

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Divigel 0,1 % geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: propyleeniglykoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpinäkyvä geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoitona estrogeenin puutoksen aiheuttamiin oireisiin vaihdevuosi-ikäisille naisille.

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

Kokemuksia hormonikorvaushoidosta yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vähän.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja sen jatkuessa tulee käyttää pienintä tehokasta

annosta ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt (katso myös kohta 4.4).

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

Antotapa

Divigeliä levitetään puhtaalle ja kuivalle iholle.

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

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 vaikuttavalle aineelle 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, toimeenpannaan 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 hormonihoiton aikana. Nämä tautitilat saattavat harvinaisissa tapauksissa uusiutua tai vaikeutua Divigel-hoidon aikana, erityisesti:

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

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

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

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

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

Kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riskit kasvavat, jos potilasta, jolla on kohtu tallella, hoidetaan pitkiä aikoja pelkästään estrogeenillä. Endometriumisyövän 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.

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

Rintasyöpä

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

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

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

Pelkkä estrogeenihoito

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

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

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimon tromboembolia

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

- Jos potilaalla on ollut laskimon tromboembolia tai on tunnettu trombofiilinen tila, laskimon 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 segregatiota tromboosien esiintyvyys suvussa noudattaa, tai jos syy on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai on useita syitä), hormonikorvaushoito on

vasta-aiheista.

- Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saaville hormonikorvaushoidon hyötyä ja riskejä on harkittava tarkkaan.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on lopetettava. Potilasta on pyydyttävä ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos tromboemolian 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 sitojaproteiinien, kuten kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet saattavat suurentua ja lisätä kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien määrää verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien määrät pysyvät muuttumattomina. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa1-antitrypsiini, seruloplasmii).

Maksaläiskiä voi toisinaan ilmetä etenkin naisilla, joka ovat saaneet maksaläiskiä raskauden aikana.

Naisten, joilla on taipumusta maksaläiskisiin, on syytä minimoida altistumista auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle hormonikorvaushoidon aikana.

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

Divigel sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa ärsyttää ihoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Divigeliä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Divigelin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

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

Alla on lueteltu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voi olettaa ilmenevän 76 %:lla potilaista. Haittavaikutuksia, joita ilmeni yli 10 %:lla potilaista kliinisissä tutkimuksissa olivat reaktiot antopaikassa sekä kipu rinnoissa.

Ihon kautta annosteltavan estradiolihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

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

Iho ja ihonalainen kudus		Akne, alopesia, kuiva iho, kyhmyruusu, urtikaria	Ihottuma	Kontakti-dermatiitti, ekseema, kynsioireet ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niveloireet, lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Lisääntynyt virtsaamistarve/virtsaamistiheys		Virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakon tulehdus ¹ , virtsan värjäytyminen ¹ , verivirtsaisuus ¹
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus/kipu/pingottuneisuus, läpäisyvuoto tai tiputtelu, emätinerite, vulvan/vaginan oireet, kuukautishäiriöt	Rintojen suureneminen, rintojen arkuus, kohdun limakalvon hyperplasia	Kivuliaat kuukautiset, PMS:n kaltainen oireyhtymä	Kohtuoireet ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ihon ärtyneisyys, antopaikan kutina, kipu, lisääntynyt hikoilu	Uupumus		Poikkeavat laboratorioarvot ¹ , voimattomuus ¹ , kuume ¹ , flunssa-oireyhtymä ¹ , huonovointisuus ¹

- 1) Raportoitu yksittäistapauksissa. Kun otetaan huomioon pieni tutkimuspopulaatio (n=611) ei näiden tulosten perusteella voida päätellä onko kyse melko harvinaisista vai harvinaisista haitoista.
- 2) Katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestageenihoidon yhteydessä:

- Estrogeenistä riippuvaiset kasvaimet, hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset, esim. endometriumsyöpä
- Sydäninfarkti ja aivohalvaus
- Sappirakkosairaus
- Ihon ja ihonalaisen kudoksen sairaudet: kloasma, *erythema multiforme* Yli 65-vuotiaan todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmää yli viisi vuotta.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmäkorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu siitä, kuinka kauan hoitoa on käytetty (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

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

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50-54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-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 esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

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

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

#CEE = konjugoitu hevosestrogeeni

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

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

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

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

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

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

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeeniä sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimon tromboemolian riski

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

WHI-tutkimukset – laskimon tromboemoliariskin lisäys viiden vuoden käytön aikana

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

*Tutkittavilta naisilta oli kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

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

Iskeemisen aivohalvauksen riski

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

Suhteellinen riski ei riipu iästä eikä käytön kestosta, mutta koska riski sinänsä riippuu selvästi iästä, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä iän myötä, ks. kohta 4.4.

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

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

*Tässä ei eroteltu iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Kliinisten tutkimusten tuloksia

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen

Vaihdevuosisoireet vähenivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.

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 hormonihoidon käyttämättömillä.

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri 974P
Trolamiini
Propyleeniglykoli
Etanoli 96 %
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäisapakattu alumiinilaminaattipakkaus.

0,5 g x 28 annospussia

0,5 g x 91 annospussia

1,0 g x 28 annospussia

1,0 g x 91 annospussia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Myyntipakkauksessa erillinen käyttöohje.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11445

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.7.2020