

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Divina tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi valkoinen tabletti sisältää estradiolivaleraattia 2,0 mg.

Yksi sininen tabletti sisältää estradiolivaleraattia 2,0 mg ja medroksiprogesteroniasetaattia 10,0 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi valkoinen tabletti sisältää 82 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi sininen tabletti sisältää 68 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

2,0 mg tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, päällystämätön, pyöreä, kupera tabletti, halkaisija 7 mm. Koodimerkintä D.

2,0 mg + 10,0 mg tabletti: vaaleansininen, päällystämätön, pyöreä, tasainen, viistoreunainen tabletti, halkaisija 7 mm.

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

Kalenteripakkauksen mukaan 1 tabletti päivässä 21 päivän jaksona, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko.

Divina on estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmiste sykliseen kaksivaiheiseen hoitoon. Hoitojakson ensimmäisessä vaiheessa otetaan 11 päivän ajan yksi 2 mg estradiolivaleraattia sisältävä valkoinen tabletti kerran päivässä. Hoitojakson toisessa vaiheessa, seuraavien kymmenen päivän ajan, otetaan 1 sininen tabletti kerran päivässä. Sininen tabletti sisältää 2 mg estradiolivaleraattia ja 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia. Tämän jälkeen pidetään 7 päivän tauko, jona aikana tapahtuu kohdun tyhjennysvuoto.

Naiset, jotka eivät ole aikaisemmin käyttäneet hormonikorvaushoitoa tai jotka siirtyvät Divina-

valmisteen käyttöön jatkuvasta yhdistelmähoidosta, voivat aloittaa Divina-hoidon minä päivänä tahansa. Sekventiaalisesta tai muusta syklisestä hormonikorvaushoidosta Divina-valmisteeseen vaihtavat voivat aloittaa Divina-hoidon viimeisen (28 vrk:n) hoitajakson loppumisen jälkeen.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloitus- ja ylläpito-hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt (katso myös kohta 4.4).

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

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 valmisteen vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 menopaussin 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, tehdään vallitsevan seulontaohjelman 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 Divina-hoidon aikana, erityisesti:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometrioosi

- tromboemolian 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
- angioedeema (perinnöllinen tai hankinnainen).

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 endometriumien maligniteetin poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

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

Estrogeeniä ja progestageeniä 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 keustosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestageeniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiiviyyttä, mikä saattaa heikentää rintasyövän radiologista todentamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidovalmisteita 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 aiemmin esiintynyt laskimon tromboembolia tai hänellä on tunnettu trombofilinen tila, laskimon tromboemboian riski on tavallista suurempi ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä riskiä. Siksi hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Laskimon tromboemboian 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 tromboemboian suhteen ei ole päästy yksimielisyyteen.

Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on harkittava, tarvitaanko erityisiä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimon tromboemboian 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 tromboemboiaa 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 pyydetävä ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos tromboemboian 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 sepelvaltimotauriskää 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 toimintahäiriötä 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 kortikosteroideja 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).
- Maksaläiskä saattaa ilmetä satunnaisesti, etenkin jos niitä on esiintynyt raskauden aikana. Hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten, joilla on taipumus maksaläiskien esiintymiselle, tulisi minimoida altistus auringolle ja ultraviolettisäteilylle.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivista toimintaa. On joitakin todisteita siitä, että dementiariski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenihoitoon 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 estrogeeniä kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeeniä. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä

dasabuviriin kanssa tai glekapreviiriin ja pibrentasviiriin yhdistelmää. Katso kohta 4.5.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin 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, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

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

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät, saattavat suurentaa tai pienentää plasman estrogeenipitoisuutta, jos sukupuolihormoneja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

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

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*), voivat indusoida estrogeenien ja progestageenien metaboliaa.

Estrogeenin ja progestiinin lisääntynyt metabolia saattaa heikentää niiden kliinistä tehoa ja aiheuttaa muutoksia vuotoprofilissa.

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 dasabuviriin 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 dasabuviriin kanssa tai käytettäessä glekapreviiriin ja pibrentasviiriin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Divina-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito pitää keskeyttää välittömästi. Tulokset rajallisesta määrästä altistuneita raskauksia eivät osoita sikiön saaneen haittavaikutuksia medroksiprogesteroniasetaatista (MPA).

Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa näillä hormoneilla on havaittu reproduktiivista toksisuutta. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole tietoa.

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

Imetys

Divina-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Divina-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdollisia haittavaikutuksia esiintyy yleisimmin ensimmäisinä hoitokuukausina. Ne ovat tavallisesti lieviä ja yleensä loppuvat hoidon jatkuessa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaittuja sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituja haittavaikutuksia. Kaikkiaan 76 %:lla potilaista on odotettavissa haittavaikutuksia hormonihoidon aikana. Haittavaikutuksia on kerätty muun muassa kolmessa faasi III kliinisessä tutkimuksessa (n = 611), joista taulukkoon on otettu mukaan sellaiset haittavaikutukset, joilla on vähintään mahdollinen syy-yhteys estradiolihoitoon.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hyvänlaatuinen rinnan kasvain, hyvänlaatuinen kohdun limakalvon kasvain		Kohdun lihaskasvaimet
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet		Angioedeeman (perinnöllisen tai hankinnaisen) paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Turvotus, painon nousu, painon lasku	Ruokahalun voimistuminen, hyperkolesterolemia ¹		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus, hermostuneisuus, letargia	Ahdistuneisuus, unettomuus, apatia, tunteiden ailahtelu, keskittymiskyvyn heikkeneminen, mielialan tai libidon muutokset, euforia ¹ , kiihtyneisyys ¹		

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Migreeni, parestesiat, vapina ¹		
Silmät		Näköhäiriöt, silmien kuivuus ¹	Huono piilolinssien sieto	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto	Kuumat aallot	Korkea verenpaine ¹ , pinnallinen laskimotulehdus ¹ , purppura ¹	Laskimon tromboembolia (jalan syvässä laskimossa tai lantion alueen laskimossa tai keuhkoembolia) ²	Aivoiskemiat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus ¹ , riniitti ¹		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit, ilmavaivat	Ummetus, dyspepsia ¹ , ripuli ¹ , peräsuolen vaivat ¹		Vatsakipu, vatsan turvotus
Maksa ja sappi			Maksatoiminnan ja sapenkulun muutokset	Kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος		Akne, hiustenlähtö, ihon kuivuus, kynsien häiriöt ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹ , kyhmyruusu, urtikaria	Ihottuma	Ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten häiriöt, lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Tihentynyt virtsaaminen / lisääntynyt virtsaamistarve, virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakkotulehdus ¹ , virtsan värimuutokset ¹ , verivirtsaisuus ¹		

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu/pingotus, epäsäännöllinen emätinverenvuoto tai tiputteluvuoto, eritevuoto emättimestä, ulkosynnyttimien/emättimen häiriöt, kuukautishäiriöt	Rintojen suureneminen, rintojen arkuus, kohdun limakalvon liikakasvu, kohdun häiriöt ¹	Kuukautiskivut, PMS-oireiden kaltainen oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lisääntynyt hikoilu	Uupumus, laboratorioarvojen poikkeavuus ¹ , astenia ¹ , kuume ¹ , flunssankaltaiset oireet ¹ , huonovointisuus ¹		

¹ Raportoitu yksittäistapauksina kliinisissä tutkimuksissa. Pienen tutkimuspopulaation (n = 611) perusteella ei voi päätellä onko haittavaikutus melko harvinaisen vai harvinaisen.

² Ks. kohta 4.3 ja 4.4

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestageeni -hoidon yhteydessä:

- sydäninfarkti
- sappirakkosairaus
- ihon ja ihonalaisen kudoksen sairaudet: kloasma, *erythema multiforme*
- yli 65-vuotiaan todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4)
- pankreatiitti (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-progestiiniyhdistelmähoito			
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-progestiiniyhdistelmähoito			
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 taustatietona käytetty 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)

*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 tromboemboolian 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 tromboemboliariskin 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

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden jaksolla
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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Estrogeenin yliannostus saattaa aiheuttaa pahoinvointia, päänsärkyä ja vuotoa emättimestä. Suuria annoksia estrogeeniä sisältäviä ehkäisytabletteja syöneillä lapsilla ei useiden raporttien mukaan ole todettu vakavia haittavaikutuksia. Estrogeenin yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Syövän hoidossa käytetyt suuret annokset medroksiprogesterooniasetaattia eivät ole aiheuttaneet vakavia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03FB06.

Divina on kaksivaiheinen estrogeeni-progestiini-valmiste. Vaikuttava aine, 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 menopausin ja munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Koska estrogeeni edistää endometriumien kasvua, ilman progesteronia annettu estrogeeni lisää kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riskiä. Progestageenilisiä vähentää merkittävästi estrogeenin aiheuttamaa kohdun limakalvon liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Medroksiprogestiini-asetaatti (MPA) on luonnollisen progesteronin 17-alfa-hydroksi-6-metyyliprogesteronijohdannainen, jolla on vähemmän androgeenisia vaikutuksia kuin 19-norprogestageenijohdannaisilla, esimerkiksi noretisteroniasetaatilla. MPA sitoutuu progestiinispesifisiin reseptoreihin ja aiheuttaa endometriumin proliferatiivisen vaiheen muuttumisen sekretoriseksi vaiheeksi.

Kliinisten tutkimusten tuloksia

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen ja vuotoprofiili

Vaihdevuosioireet vähenivät ensimmäisinä hoitoviikkoina. Tyhjennysvuotoa (säännöllistä kuukautisten kaltaista vuotoa) esiintyi 86 prosentilla naisista kestäen keskimäärin 5 päivän ajan. Tyhjennysvuoto alkoi yleensä 2–3 päivää viimeisen 2 mg E₂V + 10 mg MPA -yhdistelmätabletin ottamisen jälkeen.

Läpäisy- ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi 24 prosentilla naisista hoidon kolmena ensimmäisenä kuukautena ja 34 prosentilla naisista 10–12 hoitokuukauden aikana. 10 prosentilla naisista ilmeni amenorreaa ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Osteoporoosin ehkäisy

Menopausista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntyneitä 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 hormonihoidon käyttämättömyyden.

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.

Yhden vuoden Divina-hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys (BMD) kasvoi $4,5 (\pm 2,9)$ % ja 2 vuoden jälkeen $6,5 (\pm 3,1)$ %. Sellaisten naisten, joilla BMD-taso lannerangan alueella säilyi samana tai nousi hoidon aikana, osuus oli 95,8 % yhden vuoden ja 95,7 % kahden vuoden jälkeen.

Divina-valmisteella oli vaikutus myös lonkan BMD-tasoon. Lisäys oli yhden vuoden kuluttua reisiluun kaulassa $1,0 (\pm 3,2)$ % ja 2 vuoden kuluttua $1,8 (\pm 3,9)$ %. Sellaisten naisten, joilla BMD-taso reisiluun kaulassa säilyi tai nousi hoidon aikana, osuus oli 58,3 % ja 60,9 % (= 1 ja 2 vuoden jälkeen). Wardin kolmiolle vastaavat arvot olivat $4,7 (\pm 5,9)$ % ja $7,0 (\pm 5,1)$ %, ja BMD-taso Wardin kolmiossa säilyi tai nousi hoidon aikana 83,3 %:lla ja 100 %:lla naisista.

5.2 Farmakokineetiikka

Estradiolivaleraatti imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta oraalisen annon jälkeen ja metaboloituu vapaaksi estradioliksi. Divina-valmisteella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa estradiolin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin $6,7 \pm 2,9$ tunnin kuluessa (t_{max}). Moniannostutkimuksessa 2 mg annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus (C_{max}) oli noin 234 ± 99 pmol/l, keskimääräinen pitoisuus ($C_{average}$) 180 ± 81 pmol/l ja minimipitoisuus (C_{min}) 135 ± 75 pmol/l. Tulokset ilmoitettu keskiarvoina \pm SD.

Elimistössä estradioli sitoutuu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin ja albumiiniin. Vapaa estradioli metaboloituu maksassa osittain vähemmän aktiivisiksi estrogeeneiksi, esim. estroniksi. Estronin huippupitoisuus plasmassa voidaan todeta $5,9 \pm 1,9$ h tabletin annon jälkeen. Estronin C_{max} oli noin $1\ 660 \pm 871$ pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l ja $C_{average}$ $1\ 120 \pm 674$ pmol/l. Tulokset ilmoitettu keskiarvoina \pm SD. Suurin osa estrogeeneistä erittyy konjugaatteina (sulfaatteina ja glukuronideina) munuaisten kautta.

MPA imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja jakautuu nopeasti verenkierrosta ekstravaskulaarisiin kudoksiin. MPA:n enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan $2,9 \pm 1,8$ tunnin kuluessa (t_{max}) yhden Divina-yhdistelmätabletin annosta. MPA 10 mg -annoksen jälkeen C_{max} oli noin 720 ± 285 pg/ml, C_{min} 212 ± 82 pg/ml ja $C_{average}$ 311 ± 117 pg/ml. Tulokset ilmoitettu keskiarvoina \pm SD. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 50–60 tuntia. Metabolia on niukasti dokumentoitu. MPA metaboloituu maksassa ja erittyy glukuronideina pääasiassa ulosteeseen sekä osaksi myös virtsaan ja sappeen. Metaboliittien farmakologisesta aktiivisuudesta ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet ovat osoittaneet estradiolilla ja medroksiprogesteroniasetaatilla olevan odotettuja estrogeeni- ja progestageenivaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Divina-tabletti (valkoinen)

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Liivate

Talkki

Magnesiumstearaatti

Divina-tabletti (sininen)
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Indigokarmiini (E132)
Liivate
Povidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

21 ja 3 x 21 tablettia: PVC/PVDC/alumiinilämpä inopakkaus.

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

9490

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. kesäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Divina tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vit tablett innehåller 2,0 mg estradiolvalerat.

En blå tablett innehåller 2,0 mg estradiolvalerat och 10,0 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt:

En vit tablett innehåller 82 mg laktos (som monohydrat).

En blå tablett innehåller 68 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

2,0 mg tablett: vit eller nästan vit, odragerad, rund, konvex tablett, diameter 7 mm. Kodmärkning D.

2,0 mg + 10,0 mg tablett: ljusblå, odragerad, rund, slät tablett med fasad kant, diameter 7 mm.

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 administreringsätt

Enligt kalenderkartan, 1 tablett per dag under en period på 21 dagar och därefter hålls en paus på 7 dagar.

Divina är ett östrogen-gestagenkombinationspreparat för cyklisk behandling på två faser. I den första fasen av behandlingsperioden tas en vit 2 mg tablett, som innehåller estradiolvalerat, en gång per dag i 11 dagar. I den andra fasen av behandlingsperioden tas en blå tablett en gång per dag under följande 10 dagar. Den blåa tabletten innehåller 2 mg estradiolvalerat och 10 mg medroxiprogesteronacetat. Efter detta hålls en paus på 7 dagar, varvid livmoderns tömningsblödning sker.

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

som byter till Divina från en sekventiell eller annan cyklisk hormonersättningsbehandling kan inleda Divina-behandlingen efter föregående (28 dygns) behandlingsperiod avslutats.

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

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

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 de aktiva substanserna 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 överväger 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 hormonersättningsbehandling 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 baseras 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 Divina-behandling, särskilt:

- leiomyom (uterina muskeltumörer) eller endometriosis
- riskfaktorer för tromboemboli (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
- angioödem (ärfligt eller förvärvat).

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 blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

- Riskerna för endometriehyperplasi och karcinom ökar om patienten, med intakt livmoder, behandlas med långa perioder enbart med östrogen. Risken för endometrie-cancer har rapporterats öka 2–12-faldigt enligt behandlingstid och östrogendos (se avsnitt 4.8) hos patienter som enbart använder östrogen i jämförelse med icke-behandlade patienter. Efter avslutad behandling kan risken förbli högre än normalt 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 stänklödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrotts- eller stänklödningen 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.

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 en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder östrogen-gestagenkombinationsbehandling (se avsnitt 4.8). Risken ökar efter ca 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 bröstcancer-risken 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 trombofilt 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 tromboserna 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, särskilt om de förekommit under graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera exponering för sol och ultraviolettera 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.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener 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 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 och gestagener.

En ökad metabolism av östrogen och gestagen kan försvaga deras kliniska 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 lamotriginlukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsbehandling 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

Divina är inte indicerat under graviditet. Om patienten blir gravid under behandlingen, ska behandlingen avbrytas omedelbart. Data från begränsad mängd exponerade graviditeter tyder inte på att fostret utsatts för biverkningar av medroxiprogesteronacetat (MPA).

Reproduktiv toxicitet har observerats i undersökningar med försöksdjur med dessa hormoner. Möjlig risk för människan är inte känd.

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

Amning

Divina är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Divina har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eventuella biverkningar förekommer mest frekvent under de första behandlingsmånaderna. De är vanligtvis lindriga och i regel övergående med fortsatt behandling.

I följande tabell presenteras biverkningar som observerats vid kliniska studier samt biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts. Totalt förväntas biverkningar hos 76 % av patienterna under hormonbehandling. Biverkningar har samlats i bl.a. tre fas III kliniska studier (n = 611), av vilka biverkningar som har minst en eventuellt bakomliggande orsak i estradiolbehandlingen har inkluderats i tabellen.

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		Uterina fibroider
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion		Försämring av angioödem (hereditärt eller förvärvat)
Metabolism och nutrition	Svullnad, viktökning, viktminskning	Ökad aptit, hyperkolesterolemi ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet, letargi	Ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentrationsförmåga, förändringar i humör eller libido, eufori ¹ , agitation ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel	Migrän, parestesi, tremor ¹		
Ögon		Synstörningar, torra ögon ¹	Överkänslighet mot kontaktlinser	
Hjärtat		Hjärtklappning		

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)
Blodkärl	Värmevallningar	Hypertoni ¹ , yttlig flebit ¹ , purpura ¹	Venös tromboembolism (i djup ven i benet eller ven i pelvis eller lungemboli) ²	Hjärnischemier
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ¹ , rinit ¹		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, magkramper, gasbesvär	Förstoppning, dyspepsi ¹ , diarré ¹ , rektala besvär ¹		Buksmärta, uppblåsthet
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktion och gallflöde	Kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad		Akne, håravfall, torr hud, nagelbesvär ¹ , hudknutor ¹ , hirsutism ¹ , erythema nodosum, urtikaria	Utslag	Eksem
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	Smärta/spänning i bröstet, oregelbunden vaginal blödning eller stänkeblödning, vaginal flytning, störning i vulva/vagina, menstruationsrubbningar	Bröstförstoring, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi, störningar i livmoder ¹	Menstruations-smärta, PMS-liknande syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ökad svettning	Trötthet, onormala laborativvärden ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensaliknande symtom ¹ , sjukdomskänsla ¹		

¹Rapporterats i enstaka fall i kliniska prövningar. Enligt den lilla studiepopulationen (n = 611) kan det inte bestämmas om biverkningen är mindre vanlig eller sällsynt.

²Se avsnitt 4.3 och 4.4.

Andra biverkningar som rapporterats i samband med östrogen-gestagenbehandling:

- hjärtinfarkt
- gallblåsesjukdom
- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erythema multiforme*
- sannolik demens hos över 65-åring (se avsnitt 4.4)
- pankreatit (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 behandlingstidens längd (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	Risikkvot (95 %	Ytterligare fall per
-----------------------	--------------	-----------------	----------------------

	1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	konfidensintervall)	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) + medroxiogesteronacetat‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

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

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

Risk för endometrie cancer

Postmenopausal 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 endometrie cancer (se avsnitt 4.4). Baserat på varaktigheten och
östrogendosen av enbart östrogenbehandling var riskökningen för endometrie cancer 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 endometrie cancer risken
(riskkvot 1,0 [0,8–1,2]).

Risk för ovarial cancer

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

I 52 epidemiologiska studiers metaanalys observerades att risken för ovarial cancer 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. Ovarial cancer 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 placebogruppern 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 1 000 kvinnor i placebogrupper under 5 år	Risikkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5 årsperiod
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 godkännts. 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

Överdoser av östrogen kan orsaka illamående, huvudvärk och vaginal blödning. Enligt flera rapporter har inga allvarliga biverkningar hos barn som intagit preventivtablett, som innehåller stora östrogendoser, konstaterats. Behandlingen av överdosering av östrogen är symtomatiskt. Inga allvarliga biverkningar har orsakats av stora doser av medroxi-progesteronacetat, som används i cancerbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan: Gestagener i kombination med estrogener, sekvenspreparat. ATC-kod: G03FB06.

Divina är ett bifasigt östrogen-gestagenpreparat. Det aktiva ämnet, estradiolvalerat, är en syntetisk 17 β -estradiol som är kemiskt och biologiskt identisk med människans egna estradiol. Den ersätter den egna minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Östrogener förebygger benskörhet efter menopaus och efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar endometrietillväxt ökar risken för endometriehyperplasi och

endometrie-cancer om inte progesteron ges som tillägg med östrogen. Gestagentillägg reducerar betydligt risken för den östrogeninducerade endometriehyperplasin hos kvinnor med kvarvarande livmoder.

Medroxi-progestinacetat (MPA) är ett 17-alfa-hydroxi-6-metylprogesteronderivat av naturligt progesteron och har mindre androgena effekter än 19-norprogestogenderivat, t.ex. noretisteronacetat. MPA binder till gestagenspecifika receptorer och orsakar en omvandling av proliferativ fas till sekretorisk fas i endometrium.

Resultat från kliniska prövningar

Lindring av symtom på östrogenbrist och blödningsprofil

Menopausala symtom lindrades under de första behandlingsveckorna. Tömningsblödning (regelbunden menstruationsliknande blödning) uppträdde hos 86 % av kvinnorna och varade i genomsnitt 5 dagar. Tömningsblödningen startade i regel 2–3 dagar efter intagning av sista 2 mg E₂V + 10 mg MPA-kombinationstabletten.

Genombrotts- och/eller stänklödning uppträdde hos 24 % av kvinnorna under de första tre månaderna av behandlingen och hos 34 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10–12. Hos 10 % av kvinnorna förekom amenorré under det första behandlingsåret.

Osteoporosprofilax

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 (endast östrogen-samt kombinationsbehandling) hos en frisk kvinna minskar på höft- och ländryggsfrakturer samt andra osteoporosfrakturer. Hormonersättningsbehandling kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg bendensitet eller osteoporos. Bevisen för detta är dock ännu begränsade.

Efter ett respektive två års Divina-behandling ökade ländryggens bentäthet (BMD) med 4,5 (±2,9) % samt 6,5 (±3,1) %. Andelen kvinnor vars BMD-värde i ländryggsområdet förblev samma eller ökade under behandlingen var 95,8 % efter ett år respektive 95,7 % efter två år.

Divina hade även en effekt på BMD-värdet i höften. Ökningen efter ett respektive två år var 1,0 (±3,2) % samt 1,8 (±3,9) % i lårbenshalsen. Andelen kvinnor vars BMD-värde i lårbenshalsen förblev samma eller ökade under behandlingen var 58,3 % och 60,9 % (= efter 1 och 2 år). Motsvarande värden för Ward's triangle var 4,7 (±5,9) % och 7,0 (±5,1) % och BMD-värdet i Ward's triangle förblev samma eller ökade under behandlingen hos 83,3 % respektive 100 % av kvinnorna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estradiolvalerat absorberas väl från matspjälkningskanalen efter oral administrering och metaboliseras till fritt estradiol. I en farmakokinetisk studie med Divina, uppnåddes maximal plasmakoncentration av estradiol inom $6,7 \pm 2,9$ timmar (t_{max}). I en multipeldosstudie, efter en 2 mg dos var plasmans maximala koncentration (C_{max}) cirka 234 ± 99 pmol/l, genomsnittliga koncentrationen ($C_{average}$) 180 ± 81 pmol/l och minimikoncentrationen (C_{min}) 135 ± 75 pmol/l. Resultaten är presenterade som medelvärden ± SD.

I kroppen binder estradiol till könshormonbindande globulin och albumin. Fritt estradiol metaboliseras i levern delvis till mindre aktiva östrogener, t.ex. till estron. Estronets maximala plasmakoncentration kan observeras $5,9 \pm 1,9$ h efter administrering av tablett. Estronets C_{max} var cirka $1\,660 \pm 871$ pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l och $C_{average}$ $1\,120 \pm 674$ pmol/l. Resultaten är presenterade som medelvärden ± SD. Majoriteten av östrogenerna utsöndras via njurarna som konjugater (sulfater och

glukuronider).

MPA absorberas väl från matspjälkningskanalen och distribueras snabbt från blodcirkulationen till extravaskulära vävnader. Den maximala koncentrationen av MPA i plasma uppnås inom $2,9 \pm 1,8$ timmar (t_{max}) efter administrering av en Divina-kombinationstablett. Efter en 10 mg MPA-dos var C_{max} cirka 720 ± 285 pg/ml, C_{min} 212 ± 82 pg/ml och $C_{average}$ 311 ± 177 pg/ml. Resultaten är presenterade som medelvärden \pm SD. Den terminala elimineringshalveringstiden är 50–60 timmar. Metabolismen är knappt dokumenterad. MPA metaboliseras i levern och utsöndras som glukuronider huvudsakligen i avföringen samt delvis i urinen och gallan. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med estradiol och medroxiprogesteronacetat har påvisat förväntade östrogen- och gestageneffekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Divina-tablett (vit)

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Talk
Magnesiumstearat

Divina-tablett (blå)

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Indigokarmin (E132)
Gelatin
Povidon
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

21 och 3 x 21 tabletter: PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackning.

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

9490

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 maj 1987
Datum för den senaste förnyelsen: 16 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.6.2023