

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Divigel 0,5 mg/pumptryckning transdermal gel  
Divigel 1 mg/pumptryckning transdermal gel

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Divigel 0,5 mg/pumptryckning transdermal gel:

En pumptryckning levererar 0,5 g gel som innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,5 mg estradiol.

#### Divigel 1 mg/pumptryckning transdermal gel:

En pumptryckning levererar 1 g gel som innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 1 mg estradiol.

#### Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Transdermal gel  
Genomskinligt gel.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonersättningsbehandling för symptom orsakade av östrogenbrist hos kvinnor i övergångsålder.

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

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

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

Kvinnor som inte tidigare använt hormonersättningsbehandling eller som övergår till Divigel från en kontinuerlig kombinationsbehandling kan inleda Divigel-behandlingen vilken dag som helst. Kvinnor som byter till Divigel från en sekventiell hormonersättningsbehandling kan inleda Divigel-behandlingen efter den sista behandlingscykeln avslutats.

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

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

#### Administreringsätt

Divigel appliceras på ren och torr hud.

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

När man tar i bruk en ny Divigel-pumpflaska måste flaskan först beredas för användning. De två första geldoserna ska kasseras.

Metoder för att undvika oavsiktlig exponering genom hudkontakt:

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

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Hormonersättningsbehandling ska endast användas för behandling av sådana postmenopausala symtom som försämrar livskvaliteten. Nyttariskbalansen gällande båda terapeutiska indikationerna ska utvärderas noggrant minst årligen och hormonersättningsbehandling ska fortsättas endast så länge dess nytta är större än dess risker.

Kunskap kring riskerna associerade med hormonersättningsbehandling för prematur menopaus är begränsad. På grund av biverkningarnas låga absoluta risk hos yngre kvinnor, kan dock nyttariskbalansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

##### **Medicinsk undersökning och uppföljning av behandling**

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

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

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

##### **Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet**

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

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

##### **Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen**

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

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

##### **Endometriehyperplasi och karcinom**

Riskerna för endometriehyperplasi och karcinom ökar om patienten, med intakt livmoder, behandlas under långa perioder med enbart östrogen. Risken för endometrie-cancer har rapporterats öka 2–12-faldigt enligt behandlingstid och östrogen-dos (se avsnitt 4.8) hos personer som enbart använder

östrogen i jämförelse med icke-behandlade personer. Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

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

Genombrotts- och stänklödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om blödningen 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.

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

### **Bröstcancer**

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

### **Behandling med kombination av östrogen och gestagen**

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

### **Behandling med enbart östrogen**

WHI-studien fann ingen högre risk än normalt för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som använde enbart östrogen i hormonersättningsbehandlingen. I icke-experimentella studier har bröstcancerriken 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/m<sup>2</sup>), graviditet eller postpartumperioden, 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 könsteroider i blodet. Mängden fria eller biologiskt aktiva hormoner hålls oförändrade. Koncentrationerna av andra plasmaproteiner kan stiga (substrat för angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Kloasma kan uppträda sporadiskt hos kvinnor, särskilt om de förekommit under graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera exponering för solljus och 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 och dasabuvir med eller utan ribavirin, 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 eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 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, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir respektive dasabuvir med eller utan ribavirin 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 följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

#### **Potentiell överföring av estradiol till barn**

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

Patienterna ska instrueras att:

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

#### Hjälpämnen

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

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

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Kombinationer av flera HIV-proteashämmare och av icke-nukleosida omvända transkriptashämmare, inklusive kombinationerna av HCV-hämmare, kan höja eller sänka plasmans östrogenhalt, om könshormoner används samtidigt. Nettoeffekten av dessa ändringar kan i vissa fall vara av klinisk betydelse.

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

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

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

##### Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan 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 och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel, samtidigt med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir respektive dasabuvir med eller utan ribavirin 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 följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

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

#### Amning

Divigel är inte indicerat under amning.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har gjorts på Divigel-produktens effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

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

Nedan presenteras biverkningar som rapporterats vid både kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Biverkningar kan förväntas hos 76 % av patienterna. Biverkningar som förekom hos över 10 % av patienterna i kliniska studier var reaktioner vid administreringsstället och smärta i bröstet.

Biverkningar rapporterade i samband med estradiolbehandling som administrerats via huden:

| <b>Organsystem</b>  | <b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                       | <b>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b> | <b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b> |
|---|--|---|--|---|
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) |  | Benign brösttumör, benign endometrietumör   |  | Myom  |
| Immunsystemet   |  | Överkänslighetsreaktion   |  | Försämring av angioödem (hereditärt eller förvärvat)                  |
| Metabolism och nutrition  | Svullnad, viktökning, viktminskning                              | Ökad aptit  |  | Hyperkolesterolemi <sup>1</sup>                                       |
| Psykiska störningar   | Depression, nervositet, sömnhet                                  | Förändringar i humör och libido, ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentrationsförmåga |  | Eufori <sup>1</sup> , agitation <sup>1</sup>                          |
| Centrala och perifera nervsystemet  | Huvudvärk, svindel   | Migrän, parestesi   |  | Tremor <sup>1</sup>   |

| 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)  |
|---|---|--|---|---|
| Ögon  |   | Försämrad syn  | Överkänslighet mot kontaktlinser  | Torra ögon <sup>1</sup>   |
| Hjärtat   |   | Hjärtklappning   |   |   |
| Blodkär   | Värmevallningar   |  | Hypertoni, venös tromboembolism (i djup ven i benet eller ven i pelvis eller lungemboli) <sup>2</sup> | Hjärncirkulations störningar, yttlig flebit <sup>1</sup> , purpura <sup>1</sup>   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     |   |  |   | Dyspné <sup>1</sup> , rinit <sup>1</sup>  |
| Magtarmkanalen  | Illamående, kräkningar, magkramper, gasbesvär   | Förstoppning   |   | Buksmärta, uppblåsthet, dyspepsi <sup>1</sup> , diarré <sup>1</sup> , rektala besvär <sup>1</sup>   |
| Lever och gallvägar   |   |  | Förändringar i leverfunktion och gallflöde  | Kolestatisk gulsot  |
| Hud och subkutan vävnad                                     |   | Akne, alopeci, torr hud, <i>erythema nodosum</i> , urtikaria | Utslag  | Kontaktdermatit, eksem, nagelbesvär <sup>1</sup> , hudknutor <sup>1</sup> , hirsutism <sup>1</sup>  |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       |   | Ledbesvär, muskelkramper                                     |   |   |
| Njurar och urinvägar  |   | Ökad urinering / ökat urineringsbehov                        |   | Urininkontinens <sup>1</sup> , cystit <sup>1</sup> , missfärgad urin <sup>1</sup> , hematuri <sup>1</sup>   |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Ömhet/smärta/spänning i bröstet, genombrotts- eller stänkblödning, vaginalt sekret, symtom i vulva/vagina, menstruations-rubbningar | Brösthörstoring, ömhet i bröstet, endometrie-hyperplasi      | Menstruations-smärta, PMS-liknande syndrom  | Symtom i livmoder <sup>1</sup>  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Irriterad hud, klåda vid administreringsställe, smärta, ökad svettning  | Utmattning   |   | Onormala laboratorievärden <sup>1</sup> , kraftlöshet <sup>1</sup> , feber <sup>1</sup> , influensaliknande symtom <sup>1</sup> , sjukdomskänsla <sup>1</sup> |

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

<sup>2</sup>Se avsnitt 4.3 och 4.4.

### **Andra biverkningar som rapporterats i samband med östrogen-gestagenbehandling:**

- Östrogenberoende tumörer, benigna och maligna, t.ex. endometrie cancer
- Hjärtinfarkt och stroke
- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erythema multiforme*
- Sannolik demens hos över 65-åringar (se avsnitt 4.4).

### **Bröstcancerrisk**

- En till och med dubblerad risk för bröstcancer har rapporterats för kvinnor som använt östrogen-gestagenkombination i över fem år
- Den ökade insjukningsrisken för kvinnor som använder enbart östrogen är mindre än för kvinnor som använder kombinationsersättningsbehandling
- Riskens storlek är beroende av behandlingens varaktighet (se avsnitt 4.4)
- Absoluta riskestimeringar, 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/m<sup>2</sup>)**

| 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 |
|--|---|-----------|---|
| <b>Hormonersättningsbehandling med enbart östrogen</b> |   |           |   |
| 50   | 13,3  | 1,2       | 2,7   |
| <b>Östrogen-gestagenkombinationsbehandling</b>         |   |           |   |
| 50   | 13,3  | 1,6       | 8,0   |

\* I jämförelse med incidenstal i England 2015 hos kvinnor med viktindex 27 (kg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>)**

| 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 |
|--|---|-----------|--|
| <b>Hormonersättningsbehandling med enbart östrogen</b> |   |           |  |
| 50   | 26,6  | 1,3       | 7,1  |
| <b>Östrogen-gestagenkombinationsbehandling</b>         |   |           |  |
| 50   | 26,6  | 1,8       | 20,8   |

\* I jämförelse med incidenstal i England 2015 hos kvinnor med viktindex 27 (kg/m<sup>2</sup>).

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

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

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

#CEE = konjugerat hästöstrogen

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

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

### Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

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

Endast östrogen rekommenderas inte i hormonersättningsbehandling för kvinnor med kvarvarande livmoder eftersom det ökar risken för 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 (risikkvot 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 (risikkvot 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. Insjuknande 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 tromboembolism under 5 års användning

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

\* Undersökta kvinnor hade genomgått hysterektomi.

### Risk för kranskärlssjukdom

Lätt förhöjd risk för kranskärlssjukdom 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 placebogruppen under 5 år | Risikkvot (95 % konfidensintervall) | Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare |
|-----------------------|--|-------------------------------------|--|
| 50–59                 | 8  | 1,3 (1,1–1,6)                       | 3 (1–5)                                  |

\* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke gjordes.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av genital funktion, Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA03.

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

#### Resultat från kliniska prövningar

##### Lindring av symtom på östrogenbrist

Menopausala syndrom lindrades under de första behandlingsveckorna.

##### Osteoporosprofylax

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

WHI-studien och metaanalysstudierna tyder på att hormonersättningsbehandling (enbart östrogen- samt kombinationsbehandling) hos en frisk kvinna minskar på höft- och ländryggsfrakturer samt andra osteoporosfrakturer. Hormonersättningsbehandling kan även förhindra benfrakturer hos kvinnor med låg bendensitet eller osteoporos. Bevisen för detta är dock ännu begränsade.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

| Divigel-dos | C <sub>max</sub> (pmol/l) | C <sub>average</sub> (pmol/l) | C <sub>min</sub> (pmol/l) |
|-------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 0,5 mg      | 143                       | 75                            | 92                        |
| 1 mg        | 247                       | 124                           | 101                       |
| 1,5 mg      | 582                       | 210                           | 152                       |

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

#### Bedömning av miljörisken (ERA)

Miljöriskbedömningen har visat att detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Karbomer 974P  
Trolamin  
Propylenglykol  
Etanol 96 %  
Vatten, renat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Divigel 0,5 mg/pumptryckning transdermal gel: 2 år.  
Divigel 1 mg/pumptryckning transdermal gel: 1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras upprätt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningsmaterialet är en plastflaska. Flaskan är försluten med en plastpump som har ett skyddslock av plast jämte en yttre plastkork. Det finns en innerpåse inuti flaskan. Innerpåsen för Divigel 0,5 mg/pumptryckning transdermal gel är foliebelagd och har en över- och underdel av polyeten. Innerpåsen för Divigel 1 mg/pumptryckning transdermal gel är av LDPE och har en överdel av polyeten. En flerdospumpflaska innehåller 84 doser.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

0,5 mg/pumptryckning: 42044  
1 mg/pumptryckning: 43009

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 april 1994  
Datum för den senaste förnyelsen: 3 mars 2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.7.2025