vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.
- Jos lapsi on saattanut altistua tahattomasti estradioligeelille ja hänellä havaitaan oireita tai löydöksiä (rintojen kehitystä tai muita sukupuoliseen kehitykseen liittyviä muutoksia), on otettava yhteys lääkäriin.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 62,5–187,5 mg propyleeniglykolia per 0,5 –1,5 g:n annos.

Tämä lääkevalmiste sisältää 275–824 mg alkoholia (etanolia) per 0,5 –1,5 g:n annos. Se saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä samanaikaisessa käytössä sellaisten aineiden kanssa, jotka indusoivat maksan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia aineita ovat antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsapiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

Voimakkaina inhibiittoreina tunnetut ritonaviiri ja nelfinaviiri vaikuttavat induktoreina, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Useat HIV-proteasasin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-proteasasin estäjien yhdistelmät, voivat suurentaa tai pienentää plasman

estrogeenipitoisuutta, jos sukupuolihormoneja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on otettava huomioon samanaikaisesti käytettävien HIV- tai HCV-lääkkeiden määräämistä koskevat tiedot mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi ja niitä koskevat suositukset.

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*), voivat indusoida estrogeenien metaboliaa. Estrogeenin lisääntynyt metabolia saattaa heikentää sen kliinistä tehoa ja aiheuttaa muutoksia vuotoprofiilissa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestogeenien lisääntynyt metabolia voi johtaa heikompaan vaikutukseen ja muutoksiin vuotoprofiilissa.

Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkkeisiin

Estrogeenejä sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikaisen käytön on osoitettu huomattavasti pienentävän plasman lamotrigiiniipitoisuutta, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä saattaa heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon mahdollista yhteisvaikutusta lamotrigiinihoidon kanssa ei ole tutkittu, on samanlainen yhteisvaikutus odotettavasti olemassa. Tämä voi johtaa kohtausten hallinnan heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkkeitä yhdessä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai käytettäessä glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Divigel-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito pitää keskeyttää välittömästi.

Useimpien epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että estrogeenin tahattomalla raskauden aikaisella käytöllä olisi teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Divigel-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Divigel-valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Muutaman ensimmäisen hoitokuukauden aikana voi ilmetä läpäisy- ja tiputteluvuotoa, rintojen arkuutta tai rintojen suurenemista. Nämä ovat yleensä tilapäisiä oireita ja ne häviävät yleensä kun hoitoa jatketaan.

Alla on lueteltu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeen raportoituja

haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voi olettaa ilmenevän 76 %:lla potilaista. Haittavaikutuksia, joita ilmeni yli 10 %:lla potilaista kliinisissä tutkimuksissa olivat reaktiot antopaikassa sekä kipu rinnoissa.

Ihon kautta annosteltavan estradiolihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Rinnan hyvänlaatuinen kasvain, kohdun limakalvon hyvänlaatuinen kasvain		Myoomat
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet		Angioedeeman (perinnöllisen tai hankinnaisen) paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Turvotus, painon lisääntyminen, painon lasku	Lisääntynyt ruokahalu		Hyperkolesterolemia ¹
Psyykkiset häiriöt	Masennus, hermostuneisuus, uneliaisuus	Libidon ja mielialan muutokset, ahdistus, unettomuus, apatia, tunne-elämän epävakaus, heikentynyt keskittymiskyky		Euforia ¹ , agitaatio ¹
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Migreeni, parestesia		Vapina ¹
Silmät		Näön heikkeneminen	Huono piilolinssien sieto	Kuivat silmät ¹
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto	Kuumat aallot		Kohonnut verenpaine, laskimon tromboembolia (esim. syvä laskimotukos jalan tai lantion alueella sekä keuhkoembolia) ²	Aivoverenkiertohäiriöt, pinnallinen laskimotulehdus ¹ , purppura ¹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengenahdistus ¹ , nuha ¹
Ruoansulatuselimestö	Pahoinvointi, oksentelu, mahakrampit, ilmavaivat	Ummetus		Vatsakipu, vatsan turpoaminen, dyspepsia ¹ , ripuli ¹ , peräsuolioireet ¹

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Maksa ja sappi			Maksan ja sappitiehyiden toiminnan muutokset	Kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος		Akne, alopesia, kuiva iho, kyhmyruusu, urtikaria	Ihottuma	Kontakti-dermatiitti, ekseema, kynsioireet ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niveleireet, lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Lisääntynyt virtsaamistarve/virtsaamistiheys		Virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakon tulehdus ¹ , virtsan värjäytyminen ¹ , verivirtsaisuus ¹
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus/kipu/pingottuneisuus, läpäisyvuoto tai tiputtelu, emätinerite, vulvan/vaginan oireet, kuukautishäiriöt	Rintojen suureneminen, rintojen arkuus, kohdun limakalvon hyperplasia	Kivuliaat kuukautiset, PMS:n kaltainen oireyhtymä	Kohtuoireet ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ihon ärtyneisyys, antopaikan kutina, kipu, lisääntynyt hikoilu	Uupumus		Poikkeavat laboratorioarvot ¹ , voimattomuus ¹ , kuume ¹ , flunssa-oireyhtymä ¹ , huonovointisuus ¹

¹ Raportoitu yksittäistapauksissa. Kun otetaan huomioon pieni tutkimuspopulaatio (n=611) ei näiden tulosten perusteella voida päätellä onko kyse melko harvinaisista vai harvinaisista haitoista.

² Katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestageenihoidon yhteydessä:

- estrogeenistä riippuvaiset kasvaimet, hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset, esim. endometriumsyöpä
- sydäninfarkti ja aivohalvaus
- sappirakkosairaus
- ihon ja ihonalaisen kudoksen sairaudet: kloasma, *erythema multiforme*
- yli 65-vuotiaan todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmää yli viisi vuotta.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmäkorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu siitä, kuinka kauan hoitoa on käytetty (ks. kohta 4.4).

- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdis telmähöito			
50	13,3	1,6	8,0

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdis telmähöito			
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

WHI-tutkimukset (USA) – rintasyöpäriskin lisäys viiden vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden kuluessa (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (CEE)#			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogeeni (CEE) + medroksiprogesteroniasetaatti‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

#CEE = konjugoitu hevosestrogeeni

*WHI-tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu, ei osoittanut rintasyöpäriskin lisääntymistä.

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 vuoden aikana ei ilmennyt riskin lisääntymistä; 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin

hoitoa käyttämättömillä.

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Endometriumsyövän riski on hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla, joilla on kohtu tallella, noin 5 tuhatta naista kohti.

Pelkkää estrogeeniä ei suositella hormonikorvaushoitoon naisille, joilla on kohtu tallella, sillä se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4). Pelkän estrogeenihoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan endometriumsyövän riskin lisäys oli epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 ylimääräistä tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisäys pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päivänä jaksoa kohti voi estää tämän riskin lisäyksen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden yhdistelmähormonikorvaushoito (jaksoittainen tai jatkuva) ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (riskisuhde 1,0 [0,8–1,2]).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeeniä sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää 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 aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimon tromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen suhteellinen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Seuraavassa ovat WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset – laskimon tromboemoliariskin lisäys viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti
Pelkkä estrogeeni suun kautta*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmä suun kautta			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Tutkittavilta naisilta oli kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotautiriski on vähän tavallista suurempi yli 60-vuotiailla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoon estrogeeni-progestiiniyhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski voi olla pelkkää estrogeenihoitoa ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmää käyttävillä jopa 1,5 kertaa tavallista suurempi. Hemorragisen aivohalvauksen vaara ei ole hormonikorvaushoidon aikana tavallista suurempi.

Suhteellinen riski ei riipu iästä eikä käytön kestosta, mutta koska riski sinänsä riippuu selvästi iästä,

aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä iän myötä, ks. kohta 4.4.

WHI-tutkimusten yhteistulokset – iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys* viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakausma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Tässä ei eroteltu iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Akutiin toksisuuden kokeissa ei ilmennyt viitteitä akuuttien haittavaikutusten riskistä tahattomiin, moninkertaisesti suositusannoksen ylittäviin, yliannoksiin liittyen. Pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua ja tyhjennysvuotoa voi ilmetä joillakin naisilla.

Suuria annoksia estrogeeniä sisältäviä ehkäisytabletteja syöneillä lapsilla ei useiden raporttien mukaan ole todettu vakavia haittavaikutuksia. Estrogeenin yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

Ihon kautta annettavan valmisteen yliannostus on epätodennäköistä. Spesifistä antidootia ei ole. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Geeli on pestävä pois.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03.

Estradiolivaleraatti on synteettinen 17 β -estradioli, joka on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen oman estradiolin kanssa. Se korvaa postmenopausaalisen naisen oman estrogeenituotannon laskua ja lievittää vaihdevuosista johtuvia oireita. Estrogeenit ehkäisevät menopaussin ja munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Kliinisten tutkimusten tuloksia

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen
Vaihdevuosioireet vähenivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.

Osteoporoosin ehkäisy

Menopaussista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntyntä luun hajoamista ja luumassan pienenemistä. Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen (bone mineral density, BMD) on annosriippuvaista. Suoja tuntuu olevan tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Kun hormonikorvaushoito lopetetaan, luumassa vähenee kuten hormonihoitoa käyttämättömillä.

WHI-tutkimus ja meta-analyysitutkimukset osoittavat, että terveellä naisella hormonikorvaushoito (sekä pelkkä estrogeeni- että yhdistelmähoito) vähentää lonkka- ja lannerankamurtumia ja muita osteoporoottisia murtumia. Hormonikorvaushoito voi myös estää luunmurtumia naisilla, joilla on alhainen luuntiheys tai osteoporoosi, joskin näyttö tästä on vielä vähäistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Divigel on alkoholipohjainen estradioligeeli. Kun geeliä levitetään iholle, alkoholi haihtuu nopeasti ja estradioli imeytyy ihon läpi verenkiertoon. Plasman estrogeenipitoisuuden vaihtelut ovat pienemmät iholle levitetyn estradiolin jälkeen, koska se varastoituu jossain määrin ihoon ja vapautuu siitä tasaisesti. Lisäksi ihon kautta annettu estradioli välttää maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian.

Ihon kautta annettujen Divigel-annosten (0,5, 1,0 ja 1,5 mg estradiolia) jälkeen plasman estrogeenipitoisuus oli seuraava:

Divigel-annos	C _{max} (pmol/l)	C _{average} (pmol/l)	C _{min} (pmol/l)
0,5 mg	143	75	92
1,0 mg	247	124	101
1,5 mg	582	210	152

Divigel-hoidon aikana estradioli-estronisuhde säilyy tasolla 0,4–0,7, kun se suun kautta annettavan hoidon aikana laskee yleensä alle tason 0,2. Divigel-valmisteen biologinen hyötyosuus verrattuna vastaavaan suun kautta annettavaan estradiolivaleraattiannokseen on 82 % vakaassa tilassa.

Ihon kautta annetun estradiolin metabolia ja erityis ovat samankaltaiset kuin muiden luonnollisten estrogeenien.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradioli on vakiintuneessa kliinisessä käytössä oleva luonnollinen naissukupuolihormoni. Kanineilla ja marsuilla tehdyt ihoärsytystutkimukset osoittivat Divigel-valmisteen aiheuttavan hyvin harvoin lievää ärsytystä, jota voidaan vähentää antokohtaa päivittäin vaihtamalla. Kliinisissä tutkimuksissa ihoärsytystä on esiintynyt hyvin harvoin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri 974P
Trolamiini
Propyleeniglykoli
Etanoli 96 %
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäispakattu alumiinilaminaattipakkaus.

0,5 g x 28 annospussia

0,5 g x 91 annospussia

1,0 g x 28 annospussia

1,0 g x 91 annospussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

0,5 mg: 11445

1 mg: 43859

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Divigel 0,5 mg transdermal gel i dospåse

Divigel 1 mg transdermal gel i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 0,5 g dospåse innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,5 mg estradiol.

En 1 g dospåse innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 1,0 mg estradiol.

Hjälpämnen med känd effekt

Ett gram gel innehåller 125 mg propylenglykol och 585 mg etanol (96 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Transdermal gel i dospåse.

Genomskinligt gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonersättningsbehandling för symptom orsakade av östrogenbrist hos kvinnor i övergångsålder.

Förebyggande av osteoporos hos kvinnor i övergångsålder med hög risk för fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos. Se även avsnitt 5.1.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling med hormonersättningsbehandling hos kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Divigel är avsett för antingen kontinuerligt eller cykliskt bruk. Inledningsdosen är vanligtvis 1,0 g gel en gång per dygn (motsvarar 1,0 mg estradiol). Dosen kan justeras individuellt enligt behov efter 2–3 cykler från 0,5 gram till 1,5 gram i dygnet, vilket motsvarar 0,5–1,5 mg estradiol.

För patienter med kvarvarande livmoder ska en gestagenbehandling, t.ex. medroxiprogesteronacetat, noretisteron, noretisteronacetat eller dydrogesteron, på minst 12–14 dagar en gång i månaden kombineras med Divigel-behandlingen.

Gestagen rekommenderas inte till kvinnor som genomgått hysterektomi, förutom om de diagnostiserats med endometrios.

Kvinnor som inte tidigare använt hormonersättningsbehandling eller som övergår till Divigel från en kontinuerlig kombinationsbehandling kan inleda Divigel-behandlingen vilken dag som helst. Kvinnor

som byter till Divigel från en sekventiell hormonersättningsbehandling kan inleda Divigel-behandlingen efter den sista behandlingscykeln avslutats.

Vid behandlingsstart och vid underhållsbehandling av postmenopausal symptom ska lägsta effektiva dos användas och behandlingens varaktighet ska vara kortast möjligast (se även avsnitt 4.4).

Om den dagliga Divigel-dosen glöms ska ifrågavarande dos hoppas över och behandlingen fortsättas som vanligt nästa dag. Uteblivna doser kan orsaka mellanblödningar.

Administreringssätt

Divigel appliceras på ren och torr hud.

Gelen bres ut en gång per dag på huden i nedre delen av kroppen eller på låren och området varierar regelbundet. Områdets storlek bör motsvara 1–2 handflator. Divigel ska inte appliceras på bröstet, i ansiktet, på irriterad hud eller i vagina. Efter applicering bör gelen låtas torka ett par minuter och det smorda hudområdet ska inte tvättas på en timme. Undvik att få gel i ögonen.

- Händerna ska tvättas med tvål och vatten efter applicering.
- Appliceringsområdet ska skyddas med klädesplagg när gelen har torkat.
- Appliceringsområdet ska duschas innan situationer där hudkontakt med andra kan förväntas.
- Om andra personer (t.ex. barn eller make) eller husdjur av misstag rör appliceringsområdet, ska det utsatta hudområdet genast tvättas med tvål och vatten.

Om man inte följer dessa försiktighetsåtgärder kan estradiolgel oavsiktligt överföras till andra (t.ex. barn, make, husdjur) genom nära hudkontakt, vilket kan orsaka biverkningar. Läkare eller veterinär ska kontaktas om biverkningar uppstår.

Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där estradiolgel har applicerats (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- känd, misstänkt eller tidigare genomgången bröstcancer
- kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometrie-cancer)
- odiagnostiserad genital blödning
- obehandlad endometriehyperplasi
- tidigare eller känd venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- känt trombofili tillstånd (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- aktiv eller nyligen konstaterad arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- akut eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Hormonersättningsbehandling ska endast användas för behandling av sådana postmenopausal symptom som försämrar livskvaliteten. Nyttå-riskbalansen gällande båda terapeutiska indikationerna ska utvärderas noggrant minst årligen och hormonersättningsbehandling ska fortsättas endast så länge dess nytta är större än dess risker.

Kunskap kring riskerna associerade med hormonersättningsbehandling för prematur menopause är begränsad. På grund av biverkningarnas låga absoluta risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta-

riskbalansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning och uppföljning av behandling

Innan hormonersättningsbehandlingen inleds eller återupptas ska patientens personliga och släktförknippade anamnes tas och en grundlig medicinsk undersökning göras (även bröst och bäckenet). Kontraindikationer för behandlingen samt varningar gällande användning ska beaktas.

Under behandlingen rekommenderas regelbundna medicinska undersökningar, vilkas frekvens och omfattning baserar sig på varje patients individuella kliniska behov.

Patienten ska rådgas om vilken typ av förändringar i bröstet som ska rapporteras till läkare eller sjukskötare (se avsnittet Bröstcancer nedan). Undersökningar, inklusive mammografi, utförs enligt gällande screeningsprogram eller enligt patientens kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av följande angivna sjukdomstillstånd eller om patienten haft tillståndet eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas noga. Dessa sjukdomstillstånd kan i sällsynta fall återkomma eller förvärras under Divigel-behandlingen, särskilt:

- leiomyom (uterina muskeltumörer) eller endometrios
- tidigare tromboemboliska sjukdomar eller deras riskfaktorer (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. bröstcancer hos nära släkting
- högt blodtryck
- leverdysfunktion (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eventuellt förknippade blodkärlsförändringar
- gallstenssjukdom
- migrän eller (kraftig) huvudvärk
- systemisk *lupus erythematosus* (SLE/LED)
- tidigare genomgången endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros
- ärftligt eller förvärvat angioödem.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om patienten uppvisar någon kontraindikation för behandlingen samt i följande situationer:

- ikterus eller försämrad leverfunktion
- signifikant höjning av blodtryck
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometrie hyperplasi och karcinom

Riskerna för endometriehyperplasi och karcinom ökar om patienten, med intakt livmoder, behandlas under långa perioder med enbart östrogen. Risken för endometrie cancer har rapporterats öka 2–12-faldigt enligt behandlingstid och östrogendos (se avsnitt 4.8) hos personer som enbart använder östrogen i jämförelse med icke-behandlade personer. Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Om kvinnan har intakt livmoder, kan den förhöjda risken förknippad med enbart östrogenbehandling förebyggas genom kontinuerlig östrogen-gestagenkombinationsbehandling eller periodvist tillägg av gestagen under minst 12 dagar under en månads eller en 28 dygns period.

Genombrotts- och stänkeblödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om blödningen eller stänkeblödningen uppträder efter en viss tid efter inledd behandling eller fortsätter efter avbruten behandling, ska blödningens orsak utredas. Vid behov ska endometriebiopsi tas för att

utesluta endometriemalignitet.

Östrogenbehandling som inte kombinerats med gestagen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i endometrioshärdar. Därför ska ett gestagentillägg till östrogenbehandling övervägas då patienten genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, särskilt om det är känt att patienten har endometrioshärdar.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen påvisar en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som får östrogen-gestagenkombinationspreparat eller som använder enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingens varaktighet.

Behandling med kombination av östrogen och gestagen

Den randomiserade placebokontrollerade studien (Women's Health Initiative (WHI)) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder östrogen-gestagenkombinationsbehandling (se avsnitt 4.8). Risken ökar efter cirka 3 (1–4) års användning.

Behandling med enbart östrogen

WHI-studien fann ingen högre risk än normalt för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som använde enbart östrogen i hormonersättningsbehandlingen. I icke-experimentella studier har bröstcancerriksen ofta observerats öka något, men ökningen har varit lägre än hos användare av östrogen-gestagenkombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultaten från en bred metaanalys påvisade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling. Tiden det tar för risken att återgå till utgångsnivån beror på hormonersättningsbehandlingen varaktighet. Vid användning av hormonersättningsbehandling i över 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Hormonersättningsbehandling, särskilt östrogen-gestagenkombinationsbehandling, ökar densiteten av bröstkörtelvävnad, vilket kan försvaga den radiologiska diagnostiken av bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som använder hormonbehandlingspreparat innehållande enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig efter 5 års användning och minskar småningom efter avslutad behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användningen av kombinationspreparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

Hormonersättningsbehandling är associerat med en 1,3–3-faldig risk för utveckling av venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Insjukning är mer troligt under det första året av hormonersättningsbehandlingen än senare (se avsnitt 4.8).

- Om patienten tidigare uppvisat venös tromboembolism eller har ett känt trombofyllt tillstånd är risken för venös tromboembolism större än normalt och hormonersättningsbehandlingen kan öka risken. Hormonersättningsbehandling är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänna riskfaktorer för venös tromboembolism är användning av östrogener, hög ålder, stora operationer, långvarig immobilisering, övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet eller postpartum-perioden, systemisk *lupus erythematosus* (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga betydelsen av åderbräck gällande venös tromboembolism.
- Liksom med alla operativa patienter ska det övervägas om särskilda åtgärder ska tas för att

förebygga postoperativ venös tromboembolism. Om längre tids immobilisering efter elektiv operation är indicerat hos patienten, rekommenderas avbrytning av hormonersättningsbehandlingen 4–6 veckor före operationen. Behandlingen ska inte återupptas förrän patienten är fullständigt mobiliserad.

- Patienter utan anamnes på venös tromboembolism, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann genomgång av dess begränsningar (endast en del av predisponerande faktorer för trombos hittas i utredning). Om en predisponerande faktor för trombos identifieras, som följer segregationen av tromboser i släkten, eller om faktorn är ”allvarlig” (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller flera orsaker) är hormonersättningsbehandling kontraindicerat.
- Nyttorna och riskerna associerade med hormonersättningsbehandling ska övervägas noga för patienter med långvarig antikoagulantibehandling.

Om venös tromboembolism utvecklas efter att behandlingen påbörjats, ska behandlingen avslutas. Patienten uppmanas kontakta läkare omedelbart om symtom på tromboemboli uppstår (t.ex. vid smärtsam svullnad av ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat någon skyddande effekt mot hjärtinfarkt hos kvinnor med kranskärslsjukdom eller andra kvinnor, som behandlas med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen under hormonersättningsbehandling.

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen är något förhöjd. Eftersom den absoluta risken för kranskärslsjukdom i sig beror starkt på åldern, är antalet extra kranskärslsjukdomsfall på grund av behandlingen med östrogen-gestagen väldigt låg bland friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat någon förhöjd risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som använt enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är förknippad med till och med 1,5-faldig risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid efter menopaus. Eftersom risken för stroke i sig ändå beror betydligt på åldern, ökar totalrisken för stroke hos kvinnor som använder hormonersättningsbehandling med åldern (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogen kan orsaka vätskeansamling och därför ska tillståndet hos patienter med dysfunktion i hjärtat eller njurar följas noga.

Patienter med hypertriglyceridemi ska följas noga under östrogenbehandling och annan hormonersättningsbehandling. I sällsynta fall har östrogenbehandlingen orsakat en betydlig förhöjning i plasmans triglyceridvärde hos dessa patienter, vilket kan leda till pankreatit.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar koncentrationen av tyroxinbindande globulin (TBG) och därmed även den totala mängden tyroideahormon i blodet. Detta kan baseras enligt proteinbundet jod (PBI), koncentrationerna av T4 (kolonn- eller radioimmunanalys) eller T3 (radioimmunanalys). En förhöjd TBG-koncentration observeras som en minskning av ansamlingen av T3-resin. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 hålls oförändrade. Koncentrationerna av andra bindningsproteiner, såsom kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG) kan stiga och öka mängden

kortikosteroider och könssteroider i blodet. Mängden fria eller biologiskt aktiva hormoner hålls oförändrade. Koncentrationerna av andra plasmaproteiner kan stiga (substrat för angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Kloasma kan uppträda sporadiskt hos kvinnor, särskilt om de förekommit under graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera exponering för solljus och ultravioletta strålar under hormonersättningsbehandling.

Hormonersättningsbehandling förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en högre risk än normalt för demens hos kvinnor som inleder en kontinuerlig kombinations- eller östrogenbehandling efter 65 års ålder.

ALAT-förhöjningar

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir, observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. Men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och med kombinationsbehandlingen glekaprevir och pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Potentiell överföring av estradiol till barn

Estradiolgel kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har applicerats. Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiolgel. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

Patienterna ska instrueras att:

- inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.
- söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiolgel uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 62,5–187,5 mg propylenglykol per 0,5–1,5 g dos.

Detta läkemedel innehåller 275–824 mg alkohol (etanol) per 0,5–1,5 g dos. Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig användning med ämnen som inducerar leverenzym, som metaboliserar läkemedel, särskilt cytokrom P450-enzym. Sådana ämnen är antikonvulsanter (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och infektionsläkemedel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Kända som kraftiga inhibitorer, verkar ritonavir och nelfinavir som induktorer vid samtidig användning med steroidhormoner.

Kombinationer av flera HIV-proteashämmare och av icke-nukleosida omvända transkriptashämmare, inklusive kombinationerna av HCV-hämmare, kan höja eller sänka plasmans östrogenhalt, om

könshormoner används samtidigt. Nettoeffekten av dessa ändringar kan i vissa fall vara av klinisk betydelse.

På grund av detta ska informationen gällande ordinerings av samtidigt använda HIV/HCV-läkemedel för identifiering av möjliga interaktioner och gällande deras rekommendationer beaktas.

Naturläkemedel som innehåller johannesörtextrakt (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener. Östrogenets ökade metabolism kan försämra dess kliniska effekt och orsaka ändringar i blödningsprofilen.

En kliniskt ökad metabolism av östrogen och gestagen kan leda till en försagad effekt och orsaka ändringar i blödningsprofilen.

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. Men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och med kombinationsbehandlingen glekaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Divigel är inte indicerat under graviditet. Om patienten blir gravid under behandlingen, ska behandlingen avbrytas omedelbart.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter gällande oavsiktlig användning av östrogen under graviditet.

Amning

Divigel är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Divigel har inte undersökts avseende dess effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Under de första behandlingsmånaderna kan det förekomma genombrotts- och stänklödning, ömhet i bröstet eller bröstförstoring. Dessa är vanligtvis övergående symtom och försvinner oftast när behandlingen fortsätts.

Nedan presenteras biverkningar som rapporterats vid både kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Biverkningar kan förväntas hos 76 % av patienterna. Biverkningar som

förekom hos över 10 % av patienterna i kliniska studier var reaktioner vid administreringsstället och smärta i bröstet.

Biverkningar rapporterade i samband med estradiolbehandling som administrerats via huden:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Benign brösttumör, benign endometrietumör		Myom
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion		Försämring av angioödem (hereditärt eller förvärvat)
Metabolism och nutrition	Svullnad, viktökning, viktninskning	Ökad aptit		Hyperkolesterolemi ¹
Psykiska störningar	Depression, nervositet, sömnhet	Förändringar i humör och libido, ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentrationsförmåga		Eufori ¹ , agitation ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel	Migrän, parestesi,		Tremor ¹
Ögon		Försämrad syn	Överkänslighet mot kontaktlinser	Torra ögon ¹
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl	Värmevallningar		Hypertoni, venös tromboembolism (i djup ven i benet eller ven i pelvis eller lungemboli) ²	Hjärncirkulationsstörningar, yttlig flebit ¹ , purpura ¹
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné ¹ , rinit ¹
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, magkramper, gasbesvär	Förstoppning		Buksmärta, uppblåsthet, dyspepsi ¹ , diarré ¹ , rektala besvär ¹
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktion och gallflöde	Kolestatisk gulsot

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Akne, alopeci, torr hud, <i>erythema nodosum</i> , urtikaria	Utslag	Kontaktdermatit, eksem, nagelbesvär ¹ , hudknutor ¹ , hirsutism ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledbesvär, muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Ökad urinering / ökat urineringsbehov		Urininkontinens ¹ , cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömhet/smärta/spänning i bröstet, genombrotts- eller stänklödnings, vaginalt sekret, symtom i vulva/vagina, menstruationsrubbnings	Bröstförstoring, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi	Menstruations-smärta, PMS-liknande syndrom	Symtom i livmoder ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irriterad hud, klåda vid administreringsställe, smärta, ökad svettning	Utmattnings		Onormala laboratorievärden ¹ , kraftlöshet ¹ , feber ¹ , influensaliknande symtom ¹ , sjukdomskänsla ¹

¹Rapporterade i enstaka fall. Vid beaktan till liten studiepopulation (= 611) kan man inte baserat på dessa resultat bestämma om biverkningarna är mindre vanliga eller sällsynta.

²Se avsnitt 4.3 och 4.4.

Andra biverkningar som rapporterats i samband med östrogen-gestagenbehandling:

- östrogenberoende tumörer, benigna och maligna, t.ex. endometrie-cancer
- hjärtinfarkt och stroke
- gallblåsesjukdom
- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erythema multiforme*
- sannolik demens hos över 65-åringar (se avsnitt 4.4).

Bröstcancerrisk

- En till och med dubblerad risk för bröstcancer har rapporterats för kvinnor som använt östrogen-gestagenkombination i över fem år.
- Den ökade insjukningsrisken för kvinnor som använder enbart östrogen är mindre än för kvinnor som använder kombinationsersättningsbehandling.
- Riskens storlek är beroende av behandlingens varaktighet (se avsnitt 4.4).
- Absoluta riskestimationer, som baserar sig på den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och resultaten av den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier, presenteras nedan.

Största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

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

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 personer, som aldrig använt HRT-behandling, under en 5-årsperiod (ålder 50–54 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 5 år
Hormonersättningsbehandling med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Östrogen-gestagenkombinationsbehandling			
50	13,3	1,6	8,0

* I jämförelse med incidenstal i England 2015 hos kvinnor med viktindex 27 (kg/m²).

Obs.: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

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

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor, som aldrig använt HRT-behandling, under en 10-årsperiod (50–59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
Hormonersättningsbehandling med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Östrogen-gestagenkombinationsbehandling			
50	26,6	1,8	20,8

* I jämförelse med incidenstal i England 2015 hos kvinnor med viktindex 27 (kg/m²).

Obs.: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

WHI-studier (USA) – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5 årsperiod (95 % konfidensintervall)
Enbart östrogen (CEE)#			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Östrogen (CEE) + medroxi-progesteronacetat‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

#CEE = konjugerat hästöstrogen

*WHI-studie hos hysterektomerade kvinnor visade inte en ökad risk för bröstcancer.

‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt hormonersättningsbehandling fanns ingen ökad risk under de första 5 behandlingsåren; Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder hormonersättningsbehandling.

Endast östrogen rekommenderas inte i hormonersättningsbehandling för kvinnor med kvarvarande livmoder eftersom det ökar risken för endometrieccancer (se avsnitt 4.4). Baserat på varaktigheten och östrogendosen av enbart östrogenbehandling var riskökningen för endometrieccancer i epidemiologiska studier 5–55 ytterligare fall per tusen kvinnor i åldern 50–65.

Tillägg av gestagen till enbart östrogenbehandling i minst 12 dagar per period kan förebygga denna riskökning. Enligt Million Women Study-studien ökade inte en fem års kombinerad hormonersättningsbehandling (sekventiell eller kontinuerlig) på endometrieccancer risken (riskkvot 1,0 [0,8–1,2]).

Risk för ovarialcancer

Användning av hormonersättningsbehandling med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen är förknippad med en lätt förhöjd risk för ovarialcancerdiagnos (se avsnitt 4.4).

I 52 epidemiologiska studiers metaanalys observerades att risken för ovarialcancer är högre hos kvinnor som använder hormonersättningsbehandling jämfört med kvinnor som aldrig genomgått hormonersättningsbehandling (riskkvot 1,43, 95 % konfidensintervall 1,31–1,56). Bland kvinnor i åldern 50–54 som genomgår hormonersättningsbehandling i 5 år kommer cirka ett ytterligare fall uppstå per 2 000 användare. Ovarialcancer diagnostiseras hos cirka 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50–54 år som inte genomgår hormonersättningsbehandling.

Risk för venös tromboemboli

Hormonersättningsbehandling är associerat med en 1,3–3-faldig relativ risk för utveckling av venös tromboemboli, d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Insjukning är mera sannolikt under det första året av hormonersättningsbehandlingen än senare (se avsnitt 4.4). Resultaten från WHI-studien presenteras nedan:

WHI-studier – ökad risk för venös tromboemboli under 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Riskkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen peroralt*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Östrogen-gestagenkombination peroralt			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Undersökta kvinnor hade genomgått hysterektomi.

Risk för kranskärslsjukdom

Lätt förhöjd risk för kranskärslsjukdom hos över 60-åringar som använder kombinerat östrogen-gestagen i hormonersättningsbehandling (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Användning av kombinerat östrogen-gestagen och enbart östrogenbehandling kan vara associerat med upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte högre än vanligt under hormonersättningsbehandling.

Den relativa risken för stroke beror inte på ålder eller varaktighet av behandling, men eftersom risken i sig är starkt åldersberoende, ökar totalrisken för stroke med åldern hos patienter som behandlas med hormonersättningsbehandling (se avsnitt 4.4).

Gemensamma resultat från WHI-studier – ökad risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per	Riskkvot (95 %	Ytterligare fall per
-----------------------	--------------	----------------	----------------------

	1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	konfidensintervall)	1 000 HRT-användare
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke gjordes.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akuta toxicitetsstudier har inte visat någon risk för akuta biverkningar vid överdosering gällande oavsiktligt intag av doser som mångfaldigt överskrider den rekommenderade dosen. Illamående, huvudvärk, kräkningar och tömningsblödning kan uppkomma hos en del kvinnor.

Enligt flera rapporter har inga allvarliga biverkningar hos barn som intagit preventivtablett, som innehåller stora östrogendosen, konstaterats. Behandlingen av överdosering av östrogen är symtomatiskt.

Överdoser av preparat som administreras via huden är osannolikt. Specifik antidot saknas. Behandlingen av överdosering är symtomatiskt. Gelen ska tvättas bort.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA03.

Estradiolvalerat är en syntetisk 17 β -estradiol som är kemiskt och biologiskt identisk med människans egna estradiol. Den ersätter den egna minskade östrogenproduktionen hos den postmenopausala kvinnan och lindrar menopausala symtom. Östrogener förebygger benskörhet efter menopaus och efter ooforektomi.

Resultat från kliniska prövningar

Lindring av symtom på östrogenbrist

Menopausala syndrom lindrades under de första behandlingsveckorna.

Osteoporosprofylax

Menopausinducerad östrogenbrist orsakar ökad bennedbrytning och minskning av benmassan. Östrogenets effekt på bendensiteten (bone mineral density BMD) är dosberoende. Skyddet tycks kvarstå som effektivt så länge behandlingen pågår. När hormonersättningsbehandlingen avslutas, minskar benmassan likt som hos icke-behandlade.

WHI-studien och metaanalysstudierna tyder på att hormonersättningsbehandling (enbart östrogen- samt kombinationsbehandling) hos en frisk kvinna minskar på höft- och ländryggsfrakturer samt andra

osteoporosfrakturer. Hormonersättningsbehandling kan även förhindra benfrakturer hos kvinnor med låg bendensitet eller osteoporos. Bevisen för detta är dock ännu begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Divigel är en alkoholbaserad estradiolgel. Då gelen appliceras på huden, avdunstar alkoholen snabbt och estradiolen absorberas via huden till blodcirkulationen. Fluktuationer i plasmans östrogenhalt är mindre efter transdermalt applicerat estradiol eftersom det i viss mån lagras i huden, varifrån det frigörs i jämt takt. Därtill undviker transdermalt applicerat estradiol förstapassagemetabolismen i levern.

Efter transdermalt applicerade Divigel-doser (0,5, 1,0 och 1,5 mg estradiol) var plasmans östrogenhalt följande:

Divigel-dos	C _{max} (pmol/l)	C _{average} (pmol/l)	C _{min} (pmol/l)
0,5 mg	143	75	92
1,0 mg	247	124	101
1,5 mg	582	210	152

Under Divigel-behandlingen hålls förhållandet av estradiol och estron på nivån 0,4–0,7. Vid peroral behandling sjunker det vanligtvis under nivån 0,2. Biotillgängligheten av Divigel i steady state är 82 % jämfört med motsvarande oral dos av estradiolvalerat.

Metabolismen och utsöndringen av transdermalt estradiol motsvarar de andra naturliga östrogenerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Estradiol är ett naturligt kvinnligt hormon med en etablerad klinisk användning. Studier på gelens irriterande effekt på huden, utförda på kanin och marsvin, påvisade att Divigel i mycket sällsynta fall orsakar lindrig irritation, vilket kan reduceras genom att byta applikationsställe dagligen. Hudirritation har förekommit väldigt sällan i kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer 974P
Trolamin
Propylenglykol
Etanol 96 %
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av aluminiumlaminatförpackning.

0,5 g x 28 dospåsar

0,5 g x 91 dospåsar

1,0 g x 28 dospåsar

1,0 g x 91 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 11445

1 mg: 43859

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 1994

Datum för den senaste förnyelsen: 3 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.6.2024