

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIVIGEL 0,5 mg geel

DIVIGEL 1 mg geel

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üheannuselises pakendis on 0,5 g või 1 g geeli, mis sisaldab vastavalt 0,5 mg või 1 mg östradioli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: polüetüleenglükool

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Geel. Pehme, opalestseeruv geel.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Östrogenide puudusest tingitud sümptomite (nt kuumahood, öine higistamine, urogenitaaltrakti atroofia) hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel.

Teise rea ravimina postmenopausaalse osteoporoosi profülaktikaks naistel, kellel on kõrgenenud risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on kinnitatud osteoporoosi profülaktika.

Märkus: Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

DIVIGEL geel on ette nähtud nahale määrimiseks. DIVIGEL'iga ravi on kas tsükliline või pidev.

Tavaliselt on patsientidele sobiv algannus 1 mg östradioli (üks 1 g annusekotike või kaks 0,5 g annusekotikest) ööpäevas, ent aldoosi valik sõltub patsiendi sümptomite raskusest. Sõltuvalt kliinilisest vastusest võib ravimi annust reguleerida pärast 2 kuni 3 tsüklit patsiendile individuaalselt vahemikus 0,5...1,5 g geeli ööpäevas ehk 0,5...1,5 mg östradioli ööpäevas.

Perimenopausaalses perioodis olevatele patsientidele on soovitatav 1 kuu pikkune tsükkel. Selgelt postmenopausis olevatele patsientidele võib tsüklit pikendada näiteks 3 kuu pikkuseks.

Patsientidele, kellel on intaktne emakas, on oluline lisada DIVIGEL-ravile küllaldases doosis ja piisavalt kaua progestiini. Soovitavalt vähemalt 12...14 järjestikust päeva kuus/28-päevase tsükli jooksul või vastavalt östrogen-stimuleeritud endomeetriumi hüperplaasia arengule.

Östrogenasendusravi (ÖAR) üksinda on sobilik hüsterektomeeritud patsientidele, kellel varasemalt pole

diagnoositud endometriooosi.

### Manustamisviis

Manustada puhtale ja kuivale nahale.

Üks või kaks 0,5 g kotikesest või üks 1 g ja üks 0,5 g üheannuselist kotikest ravimit hõõrutakse kergelt alakeha, parema või vasaku reie nahale üks kord ööpäevas, manustamiskohti iga päev vahetades. Geel hõõrutakse kahe peopesa suurusele alale. DIVIGEL'i ei tohi määrada rindadele, näole ega ärritunud nahapiirkonnale. Pärast määrimist peab geeli laskma õhu käes mõni minut kuivada ja määrdekohta ei tohi pesta üks tund. Vältida tuleb geeli sattumist silma. Pärast ravimiga kokkupuutumist tuleb pesta käed .

Naistel, kes ei ole saanud hormoonasendusravi (HAR) või patsientidel, keda tuuakse üle järjepidevalt ravilt kombineeritud HAR-ravimitega, võib ravi DIVIGEL'iga alustada mistahes sobilikul päeval. Naistel, kes siiani on saanud hormoonasendusravi tsükliliselt või perioodilistelt, tuleb ravi DIVIGEL'iga alustada 28-päevase tsükli lõpetamisele järgneval päeval.

Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamiseks või ravi jätkamiseks tuleb kasutada kõige väiksemat efektiivset annust lühima perioodi jooksul (vt lõik 4.4.).

Kui patsient on unustanud ravimit manustada, tuleb ununenud annus määrada nahale nii ruttu kui võimalik. Juhul kui möödunud on üle 12 tunni, tuleb manustamata annus unustada ja jätkata edasi tavapärase skeemiga. Ravimi ununemine võib tõsta läbimurde-verejooksu ja määriva veristuse esinemise võimalust.

### **4.3 Vastunäidustused**

DIVIGEL on vastunäidustatud järgmiste seisunditega patsientidel:

- Teadaolev, ravitud rinnanäärmevähk või kahtlus rinnanäärmevähile.
- Teadaolev või kahtlustatav muu östrogeensõltuv pahaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk).
- Diagnoosimata genitaalne verejooks.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Trombemboolia esinemine käesolevalt või anamneesis (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Ägedad või hiljutised arterite trombemboolsed seisundid (nt stenokardia, aju- või müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kuni maksafunktsioon ei ole normaliseerunud.
- Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Porfüüria.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

HAR tohib postmenopausi sümptomite raviks alustada ainult juhul kui need sümptomid halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt üks kord aastas hoolikalt kaaluda kasu ja riski vahekorda ning jätkata HAR ainult niikaua, kuni kasu kaalub üles riskid.

Enneaegse menopausi korral kasutatava HAR riskide kohta on vähe tõendusmaterjali. Kuna nooremate naiste seas on absoluutse riski tase madalam, võib kasu-riski vahekord neile osutada soodsamaks võrreldes vanemate naistega.

### Arstlik läbivaatus/jälgimine

Enne östrogeenravi alustamist tuleb teha täielik günekoloogiline läbivaatus, rindade uuring ning võtta täielik isiklik ja perekonnaanamnees. Välistada tuleb rasedus. Ravi kestel tuleb perioodiliselt, individuaalselt kohandatud ajavahemike järel patsienti uuesti kontrollida. Naisi tuleb ka nõustada selles osas, milliste muutuste korral rindades peaksid nad pöörduma arsti poole (vt allpool lõik „Rinnanäärmevähk“). Kliinilisele ja individuaalsele vajadusele vastavalt on vajalik teostada lisauuringuid, sh mammograafiat, ning ravi vajalikkuse ja riskide vahekorda uuesti hinnata.

### Seisundid, mille korral on vajalik järelevalve

Kui mõni alltoodud seisunditest esineb käesolevalt, on varem esinenud ja/või on süvenenud raseduse või eelneva HAR vältel, peab patsient jääma hoolikale jälgimisele. Arvestada tuleb asjaoluga, et nimetatud seisundid võivad harvadel juhtudel taastekkida või süveneda ka Divigel'i kasutamise ajal:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometriosis,
- trombemboolia riskifaktorid (vt allpool),
- östrogeensõltuvate kasvajate riskifaktorid ( nt rinnavähk 1. astme sugulasel),
- hüpertensioon,
- maksafunktsiooni häired (nt maksa adenoom),
- suhkruhaiguse koos või ilma vaskulaarse haaratusega,
- sapikivitõbi,
- migreen või (tugevad) peavalud,
- süsteemne erütematoosne luupus,
- anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool),
- epilepsia,
- astma,
- otoskleroos,
- pärilik angioödeem.

### Põhjused ravi koheseks katkestamiseks

Ravi tuleb koheselt katkestada mõne vastunäidustuse, kuid ka järgneva seisundi ilmnemisel:

- ikterus või maksa düsfunktsioon,
- vererõhu oluline tõus,
- migreenitüüpi tugeva peavalu esmakordne tekkimine,
- rasedus.

### Endomeetriumi hüperplaasia / endomeetriumi vähk

- Intaktse emakaga naistel suureneb endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi tekkerisk pikaajalisel östrogeenide manustamisel. Endomeetriumi vähki risk sellisel juhul on umbes 2...12-kordne võrreldes östrogeenravi mittekasutajatega, sõltudes ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamisel võib suurem risk püsida veel vähemalt 10 aasta jooksul.
- Östrogeenravi kombineerimine progestiiniga vähemalt 12 päeva iga 28-päevase tsükli kohta võimaldab maandada täiendavat riski, mis kaasneb ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamisega intaktse emakaga patsientidel.
- Ravi esimestel kuudel võib esineda verejooksu või määrivat vereeritust genitaalidest. Kui see tekib hiljem ravi vältel või püsib ravi lõpetamise järgselt, tuleb välja selgitada vereerituse põhjus, sh võtta biopsia endomeetriumi maliigsuse välistamiseks.

- Ainult östrogeeni kasutamine võib viia premaliigsete või maliigsete muutusteni endometrioosi residuaalsetes kolletes. Seetõttu tuleb kaaluda progestiini lisamist östrogeenasendusravile, kui naisel on endometrioosi tõttu eemaldatud emakas ning on teada, et tal on residuaalseid endometrioosi koldeid.

### Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel on östrogeen-progestiini kombineeritud ravi ning võimalik, et ka ainult östrogeen-HAR saavatel naistel suurenenud risk rinnanäärmevähi tekkeks, mis sõltub HAR kestusest.

#### *Östrogeen-progestiini kombineeritud ravi*

- Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (naise tervise uuring WHI, *Women's Health Initiative study*) ja epidemioloogiliste uuringute tulemused on ühtemoodi näidanud, et östrogeen-progestiini kombineeritud ravi on seotud rinnanäärmevähi riski suurenemisega, mis muutub ilmseks ca 3 aasta pärast (vt lõik 4.8).

#### *Östrogeeni monoterapia*

- WHI uuringus ei leitud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektomiseeritud naistel, kes kasutasid ainult östrogeeni HAR. Jälgimisuuringutes on enamasti teatatud mõnevõrra suurenenud rinnanäärmevähi riskist, mis on oluliselt madalam võrreldes östrogeen-progestiini kombineeritud HAR patsientidega (vt lõik 4.8).

Täiendav risk avaldub mõneaastase kasutamise järel, kuid see langeb ravieelsele tasemele mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

HAR, eriti östrogeen-progestiini kombineeritud ravi, tõstab mammograafilise kujundi tihedust, mis võib ebasoodsalt mõjuda rinnavähi radioloogilisele avastamisele.

### Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki. Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8)

### Venoosne trombemboolia

- HAR on seostatud venoosse trombemboolia (VTE) riski 1,3...3-kordse suurenemisega, nt süvaveenide tromboos ja kopsuarteri trombemboolia. Võrreldes hilisema perioodiga on HAR esimesel aastal selliste kõrvaltoimete esinemine tõenäolisem (vt lõik 4.8).
- Patsiendid, kelle anamneesis esineb VTE või mõni trombofiilne seisund, on predisponeeritud VTE tekke suhtes ning HAR võib nimetatud riski veelgi suurendada. HAR on nendele patsientidele seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- VTE üldtunnustatud riskitegurite hulka kuuluvad östrogeenravi, suurem vanus, suur kirurgiline operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvtõbi ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähktõbi. Puudub üksmeel veenivarikoosi võimaliku rolli kohta VTE arenemisel.

- Kõigi postoperatiivsete haigete suhtes tuleb rakendada VTE vastaseid meetmeid. Kui operatsiooni järgselt on tõenäoline pikemaajalisem immobilisatsioon, on soovitatav katkestada HAR 4...6 nädalat enne operatsiooni. Ravi võib taasalustada siis, kui patsiendi liikuvus on täielikult taastunud.
- Kui naise isiklikus anamneesis VTE puudub, kuid esimese astme sugulasel on noores eas olnud tromboos, võib pärast hoolikat konsulteerimist ravi välistavate tegurite suhtes pakkuda skriininguuringuid (skriiningu abil on võimalik tuvastada vaid osa trombofiilsetest häiretest).  
  
Kui leitakse trombofiilne häire, mis võib olla seotud tromboosiga pereliikmel või kui see defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, proteiin S või proteiin C defitsiit või mitmed defektid), siis on HAR vastunäidustatud.
- Pidevat antikoagulantravi saavate naiste puhul tuleb HAR kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda.
- Kui VTE tekib pärast HAR alustamist, tuleb ravi koheselt lõpetada. Patsient peab olema instrueeritud arsti poole pöörduma võimalike trombembooliale viitavate sümptomite ilmnemisel (nt valulik ja turses jalg, järsku tekkinud valu rindkeres, düspnoe).

### Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrolluuringud pole andnud tõendeid müokardi infarkti eest kaitsva toime kohta naistel (olemasoleva südame isheemiatõvega või mitte), kes said östrogeen-progestiini kombineeritud HAR või östrogeeni monoterapia HAR.

#### *Östrogeen-progestiini kombineeritud HAR*

Östrogeen-progestiini kombineeritud HAR patsientidel on südame isheemiatõve suhteline risk veidi suurenenud. Ravieelne südame isheemiatõve absoluutne risk on tugevas seoses patsiendi vanusega, südame isheemiatõve lisajuhtude arv östrogeen-progestiini kasutajate seas on tervetel menopausile lähenevatel naistel väga väike, kuid see suureneb koos vanusega.

#### *Ainult östrogeeni sisaldav HAR*

Randomiseeritud kontrolluuringute andmetel ei suurenenud südame isheemiatõve risk hüsterektomiseeritud patsientidel, kes said ainult östrogeeni sisaldavat HAR.

### Isheemiline insult

Kombineeritud östrogeen-progestiini ja ainult östrogeeni sisaldav HAR suurendavad isheemilise insuldi riski kuni 1,5 korda. Suhteline risk ei muutu koos vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuna aga ravieelne insuldirisk on tugevasti vanusest sõltuv, suureneb ka üldine insuldirisk HAR kasutavate naiste seas koos vanusega (vt lõik 4.8).

### Muud seisundid

- Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust organismis, seetõttu peab ravi südame- või neerupuudlikkusega patsiente hoolikalt jälgima.
- Triglüterideemiaga naised tuleb östrogeen- või hormoonasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel on östrogeenravi saanud sarnaste seisunditega patsientidel teatatud plasma triglüteriididesisalduse olulisest suurenemisest, mille tagajärjel tekkis pankreatiit.
- Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) sisaldust, mis viib totaalse tsirkuleeriva hormoonitaseme tõusuni, mõõdetuna proteiinidega seotud joodi (PBI), radioloogiliselt

märgistatud T<sub>4</sub> või T<sub>3</sub> abil. T<sub>3</sub> resiini haare väheneb, peegeldades suurenenud TBG taset. Vaba T<sub>4</sub> ja T<sub>3</sub> kontsentratsioonid ei muutu. Veres võib suurenda ka teiste siduvate proteiinide tase, nt kortikoidide siduva globuliini (CBG), suguhormoone siduva globuliini (SHBG) tase, mis põhjustab vereringes osalevate kortikosteroidide ja suguhormoonide taseme tõusu. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Võimalik on ka teiste plasma proteiinide sisalduse suurenemine (angiotensinogeen/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin).

- Mõnikord võivad tekkida kloasmid, eriti naistel, kellel tekkisid kloasmid raseduse ajal.
- Naistel, kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, tuleb HAR ajal piirata kokkupuudet päikese- või ultraviolettkiirgusega.
- HAR kasutamine ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid teateid, mille alusel võimaliku dementsuse risk on suurem naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeene sisaldavat HAR pärast 65-aastaseks saamist.
- DIVIGEL ei oma kontratseptiivset toimet, naistele tuleb soovitada adekvaatseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

See ravimpreparaat sisaldab propüleenglükooli, mis võib põhjustada nahaärritust.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Östrogeenide metabolism võib olla kiirenenud maksaensüüme indutseerivate (eriti P450 ensüümid) ravimite samaaegsel kasutamisel, nagu näiteks antikonvulsandid (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja antibiootikumid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirenz).

Ritonaviiri ja nelfinaviiriga (teadaolevad tugevad inhibiitorid) kooskasutamisel steroidide metabolism aeglustub.

Harilikku naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad indutseerida östrogeenide metabolismi.

Transdermaalsel kasutamisel puudub esmane maksapassaaž ja seetõttu võivad transdermaalselt manustatud östrogeenid, erinevalt suukaudselt manustatavatest hormoonidest, olla vähem mõjutatavad ensüümide indutseerijate poolt.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestiinide suurenenud metabolism viia ravimi toime vähenemisele ja genitaalse veritsuse iseloomu muutusele.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Divigel'i ei tohi raseduse ajal kasutada. DIVIGEL-ravi tuleb koheselt katkestada, kui patsient jääb rasedaks.

Enamus ajakohaseid epidemioloogilisi uuringuid, mis on seotud tahtmatu östrogeenide kasutamisega raseduse ajal, ei ole näidanud teratogeenset ja fetotoksilist toimet lootele.

##### Imetamine

Divigel ei ole näidustatud kasutamiseks imetamise ajal.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed ilmnevad kõige sagedamini ravi esimestel kuudel. Kõrvaltoimed on tavaliselt kergekujulised ja taanduvad jätkuva raviga.

Kõrvaltoimeid on dokumenteeritud nt kolmes III faasi kliinilises uuringus (n=611 riskirühma naist). Alljärgnevasse tabelisse on koondatud kõrvaltoimed, millel on vähemalt võimalik seos raviga ning mis tekkisid pärast 50 mikrogrammi või 100 mikrogrammi östradioli ööpäevas vabastava transdermaalse plaastri paigaldamist.

Alljärgnevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute jooksul või turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimeid võib tekkida keskmiselt 76% patsientidest. Kõrvaltoimed, mis esinesid > 10%-l kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest, olid manustamiskoha reaktsioonid ja valu rindades.

Transdermaalse östradioli kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed on välja toodud organsüsteemide kaupa alljärgnevas tabelis:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harva esinevad kõrvaltoimed (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000)</b>	<b>Kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt, esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja		Healoomuline rinnanäärme-kasvaja, healoomuline endomeetriumi kasvaja		Emaka fibroidid
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus-reaktsioon		Päriliku angioödeemi ägenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tursed, kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine	Suurenenud söögiisu, hüperkolesteroleemia <sup>1</sup>		

Psühhiaatrilised häired	Depressioon, närvilisus, letargia	Ärevus, unetus, apaatia, emotsionaalne labiilsus, kontsentreerumiskeskused, libiido ja meeleolu muutused, eufooria <sup>1</sup> , agiteeritus <sup>1</sup>		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Migreen, paresteesia, treemor <sup>1</sup>		
Silma kahjustused		Nägemiskahjustus, kuivsilmsus <sup>1</sup>	Kontaktläätsede talumatus	
Südame häired		Palpitatsioonid		
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Hüpertensioon <sup>1</sup> , superfitsiaalne flebiit <sup>1</sup> , purpur <sup>1</sup>	Venoosne trombemboolia (st sääre või vaagna süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia) <sup>2</sup>	Aju isheemilised atakid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe <sup>1</sup> , riniit <sup>1</sup>		
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhukrambid, flatulents	Kõhukinnisus, düspepsia <sup>1</sup> , kõhulahtisus <sup>1</sup> , rektaalne häire <sup>1</sup>		Kõhuvalu, (kõhu)puhitus

Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni ja sapivoolu kõrvalekalded	Kolestaatiline ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, alopeetsia, kuiv nahk, küünte kahjustused <sup>1</sup> , naha sõlmeline lööve <sup>1</sup> , hirsutism <sup>1</sup> , nodoosne erüteem, urtikaaria	Lööve	Kontaktdermatiit, ekseem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Liigese kahjustused, lihaskrambid		
Neerude ja kuseteede häired		Sagenenud urineerimine /vajadus urineerida, uriinipidamatus <sup>1</sup> , tsüstiit <sup>1</sup> , uriini värvuse muutus <sup>1</sup> , hematuria		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Ebaregulaarne määrimine või veritsus tupest, voolus tupest, vulva/tupe häired, menstruaaltsükli häire, rinnanäärmete pingeline/valulikkus	Rinnanäärmete suurenemine, rindade hellus, endomeetriumi hüperplaasia, emaka häire <sup>1</sup>	Düsmenorröa, premenstruaalse sündroomi laadne seisund	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Nahaärritus, manustamiskoha valu, kihelus, suurenenud higistamine	Kurnatus, kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes <sup>1</sup> , jõuetus <sup>1</sup> , palavik <sup>1</sup> , gripisündroom <sup>1</sup> , halb enesetunne <sup>1</sup>		

- 1) teatati üksikjuhtudel kliiniliste uuringute jooksul. Et uuringupopulatsioon oli väike (n=611), ei ole nende tulemuste põhjal võimalik kindlaks teha, kas need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt või harva.
- 2) vt lõigud 4.3 ja 4.4

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses östrogeen/progestiinraviga:

- Östrogeensõltuvad kasvaja, hea- ja pahaloolumulised, nt endomeetriumi vähk.
- Müokardi infarkt ja insult.

- Sapipõie haigused.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasmid, multiformne erüteem.
- Võimalik dementsus pärast 65. eluaastat (vt lõik 4.4).

#### Rinnanäärmevähi risk

Naistel, kes kasutavad kombineeritud östrogeen-progestiini ravi kauem kui 5 aastat, on teatatud kuni 2-kordselt suurenenud rinnanäärmevähi riskist.

- Risk suureneb tunduvalt vähem ainult östrogeeni sisaldavat ravi saajatel võrreldes östrogeen-progestiini kombinatsiooni kasutajatega.
- Riskitase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Suurimate randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute (WHI uuring) ja suurimate epidemioloogiliste uuringute (MWS) tulemused on järgmised:

#### **Uuring MWS (*Million Women Study*) - hinnanguline täiendav rinnanäärmevähi risk pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Uued haigusjuhud 1000 HAR mitte kunagi kasutanud isiku kohta 5-aastase perioodi jooksul <sup>*2</sup>	Riskisuhe <sup>#</sup>	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase perioodi jooksul (95% CI)
<b>Ainult östrogeeni sisaldav HAR</b>			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
<b>Östrogeen-progestiini kombinatsioon</b>			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)
*2 Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides.			
# Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole konstantne, vaid suureneb koos kasutamise kestusega.			
Märkus: kuna rinnanäärmevähi baasesinemus on EL riikides erinev, siis võib ka lisanduvate rinnanäärmejuhtude arv vastavalt muutuda.			

#### **US WHI uuringud - täiendav rinnanäärmevähi risk pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase perioodi jooksul (95% CI)
<b>CEE östrogeeni monoterapia</b>			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0) <sup>*3</sup>
<b>CEE+MPA östrogeen-progestiini kombinatsioon<sup>+</sup></b>			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)
*3 WHI uuring ilma emakata naistel, kellel ei esinenud rinnanäärmevähi esinemuse suurenemist.			
+ Kui uuringus piirduti naistega, kes ei olnud enne uuringut HAR kasutanud, siis esimese viie raviaasta jooksul riski suurenemist ei täheldatud; pärast 5 aasta möödumist oli risk suurem kui mitte-kasutajatel.			

#### Endomeetriumi vähi risk

##### *Postmenopausis, intaktse emakaga naised*

Intaktse emakaga naistel, kes HAR ei kasuta, on endomeetriumi vähi risk ca 5 juhtu 1000 naise kohta. Intaktse emakaga naistel ei ole ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamine soovitatav, sest see suurendab endomeetriumi vähi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt östrogeeni monoterapia kestusest ja östrogeeni annusest, kõigub endomeetriumi vähi riski suurenemine epidemioloogilistes uuringutes alates 5 kuni 55 lisajuhuni iga 1000 naise kohta (vanuses 50 kuni 65 aastat).

Lisades östrogeenravile progestiini vähemalt 12 päeval tsikli jooksul, on võimalik suurenenud riski maandada. MWS uuringus kombineeritud (järjestikuse või pideva) HAR saajatel endomeetriumi risk ei suurenenud (RR 1,0 [0,8...1,2]).

#### Munasarjavähi risk

Ainult östrogeeni või kombineeritud östrogeen-progestiini kombinatsiooni sisaldavat HARi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000st.

#### Venoosse trombemboolia risk

HAR on seostatud venoosse trombemboolia (VTE) riski 1,3...3-kordse suurenemisega, nt süvaveenide tromboos ja kopsuarteri trombemboolia. HAR esimesel aastal on selliste kõrvaltoimete esinemine tõenäolisem (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused olid järgmised:

#### **WHI uuringud - täiendav VTE risk pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
<b>Suukaudne, östrogeeni monoterapia<sup>*4</sup></b>			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
<b>Suukaudne, östrogeen-progestiini kombinatsioon<sup>+</sup></b>			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)
*4 Uuring emakata naistel.			

#### Südame isheemiatõve risk

- Üle 60-aastastel kombineeritud östrogeen-progestiini HAR kasutajatel on südame isheemiatõve risk veidi suurenenud (vt lõik 4.4).

#### Isheemilise insuldi risk

- Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestiini ravi on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk HAR ajal ei suurene.
- See suhteline risk ei sõltu vanusest ega ravi kestusest, kuid kuna ravieelne risk tugevalt vanusest sõltuv, siis suureneb ka HAR kasutataval naistel üldine insuldi risk koos vanusega (vt lõik 4.4).

#### **WHI kombineeritud uuringud - täiendav isheemilise insuldi risk<sup>\*5</sup> pärast 5-aastast kasutamist**

Vanusevahemik	Esinemus 1000 naise	Riskisuhe ja 95% CI	Uued haigusjuhud 1000
---------------	---------------------	---------------------	-----------------------

(aastates)	kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul		HAR kasutaja kohta
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)
*5 Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei diferentseeritud.			

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Östrogeenid, sealhulgas suures annuses, on üldiselt hästi talutavad. Akutse toksilisuse uuringud ei näidanud riski akuutsete kõrvaltoimete tekkeks mitmekordse ööpäevase raviannuse tahtmatul manustamisel. Mõnedel naistel võib esineda iiveldust, oksendamist ja läbilöögiveritsust.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla rindade valulikkus, alakõhu või vaagna piirkonna tursed, ärritatavus või ängistuse tunne. Need sümptomid kaovad kui ravi lõpetada või ravimi annust vähendada.

Transdermaalsel manustamisel on üleannustamine ebatõenäoline. Spetsiifiline antidoot puudub ning ravi peab olema sümptomaatiline. Geel tuleb nahalt maha pesta.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid  
ATC kood:G03CA03

DIVIGEL'i aktiivne toimeaine, sünteetiline 17 $\beta$ -östradiool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne endogeensele inimese östradiooliga. See asendab östrogeeni produktsiooni menopausaalses perioodis naistel ja leevendab menopausiga kaasnevaid sümptomeid.

#### Teave kliinilisest uuringust

Farmakodünaamilistelt omadustelt on DIVIGEL analoogne suukaudse östrogeeniga, suurim erinevus võrreldes suukaudse manustamisega seisneb ravimi farmakokineetilistes omadustes.

DIVIGEL'i kliiniline tõhusus menopausaalsete sümptomite ravis on võrreldav suukaudse östrogeeniga. Menopausi sümptomeid leevendav toime saabub paari esimese ravinädala jooksul.

#### Osteoporoosi ennetus

Östrogeenipuudust menopausi ajal on seostatud luukoe vähenemise kiirenemisega ja luukoe massi vähenemisega. Östrogeenide toime luu mineraalsele tihedusele on annusest sõltuv.

Kaitsev toime kestab ravi ajal. Pärast HAR lõpetamist jätkub luukoe vähenemine samas tempos nagu ravi mitte saanud naistel.

WHI uuringu ja metaanalüüside tulemused on näidanud, et HAR kasutamise ajal, ükskõik kas monoterapiiana või progestiini kombinatsiooniga (üldjoontes tervetel naistel) on vähenenud risk puusaluu, lülisamba jt osteoporoosiliste murdude tekkeks. Võimalik, et HAR aitab ära hoida luumurde ka madala luutihedusega ja/või diagnoositud osteoporoosiga naistel, kuid selle kohta ei ole piisavalt tõendeid.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

DIVIGEL on alkoholalusel östradioli sisaldav geel. Geeli määrimisel nahale aurustub alkohol kiiresti ja östradiol imendub naha kaudu vereringesse. DIVIGEL'i määrimine 200...400 cm<sup>2</sup> (ühe kuni kahe käelaba suuruselt) alale ei mõjuta imendunud östradioli kogust, kuid kui DIVIGEL määrida sellest suuremale piirkonnale, kahaneb imenduvus märgatavalt. Teataval määral ladustatakse östradiol siiski nahaalustesse kudedesse, kust see eraldub järk-järgult vereringesse. Perkutaanne manustamine väldib maksas toimuvat esmast metabolismi ja seetõttu on plasma östrogeenisalduse muutused vähem avalduvad võrreldes suukaudselt manustatava östrogeeniga.

Perkutaansed 0,5 mg, 1,0 mg ja 1,5 mg östradioli (0,5 g, 1,0 g ja 1,5 g DIVIGEL'i) annused annavad C<sub>max</sub> keskmisteks plasmakontsentratsioonideks vastavalt 143, 247 ja 582 pmol/l. Keskmised C<sub>average</sub> kontsentratsioonid annustamisintervalli kestel olid vastavalt 75, 124 ja 210 pmol/l. C<sub>min</sub> oli vastavalt 92, 101 ja 152 pmol/l.

DIVIGEL-ravi ajal säilib östradiol/östroon suhe vahemikus 0,4 kuni 0,7; suukaudse ravi ajal on see tavaliselt väiksem kui 0,2. DIVIGEL'i biosaadavus võrrelduna vastava suukaudse östradiolvaleriaadi annusega on 82% püsikontsentratsiooni tingimustes.

Muus osas on transdermaalselt manustatava östradioli metabolism ja eritumine samasugune nagu looduslikel östrogeenidel.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östradiol on naturaalne naissuguhormoon, millel on tõestatud kliiniline kasutamise näidustus, seetõttu pole DIVIGEL'iga teostatud toksilisuse uuringuid. Nõutavad uuringud geeli ärritava toime kohta viidi läbi küülikutel ja naha sensibiliseerumise uuringud merisigadel. Nende uuringute tulemustele toetudes võib järeldada, et DIVIGEL võib väga harva põhjustada kergekujulist nahaärritust. Nahaärritust aitab vähendada manustamispiirkonna igapäevane vahetamine.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Karbomeer 974P  
Trolamiin  
Propüleenglükool  
96° etanool  
Puhastatud vesi

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,1% geel 0,5 g üheannuselises kotikeses, 28 tk pakendis.

0,1% geel 1 g üheannuselises kotikeses, 28 tk pakendis.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

FIN-02200 Espoo

Soome Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

195998

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2016