

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Divigel 0,5 mg gel

Divigel 1 mg gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Estradiolhemihydrat motsvarande 0,5 mg estradiol per endosbehållare

Estradiolhemihydrat motsvarande 1 mg estradiol per endosbehållare

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

Gel, endosbehållare.

Mjuk, opalescent gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Divigel är en gel för transdermal användning. Divigel kan användas för kontinuerlig eller cyklisk behandling.

Behandlingen kan vanligen påbörjas med en daglig dos av 1 mg estradiol (1 g gel), men valet av initial dos bör baseras på svårighetsgraden av patientens symtom. Beroende på det kliniska svaret kan dosen justeras individuellt efter 2–3 cykler från 0,5 g till 1,5 g dagligen, motsvarande 0,5 mg till 1,5 mg estradiol dagligen. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Till kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas det att Divigel kombineras med en lämplig dos av gestagen i minst 12–14 dagar i följd per månad/28-dagars cykel eller kontinuerligt för att motverka östrogenstimulerad endometriehyperplasi. Hysterektomerade kvinnor rekommenderas inte gestagentillägg utom i fall av tidigare diagnostiserad endometrios.

Kvinnor som inte behandlas med HRT, eller kvinnor som övergår från kontinuerlig kombinerad HRT-produkt, kan påbörja behandlingen med Divigel den dag som passar. Kvinnor som övergår från behandling med kontinuerlig sekventiell HRT-produkt ska påbörja behandlingen dagen efter att föregående behandlingscykel är avslutad.

Om patienten glömt att applicera en dos, ska en ny dos appliceras så snart som möjligt om inte dosen är mer än 12 timmar försenad. Om dosen är mer än 12 timmar försenad appliceras den inte, utan nästa dos tas enligt det ursprungliga schemat. En glömd dos kan öka risken för genombrottsblödning och stänklödning.

Det finns ingen relevant indikation för användning av Divigel till barn.

Administreringssätt

Applicera på torr och ren hud.

Divigel appliceras på huden en gång dagligen. Alternera dagligen mellan applikationsställen på nedre delen av bålen eller på höger eller vänster lår. Appliceringsytan bör vara av 1–2 handflators storlek. Divigel ska inte appliceras på bröstet, i ansiktet eller på irriterad hud. Efter appliceringen bör gelen få torka ett par minuter och appliceringsstället bör inte tvättas den närmaste timmen. Kontakt med gelen i ögonregionen ska undvikas.

- 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 partner) eller husdjur av misstag rör appliceringsområdet, ska dennes utsatta hudområde genast tvättas med tvål och vatten.

Om man inte följer dessa försiktighetsåtgärder kan estradiolgel oavsiktligt överföras till andra (t.ex. barn, partner, husdjur) genom nära hudkontakt, vilket kan orsaka biverkningar hos dem. 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 estradiol gel har applicerats (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- odiagnostiserad genital blödning
- obehandlad endometriehyperplasi
- tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionen ej normaliserats
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Divigel:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros
- arvet eller förvärvat angioödem.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år. Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.
- Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss

tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

- Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen- och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk av bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med VTE i anamnes eller kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som har haft kloasma under graviditeten. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera exponeringen för solljus och ultraviolett strålning under tiden de tar HRT.
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT 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 och 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 iakttagas 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

Estradiol gel 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 estradiol spray eller gel. 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 estradiol gel uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 62,5, 125 och 187,5 mg propylenglykol per 0,5, 1,0 respektive 1,5 g dos. Detta läkemedel innehåller 292,5, 585 och 877,5 mg alkohol (etanol 96 %) per 0,5, 1,0 respektive 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 behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.

Vid samtidig administrering med könshormoner kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosid-omvända transkriptashämmare inklusive kombinationer med HCV-hämmare öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör forskrivningsinformationen för samtidig medicinering inklusive HIV/HCV-antiviraler studeras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella relaterade rekommendationer.

Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener. Vid transdermal tillförsel undviks första-passage-effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen antas påverkas i mindre utsträckning av andra enzyminducerande substanser.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

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

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 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 med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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 och 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 iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Divigel är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Divigel, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Divigel är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra bil eller använda maskiner har gjorts.

4.8 Biverkningar

Under de första månaderna av behandlingen kan genombrottsblödning, stänklödning och ömhet i- eller förstoring av bröstet förekomma. Dessa är oftast övergående och försvinner normalt efter fortsatt behandling. Biverkningar som rapporterats i 3 fas III studier (n=611 exponerade kvinnor) är inkluderade i tabellen nedan om de ansetts vara minst troligt relaterade till transdermal behandling med estradiol 50 µ/dag eller estradiol 100 µ/dag.

Tabellen nedan listar biverkningar som rapporterats vid kliniska studier samt biverkningar som rapporterades efter marknadsintroduktion. Totalt sett förväntas 76 % av patienterna uppleva biverkningar. Biverkningar som förekommer hos > 10 % av patienterna i kliniska prövningar var lokala reaktioner och bröstsmärtor.

Biverkningar i samband med transdermal estradiolbehandling per organsystem framgår av tabellen nedan.

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Efter marknads- introduktion: Frekvensen inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Benign brösttumör, benign endometrie tumör		Uterina fibroider
Immunsystemet		Överkänslighets- reaktioner		Försämring av angioödem (hereditärt eller förvärvat)
Metabolism och nutrition	Viktökning, viktnedgång	Ökat aptit, hyperkolest-erolemi ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet, letargi	Ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentra- tionsförmåga förändringar i sexualdrift och humör, eufori ¹ , agitation ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Migrän, parestesi, tremor ¹		

Ögon		Försämrad syn, torra ögon ¹	Överkänslighet mot kontaktlinser	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkär	Värmevallningar	Hypertoni, ytlig flebit ¹ , purpura ¹	Venös tromboembolism (t ex djup ventrombos i ben eller pelvis och pulmonär embolism) ²	Cerebrala ischemiska händelser ¹ ,
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné ¹ , rinit ¹		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, magkramper, flatulens, buksmärta	Förstoppning, dyspepsi ¹ , diarré ¹ , rektala besvär ¹		Uppblåsthet (utspänd buk),
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktion och gallflöde	Kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Acne, alopecia, torr hud, nagelbesvär ¹ , hudknutor ¹ , hirsutism, erythema nodosum, urtikaria		Kontaktdermatit, eksem
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ledbesvär, muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Ökad miktionsfrekvens/urinträngningar, urininkontinens ¹ cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden vaginalblödning eller stänklödning, flytningar, sjukdom i vulva/vagina, menstruations-rubbningar smärta/spänning i bröstet	Bröstförstoring, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi, sjukdomar i livmodern ¹	Dysmenorré, premenstruellt-liknande syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Hudirritation, smärta, ökad svettning, ödem	Trötthet, onormala laboratorietest ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensa-syndrom ¹ , sjukdomskänsla ¹ ,		

¹)har rapporterats i enstaka fall i kliniska prövningar. Enligt den lilla studiepopulationen (n = 611) kan det inte bestämmas utifrån dessa resultat om händelserna är ovanliga eller sällsynta.

²)se avsnitt 4.3 och 4.4

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen / gestagen behandling:

- östrogenberoende benign eller malign tumör, t.ex. endometriecancer
- hjärtinfarkt och stroke
- gallblåsesjukdom
- hudsjukdomar: kloasma, erytema multiforme, vaskulär purpura
- trolig demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

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

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) 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 BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

WHI – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Riskkvot	Ytterligare fall per 1000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50–79	21	0.8 (0.7–1.0)	–4 (–6–0)*

Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡			
50–79	17	1.2 (1.0–1.5)	+4 (0–9)
*WHI-studie hos hysterektomerade kvinnor vilken inte visade på en ökad risk för bröstcancer. ‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade. CI = konfidensintervall			

Risken för endometrieccancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrieccancer är cirka 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT. För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrieccancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrieccancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrieccancer (Relativ Risk på 1.0 (0.8–1.2)).

Risk för ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen och eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI Studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt) *			
50–59	7	1.2 (0.6–2.4)	1 (–3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2.3 (1.2–4.3)	5 (1–13)
* Studie på kvinnor utan livmoder CI = konfidensintervall			

Risk för kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk av stroke* över 5 års användningstid.

Ålder (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT-användare
50–59	8	1.3 (1.1–1.6)	3 (1–5)
* ingen skillnad gjordes mellan ischemisk eller hemorragisk stroke.			

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vanligtvis tolereras östrogen väl även i massiva doser. Akuta toxicitetsstudier har inte visat någon risk för akuta negativa effekter vid oavsiktligt intag av en multipel av den dagliga terapeutiska dosen. Illamående, kräkningar och bortfallsblödning kan förekomma hos vissa kvinnor.

Överdoseffekter leder vanligtvis till bröstömhet, svullnad av mage eller bäcken, ångslan/ångest och irritation. Dessa symtom försvinner när behandlingen avslutas eller vid dossänkning. Överdoser är osannolikt med transdermal applicering. Det finns ingen specifik antidot och behandling bör vara symtomatisk. Gelen ska tvättas bort.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen i Divigel, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar kraftigt den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

Divigels farmakodynamik liknar de orala östrogenernas. Den huvudsakliga skillnaden jämfört med oral administration ligger i den farmakokinetiska profilen.

Divigels kliniska effekt vid behandling av menopausala symtom är jämförbar med den kliniska effekten av peroralt östrogen.

Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Divigel är en alkoholbaserad estradiolgel. När den appliceras på huden avdunstar alkoholen snabbt och estradiol absorberas genom huden och in i cirkulationen. Optimal absorption av mängden estradiol fås vid applicering av Divigel på ett område om 200–400 cm² (1–2 handflators storlek). Om Divigel appliceras på ett större område minskar däremot absorptionen signifikant. Till en viss grad lagras emellertid estradiol i subkutan vävnad varifrån estradiol avges successivt till cirkulationen. Vid transdermal administration undviks leverns första-passage-metabolism. Av dessa anledningar är fluktuationerna av östrogenkoncentrationen i plasma mindre uttalade med Divigel än då ett östrogen ges peroralt.

Perkutana doser på 0,5, 1,0 och 1,5 mg estradiol (0,5, 1,0 och 1,5 g Divigel) ger maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) på 143, 247 respektive 582 pmol/l. Motsvarande medelkoncentration (C_{medel}) under doseringsintervallet är 75, 124 respektive 210 pmol/l. Motsvarande $C_{\min}$ -koncentrationer var 92, 101 respektive 152 pmol/l. Under Divigel-behandlingen är förhållandet mellan estradiol och estron 0,4–0,7, medan detta förhållande för oral östrogenbehandling vanligen är sänkt till mindre än 0,2.

Genomsnittlig estradiol exponering i steady state med Divigel är 82 % jämfört med motsvarande oral dos av estradiolvalerat. I andra avseenden motsvarar metabolism och utsöndring av transdermalt estradiol de naturliga östrogenerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Estradiol är ett kvinnligt hormon med en etablerad klinisk användning, därför har inga toxikologiska studier med Divigel utförts. Studier på gelens irriterande effekt utfördes på kanin och hudkänslighet på marsvin. Baserat på resultat från dessa studier kan slutsatsen dras att Divigel i sällsynta fall kan förorsaka lätt hudirritation. Hudirritation kan reduceras genom att byta applikationsställe varje dag.

Miljöriskbedömning (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

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av aluminiumfolie PET/aluminium/PE i förpackningar om 28 eller 91 endosbehållare för varje styrka. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Divigel 0,5 mg gel: 13136

Divigel 1,0 mg gel: 13296

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1996-11-08.

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-03-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-16