

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Divigel 0,1%; 0,5mg /0,5g, żel

Divigel 0,1%; 1,0mg /1,0g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna saszetka 0,5 g żelu zawiera 0,5 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Jedna saszetka 1,0 g żelu zawiera 1,0 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Opalizujący żel. Saszetka zawiera jedną dawkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet związanych z menopauzą naturalną lub sztuczną.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym o wysokim ryzyku przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych leków stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

Doświadczenia w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie przezskórne. Divigel może być stosowany do leczenia w sposób ciągły lub cykliczny. Zwykle stosowaną dawką początkową jest 1,0 mg estradiolu (1,0 g żelu) na dobę, lecz wybór dawki początkowej może zależeć od nasilenia objawów występujących u pacjentki. Zależnie od reakcji klinicznej, dawka może zostać zmodyfikowana po 2 lub 3 cyklach z 0,5 g do 1,5 g na dobę, co odpowiada 0,5 mg do 1,5 mg estradiolu na dobę.

W przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

U pacjentek z zachowaną macicą konieczne jest kojarzenie stosowania produktu Divigel z odpowiednią dawką progestagenu przez odpowiedni okres czasu, co najmniej przez 12–14 kolejnych dni w miesiącu w celu przeciwdziałania stymulowanemu przez estrogen rozrostowi błony śluzowej macicy (patrz również punkt 4.4).

Jeśli nie ma uprzedniego rozpoznania endometriozy, nie jest zalecane dodatkowe stosowanie progestagenu u kobiet po usunięciu macicy.

Metoda stosowania

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dawkę produktu Divigel nakłada się raz na dobę, na skórę dolnego tułowia lub prawego, lub lewego uda naprzemiennie. Powierzchnia nakładania powinna być 1–2 razy większa od powierzchni dłoni. Divigel nie powinien być nakładany na piersi, na twarz lub na podrażnioną skórę lub do pochwy. Po nałożeniu żelu należy pozostawić na kilka minut do wyschnięcia, a miejsca nałożenia nie należy myć przez jedną godzinę. Należy unikać kontaktu żelu z oczami. Po nałożeniu żelu należy umyć ręce.

U kobiet nie stosujących HTZ lub w przypadku kobiet przechodzących z innego produktu do złożonej HTZ stosowanej w sposób ciągły, leczenie produktem Divigel można rozpocząć dowolnego dnia. U kobiet zmieniających leczenie z sekwencyjnego leczenia HTZ, leczenie należy rozpocząć w dniu następnym po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia (trwającego 28 dni).

Jeśli pacjentka zapomniała o zastosowaniu jednej dawki, pominięta dawka powinna zostać nałożona tak szybko, jak to możliwe, jeśli opóźnienie wynosi nie więcej niż 12 godzin. Jeśli dawka jest spóźniona o ponad 12 godzin, należy ją pominąć i kontynuować normalne leczenie. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo krwawienia i plamienia śródcyklicznego z dróg rodnych.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- Stwierdzenie w przeszłości, rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi;
- Stwierdzenie w przeszłości lub podejrzenie złośliwych nowotworów estrogenozależnych. np. rak trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub obecna ŻChZZ [zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna];
- Czynne lub świeżo przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, tak długo jak wyniki czynnościowych badań wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie objawów pomenopauzalnych HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku występowania objawów, które w sposób negatywny wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę zagrożeń oraz korzyści stosowanego leczenia, a leczenie HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Badanie lekarskie / obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W czasie leczenia zalecane jest przeprowadzanie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj dostosowane są do potrzeb danej kobiety. Pacjentki należy poinformować by o wszelkich stwierdzonych zmianach w piersi informowały lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę (patrz poniżej, 'Rak piersi'). Badania diagnostyczne, obejmujące mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, modyfikowanymi zależnie od klinicznych potrzeb danej pacjentki.

Stany wymagające nadzoru

W przypadku stwierdzenia lub wywiadu w kierunku któregośkolwiek z wymienionych poniżej stanów, lub też pogorszenia w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego, pacjentkę należy szczegółowo monitorować. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu w trakcie leczenia produktem Divigel, w szczególności zaś w poniższych przypadkach:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
01-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

- Mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- Wywiad lub czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. występowanie w przypadku raka piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa;
- Nadeiśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z zajęciem naczyń lub bez zajęcia naczyń;
- Kamica pęcherzyka żółciowego;
- Migrena lub (silne) bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Wywiad w kierunku rozrostu błony śluzowej macicy (patrz niżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leczenia

Leczenie należy odstawić w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby;
- Znaczący wzrost ciśnienia tętniczego krwi;
- Nawrót bólów głowy o charakterze migreny;
- Ciąża.

Rozrost *endometrium*

Stosowanie samych estrogenów przez dłuższy okres czasu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz pojawienia się raka (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie progestagenu przez okres przynajmniej 12 dni w cyklu u kobiet z zachowaną macicą znacząco zmniejsza wspomniane ryzyko (patrz punkt 4.8).

W pierwszych miesiącach leczenia dochodzić może do nieregularnych krwawień i plamień z dróg rodnych. Jeżeli nieregularne krwawienia i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji *endometrium* w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.

Stymulacja estrogenowa nie równoważona podawaniem progestagenów może prowadzić do przedrakowej lub rakowej transformacji w szczątkowych ogniskach endometriozy. Dlatego należy rozważyć dodanie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które przeszły zabieg usunięcia macicy ze względu na endometriozę, jeśli wiadomo, że mają szczątkowe jej ogniska.

Rak piersi

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu „Women’s Health Initiative Study” (WHI) oraz w badaniach epidemiologicznych, obejmujących również badanie „Million Women Study” (MWS) stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi wśród kobiet przez wiele lat przyjmujących w ramach HTZ estrogeny, preparaty złożone estrogenów i progestagenów jak również tibolon (patrz punkt 4.8).

W przypadku każdej HTZ zwiększone ryzyko ujawnia się w okresie kilku lat stosowania i rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania, jednak powraca do wartości wyjściowych w okresie kilku (maksymalnie pięciu) lat od zakończenia leczenia.

W badaniu MWS, względne ryzyko raka piersi podczas stosowania skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) było wyższe, gdy leczenie kojarzono z progestagenem, podawanym sekwencyjnie lub w sposób ciągły, niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie stwierdzono różnic ryzyka pomiędzy poszczególnymi drogami podania leków.

W badaniu WHI, stosowanie terapii ciągłej złożonej skoniugowanymi estrogenami końskimi oraz octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się ze stwierdzeniem nieco rozleglejszych guzów raka piersi oraz z częstszą obecnością przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych aniżeli w przypadku placebo.

HTZ, w szczególności zaś złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, wiąże się ze zwiększeniem gęstości obrazów mammograficznych, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym względным ryzykiem rozwinięcia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W jednym randomizowanym badaniu klinicznym oraz w badaniach epidemiologicznych stwierdzono dwu- do trzykrotnie wyższe ryzyko dla pacjentek stosujących HTZ aniżeli dla niestosujących. W przypadku pacjentek nie stosujących HTZ, szacunkowa liczba przypadków ŻChZZ w okresie 5-letnim wyniesie około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że wśród zdrowych kobiet przyjmujących HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w 5-letnim okresie wynosić będzie od 2 do 6 (najlepszy szacunek = 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 5 do 15 (najlepszy szacunek = 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zdarzenia jest wyższe w pierwszym roku stosowania HTZ aniżeli w latach następnym.

Ogólnie przyjęte czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują wywiad osobisty lub rodzinny, znaczną otyłość (WMC > 30 kg/m²) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności w zakresie możliwej roli żyłaków w genecie ŻChZZ.

Pacjentki z wywiadem w kierunku ŻChZZ lub ze znanymi stanami zakrzepowymi wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ. HTZ może zwiększać to ryzyko. Należy przeprowadzić dokładny wywiad osobisty, w tym wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń zatorowo-zakrzepowych lub nawykowych poronień samoistnych w celu wykluczenia predyspozycji do zakrzepicy. Do czasu przeprowadzenia szczegółowej oceny czynników ryzyka zakrzepicy lub włączenia leczenia przeciwzakrzepowego należy u takich pacjentek uznawać stosowanie HTZ za przeciwwskazane. Pacjentki stosujące już leczenie przeciwzakrzepowe wymagają dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku zastosowania HTZ.

Ryzyko ŻChZZ może ulegać okresowemu wzrostowi w związku z przedłużonym unieruchomieniem, rozległymi urazami lub w związku z rozległymi zabiegami operacyjnymi. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po przebytych zabiegach operacyjnych, szczególną uwagę należy zwrócić na postępowanie zapobiegawcze w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku planowanego przedłużonego unieruchomienia po operacjach, szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub ortopedycznych kończyn dolnych, należy rozważyć tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać aż do czasu podjęcia przez pacjentkę pełnej aktywności ruchowej.

Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, należy lek odstawić. Pacjentki należy poinstruować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

Choroba wieńcowa

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono korzyści dla układu sercowo-naczyniowego wynikających z leczenia w sposób ciągły złożony skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu (MPA). W dwóch dużych badaniach klinicznych (WHI oraz HERS, tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) wykazano możliwy wzrost ryzyka zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego w pierwszym roku stosowania HTZ, bez stwierdzenia ogólnych korzyści. W przypadku innych produktów stosowanych w HTZ, dostępne są jedynie ograniczone dane z randomizowanych badań klinicznych, w których badano wpływ leczenia na zachorowalność i umieralność na choroby układu sercowo-naczyniowego. Jest zatem niepewne, czy obserwacje te można odnieść również do innych produktów stosowanych w HTZ.

Udar

W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (badanie WHI) stwierdzono, w charakterze drugorzędного wyniku, zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego u zdrowych kobiet w trakcie leczenia ciągłego złożonego skoniugowanymi estrogenami i MPA. U kobiet niestosujących HTZ

szacunkowa liczba przypadków udaru, które wystąpią w 5-letnim okresie wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 11 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że wśród kobiet przyjmujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wynosić będzie od 0 do 3 (najlepszy szacunek = 1) na 1000 kobiet stosujących HTZ w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 1 a 9 (najlepszy szacunek = 4) na 1000 kobiet stosujących HTZ w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo, czy obserwacje te można odnieść również do innych produktów stosowanych w HTZ.

Rak jajnika

W niektórych badaniach epidemiologicznych długotrwałe (przynajmniej 5-10 lat) stosowanie produktów HTZ składających się wyłącznie z estrogenów u pacjentek po usunięciu macicy wiązało się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Nie jest pewne, czy długotrwałe stosowanie złożonych preparatów w HTZ wiąże się z odmiennym ryzykiem aniżeli stosowanie produktów zawierających wyłącznie estrogeny.

Inne stany chorobowe

Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, należy więc uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca bądź nerek. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy uważnie obserwować, gdyż można spodziewać się zwiększenia stężenia krążących substancji czynnych zawartych w preparacie Divigel.

Podczas substytucji estrogenów bądź hormonalnej terapii zastępczej należy uważnie obserwować kobiety z hipertrójglicydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas terapii estrogenami, obserwowano rzadko istotne zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, prowadzące do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zwiększając tym samym całkowite stężenie krążących hormonów tarczycy, mierzone za pomocą stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty T3 na żywicy, odzwierciedlając podwyższone stężenie TBG. Niezmienione pozostają stężenia wolnej frakcji T4 i T3. Może również dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów oraz steroidów płciowych. Niezmienione pozostają stężenia wolnych lub biologicznie czynnych frakcji hormonów. Dochodzić może również do zwiększenia stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogen/renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina). Brak jest ostatecznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Badanie WHI zawiera nierozstrzygające dowody dotyczące zwiększonego ryzyka prawdopodobnego wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczną stosowanie w sposób ciągły złożony preparatów estrogenowo-progestagenowych (CEE + MPA) w wieku powyżej 65 lat. Nie wiadomo, czy obserwacje te odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie lub do innych preparatów stosowanych w HTZ.

Divigel nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Dlatego jeśli pacjentka chce stosować antykoncepcję, należy zalecić inną nie hormonalną metodę antykoncepcyjną.

Produkt zawiera glikol propylenowy, dlatego może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec nasileniu wskutek jednoczesnego stosowania substancji, o których wiadomo, że indukują enzymy metabolizujące leki, szczególnie enzymy cytochromu P-450 takie, jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Będące silnymi inhibitorami rytonawir i nelfinawir, podczas ich jednoczesnego podawania z hormonami steroidowymi mają działanie przeciwne, indukujące.

Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Przy podawaniu przezskórnym unika się efektu pierwszego przejścia w wątrobie i, w związku z tym, estrogeny (i progestageny) podawane przezskórnie mogą ulegać słabszemu wpływowi induktorów enzymatycznych niż hormony podawane doustnie.

Z klinicznego punktu widzenia, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leczenia oraz do zmiany profilu krwawień macicznych.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Stosowanie produktu Divigel jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli dojdzie do zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Divigel, leczenie to należy natychmiast odstawić.

Wyniki większości przeprowadzonych do chwili obecnej badań epidemiologicznych dotyczących niezamierzonej ekspozycji płodu na działanie estrogenów nie wskazują na działanie teratogenne bądź toksyczne dla płodu.

Laktacja

Stosowanie produktu Divigel jest przeciwwskazane w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w czasie pierwszych miesięcy leczenia. Są one zwykle łagodne i ustępują w trakcie leczenia.

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem Divigel jest bolesność piersi, występująca u 4,7% pacjentek.

W poniższej tabeli przedstawione są działania niepożądane związane z leczeniem produktem Divigel zgodnie z klasyfikacją układów narządowych:

Układ, narząd	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Zmiany nastroju Zaburzenia popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Migrena	
Zaburzenia naczyń			Nadciśnienie, żylna choroba zakrzepowozatorowa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, wymioty, kurecze żołądka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynnościowe wątroby i zaburzenia przepływu żółci

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Podrażnienie skóry		Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból/napięcie piersi, nieregularne krwawienia pochwowe lub plamienie		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk		

Rak piersi

Zgodnie z obserwacjami uzyskanymi z wielu badań epidemiologicznych oraz z jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego „Women’s Health Initiative” (WHI), ogólne ryzyko raka piersi rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania HTZ wśród pacjentek obecnie i od niedawna stosujących HTZ.

W przypadku HTZ samymi estrogenami, na podstawie powtórnej analizy początkowych danych 51 badań epidemiologicznych (w których >80% HTZ to HTZ samymi estrogenami) i badania epidemiologicznego „Million Women Study” (MWS) oszacowania względnego ryzyka [RR] są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (przedział ufności [Confidence Interval – CI] 95%: 1,21 – 1,49) i 1,30 (95% CI 1,21 – 1,40).

Kilka badań epidemiologicznych wykazało, że istnieje ogólnie zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w przypadku HTZ złożonej z estrogenów i progestagenów, aniżeli w przypadku HTZ z użyciem samych estrogenów.

W badaniu MWS stwierdzono, że stosowanie różnych rodzajów złożonych preparatów estrogenowo-progestagenowych w HTZ wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka piersi (względne ryzyko [RR] = 2,00, przedział ufności [Confidence Interval – CI] 95%: 1,88 – 2,12) aniżeli w przypadku stosowania samych estrogenów (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) lub tibolonu (RR=1,45; 95%CI 1,25 – 1,68), w porównaniu z pacjentkami nigdy nie stosującymi HTZ.

W badaniu WHI stwierdzono szacunkowe ryzyko wynoszące 1,24 (95%CI 1,01 – 1,54) po 5,6 latach stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) u wszystkich pacjentek stosujących leczenie, w stosunku do placebo.

Ryzyko bezwzględne, obliczone na podstawie wyników badań MWS oraz WHI, przedstawiono poniżej:

W badaniu MWS szacuje się, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- W przypadku kobiet nie stosujących HTZ, około 32 na każde 1000 kobiet w przedziale wieku od 50 do 64 lat może spodziewać się rozpoznania raka piersi.
- Na 1000 kobiet obecnie lub niedawno stosujących HTZ, liczba dodatkowych przypadków w następujących przedziałach czasowych wyniesie:

W przypadku kobiet stosujących same estrogeny

- od 0 do 3 (najlepszy szacunek = 1,5) na 5 lat stosowania
- od 3 do 7 (najlepszy szacunek = 5) na 10 lat stosowania

W przypadku kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ

- od 5 do 7 (najlepszy szacunek = 6) na 5 lat stosowania
- od 18 do 20 (najlepszy szacunek = 19) na 10 lat stosowania.

W badaniu WHI szacuje się, że po 5,6 latach obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat, należałoby spodziewać się dodatkowych 8 przypadków inwazyjnego raka piersi związanego ze stosowaniem złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) na każde 10,000 kobieto-lat.

Według obliczeń przeprowadzonych na danych uzyskanych w badaniu, ocenia się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo,
 - w okresie 5 lat rozpoznanych będzie około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi.
- Na 1000 kobiet stosujących złożoną HTZ (estrogeny + progestagen [CEE + MPA]), liczba dodatkowych przypadków wynosić będzie
 - pomiędzy 0 a 9 (najlepszy szacunek = 4) na 5 lat stosowania.

Wśród kobiet stosujących HTZ, liczba dodatkowych przypadków raka piersi jest w dużej mierze zbliżona do liczby ich występowania wśród kobiet rozpoczynających HTZ, niezależnie od wieku w chwili rozpoczęcia stosowania (w granicach wiekowych 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak trzonu macicy

Wśród kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka trzonu macicy rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania samych estrogenów. Według danych uzyskanych w badaniach epidemiologicznych, najlepsze oszacowanie ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy jest następujące: wśród kobiet niestosujących HTZ u około 5 na każde 1000 kobiet należy spodziewać się rozpoznania raka *endometrium* w przedziale wieku od 50 do 65 lat. Zależnie od czasu stosowania leczenia oraz stosowanej dawki estrogenów, obserwowane ryzyko raka *endometrium* wśród pacjentek stosujących same estrogeny jest od dwu- do dwunastokrotnie wyższe w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów. Dodanie progestagenu do wyłącznie estrogenowego leczenia znamienne zmniejsza wspomniane podwyższone ryzyko.

Inne działania niepożądane obserwowane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenami / progestagenami:

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak *endometrium*.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, zakrzepica żył miednicy mniejszej lub zatorowość płucna, częściej występuje wśród pacjentek stosujących HTZ aniżeli wśród pacjentek niestosujących HTZ. Więcej informacji znajduje się w punktach 4.3 Przeciwwskazania i 4.4. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania.
- Zawał mięśnia sercowego oraz udar.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobieństwo otępienia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie estrogenów może wywołać nudności, bóle głowy oraz krwawienie z dróg rodnych. Liczne doniesienia dotyczące spożycia przez małe dzieci dużych dawek doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny nie wskazują na występowanie ciężkich objawów przedawkowania. Nie istnieje swoista odtrutka, a w rzadkich przypadkach przedawkowania leczenie powinno być objawowe.

Ogólnie, estrogeny są dobrze tolerowane nawet w dużych dawkach. Skutki przedawkowania to zazwyczaj tkliwość piersi, obrzęk w obrębie brzucha lub miednicy, niepokój, rozdrażnienie. Objawy te ustępują po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe; hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny; Estrogeny naturalne i półsyntetyczne. Kod ATC: G03CA03

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
01-642 Warszawa
ul. Miłobowa 15

Substancja czynna produktu Divigel, syntetyczny 17 β -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on zmniejszenie wytwarzania estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzalne. Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy naturalnej lub sztucznej.

Informacje dotyczące badań klinicznych

Kliniczna skuteczność produktu Divigel w leczeniu objawów menopauzy jest porównywalna ze skutecznością estrogenu podawanego doustnie.

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie cykli krwawień

Złagodzenie objawów menopauzalnych uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia.

Przeciwdziałanie osteoporozie

Niedobór estrogenów po menopauzie prowadzi do zwiększonego metabolizmu kości oraz spadku masy kostnej. Działanie estrogenów na gęstość mineralną kości (BMD) zależne jest od stosowanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo prowadzone jest leczenie. Po odstawieniu HTZ utrata masy kostnej wydaje się postępować w tempie zbliżonym do obserwowanego u kobiet nieleczonych.

Dane z badania WHI oraz z powtórnie przeanalizowanych badań klinicznych wskazują, iż bieżące stosowanie HTZ, czy to składającej się wyłącznie z estrogenów czy też z dodatkiem progestagenów – podawanej w większości zdrowym kobietom – zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej, kręgow oraz innych złamań o charakterze osteroporotycznym. HTZ może również przeciwdziałać złamaniom u kobiet z utratą masy kostnej i(lub) u kobiet z rozwiniętą osteoporozą, jednak dowody na takie działanie nie są liczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Divigel jest żelem estradiolu na podłożu alkoholu. Podczas nakładania żelu na skórę, alkohol gwałtownie paruje a estradiol jest wchłaniany poprzez skórę do krwioobiegu. Nałożenie produktu Divigel na powierzchnię 200-400 cm² (powierzchnię jednej – dwóch dłoni) nie wpływa na ilość wchłoniętego estradiolu. Jednakże, wchłanianie znacznie zmniejsza się, jeśli produkt Divigel zostanie nałożony na większą powierzchnię. Jednak, w pewnym zakresie, estradiol jest magazynowany w tkance podskórnej, skąd jest stopniowo uwalniany do krwioobiegu. Podanie przezskórne pozwala na ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie. Z tych powodów, wahania stężeń estrogenu w osoczu krwi w przypadku produktu Divigel są mniej wyraźne niż w przypadku estrogenu podanego doustnie.

Przezskórne dawki 0,5, 1,0 i 1,5 mg estradiolu dają maksymalne wartości stężeń C_{max} w osoczu odpowiednio na poziomie 143, 247 i 582 pmol/l. Odpowiednio stężenia $C_{średnie}$ w tym przedziale dawkowania wynoszą 75, 124 i 210 pmol/l. Odpowiednio minimalne stężenia C_{min} wynosiły odpowiednio 92, 101 i 152 pmol/l.

Podczas leczenia lekiem Divigel stosunek estradiol/estron pozostaje pomiędzy 0,4 a 0,7, podczas gdy w przypadku estrogenu podawanego doustnie, spada do poniżej 0,2. Średnie stężenie estradiolu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 82%, w porównaniu z równoważną dawką doustną walerianianu estradiolu.

Poza tym metabolizm i wydalanie estradiolu podawanego przezskórnie jest takie, jak w przypadku naturalnych estrogenów.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Estradiol jest naturalnym żeńskim hormonem o ustalonym zastosowaniu klinicznym, więc w przypadku produktu Divigel nie prowadzono odrębnych badań toksykologicznych. Konieczne badania wpływu podrażniającego żelu przeprowadzono na królikach oraz badania uczuleń skórnych na świnkach morskich. W oparciu o wyniki tych badań można stwierdzić, że produkt Divigel jedynie

sporadycznie może powodować łagodne podrażnienia skóry. Ryzyko wystąpienia podrażnień skóry można zmniejszyć poprzez codzienną zmianę miejsca nakładania żelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbopol 974 P
Trolamina
Glikol propylenowy
Etanol 96%
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 g lub 1,0 g żelu w saszetce zawiera pojedynczą dawkę.
Opakowanie zawiera 28 lub 91 saszetek z poliestru/Al/polietylenu w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Oriontie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Divigel 0,1 %, 0,5 mg/ 0,5 g – pozw. nr 4476,
Divigel 0,1 %, 1 mg/ 1 g – pozw. nr 4477

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.10.1999, 02.12.2004, 26.10.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 12

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miocowa 15