

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 (2 mg) tabletti sisältää 86,6 mg laktoosimonohydraattia

Yksi sininen (2 mg/10 mg) tabletti sisältää 72,0 mg laktoosimonohydraattia

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 Divinaan

jatkuvasta yhdistelmähoidosta, voivat aloittaa Divina-hoidon minä päivänä tahansa. Sekventiaalisesta tai muusta syklistä hormonikorvaushoidosta Divinaan 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 trombofilinen 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 endometriooosi
- 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
- perinnöllinen angioödeema.

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-analysissä 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 tiivistä, mikä saattaa heikentää rintasyövän radiologista todentamista.

Munasarjasyöpä

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

Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on harkittava, tarvitaanko erityisiä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimon tromboembolian 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 segregaatiota 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 pyydettävä ottamaan yhteys lääkäriin 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.
- 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 sitoja-proteiinien, 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).
- Maksaläiskiä 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.

Valmiste sisältää laktoosimonohydraattia: valkoiset (Divina 2 mg) tabletit 86,6 mg, siniset (Divina 2 mg/10 mg) tabletit 72,0 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule 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. Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*), voivat indusoida estrogeenien ja progestageenien metaboliaa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Divinaa 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 medroksiprogesterooniasetaatista (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

Divinaa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Divina-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hyvänlaatuisen rinnan kasvain, hyvänlaatuisen kohdun limakalvon kasvain		Kohdun lihaskasvaimet
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet		Perinnöllisen angioödeeman 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		
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Migreeni, parestesiat, vapina ¹		
Silmät		Näköhäiriöt, silmien kuivuus ¹	Huono piilolinssien sieto	
Sydän		Sydämentykytykset		
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 kudokset		Akne, hiustenlähtö, ihon kuivuus, kynsien häiriöt ¹ , ihokyyhmyt ¹ ,	Ihottuma	Ekseema

		hirsutismi ¹ , kyhmyruusu, urtikaria		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten häiriöt, lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Tihentynyt virtsaaminen / lisääntynyt virtsaamistarve, virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakkotulehdus ¹ , virtsan värimuutokset ¹ , verivirtsaisuus ¹		
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 harvinainen vai harvinainen.
- 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 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

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhte (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-haitta -tasapainon 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 medroksiprogesteroniasetaattia 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, estradiolovaleraatti, 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 endometriumin kasvua, ilman progesteronia annettu estrogeeni lisää kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riskiä. Progestageenilisä 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-norprogestogeenijohdannaisilla, esimerkiksi noretisteroniasetaatilla. MPA sitoutuu progestiinispesifisiin reseptoreihin ja aiheuttaa endometriumissa proliferatiivisen vaiheen muuttumisen sekretoriseksi vaiheeksi.

Kliinisten tutkimusten tuloksia

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen ja vuotoprofiili

Vaihdevuosisoireet 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 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.

Yhden vuoden Divina-hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys (BMD) kasvoi 4,5 (±2,9) % ja 2 vuoden jälkeen 6,5 (±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.

Divinalla oli vaikutus myös lonkan BMD-tasoon. Lisäys oli yhden vuoden kuluttua reisiluun kaulassa 1,0 (±3,2) % ja 2 vuoden kuluttua 1,8 (±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 (±5,9) % ja 7,0 (±5,1) %, ja BMD-taso Wardin kolmiossa säilyi tai nousi hoidon aikana 83,3 %:lla ja 100 %:lla naisista.

5.2 Farmakokinetiikka

Estradiolivaleraatti imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta oraalisen annon jälkeen ja metaboloituu vapaaksi estradioliksi. Divinalla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa estradiolin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 6,7 ± 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 ±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 ± 1,9 h tabletin annon jälkeen. Estronin C_{max} oli noin 1 660 ± 871 pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l ja C_{average} 1 120 ± 674 pmol/l. Tulokset ilmoitettu keskiarvoina ±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 progestageeni vaikutuksia.

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 ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

30.7.2020