

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2007-11-07 *ML*

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Divina; 2 mg (biała), 2mg + 10mg (niebieska); tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna biała tabletką zawiera: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Jedna niebieska tabletką zawiera: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*)
i 10 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Divina białe tabletki: białe lub prawie białe, niepowlekane, okrągłe, wypukłe, oznaczone literą 'D', o średnicy 7 mm.

Divina niebieskie tabletki: jasno niebieskie, niepowlekane, okrągłe, płaskie, o ukośnych krawędziach, o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanego z menopauzą naturalną lub wywołaną interwencją chirurgiczną u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym.

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Divina jest estrogenowo-progestagenowym cyklicznym preparatem dwufazowym składającym się z 21 tabletek. Zgodnie z opakowaniem kalendarzowym, stosuje się jedną tabletkę na dobę w cyklach 28-dniowych, włączając 7-dniową przerwę w przyjmowaniu leku na końcu cyklu. Dawkowanie zaczyna się od białych tabletek zawierających 2 mg walerianianu estradiolu, po 1 tabletkę na dobę przez pierwsze 11 dni. Przez następne 10 dni dawkuje się po 1 tabletkę niebieskiej na dobę zawierającej 2 mg walerianianu estradiolu i 10 mg octanu medroksyprogesteronu, po czym

następuje 7 dni przerwy w przyjmowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia z reguły ma miejsce w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Pacjentki po menopauzie mogą zacząć leczenie od razu. Pacjentki, które w dalszym ciągu miesiączkują, powinny zacząć leczenie w piątym dniu cyklu miesiączkowego.

U kobiet nie stosujących HTZ lub w przypadku kobiet przechodzących z innego złożonego preparatu do HTZ stosowanego w sposób ciągły, leczenie lekiem Divina można rozpocząć dowolnego, dogodnego dnia.

U kobiet przechodzących z cyklicznego lub ciągłego sekwencyjnego leczenia HTZ, leczenie należy rozpocząć w dniu następnym po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia (trwającego 28 dni).

Jeśli pacjentka zapomniała przyjąć jednej tabletki, tabletkę tę należy pominąć. Nieprzyjęcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo śródcyklicznego krwawienia i plamienia z dróg rodnych.

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

4.3. Przeciwwskazania

- Stwierdzenie w przeszłości, rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi;
- Stwierdzenie w przeszłości lub podejrzenie złośliwych nowotworów estrogenozależnych. np. rak błony śluzowej trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- W przeszłości lub obecna idiopatyczna choroba zakrzepowo-zatorowa żył, np. 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;
- Znana nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Porfiria.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku 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. Kobiety należy poinformować 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 preparatem Divina, w szczególności zaś w poniższych przypadkach:

- Mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- Wywiad lub czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z lub bez zajęcia naczyń;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (silne) bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (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;
- Wystąpienie bólów głowy o charakterze migreny;
- Ciąża.

Rozrost *endometrium*

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

W pierwszych miesiącach leczenia dochodzić może do śródcyklicznych krwawień i plamień z dróg rodnych. Jeżeli krwawienia śródcykliczne 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.

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 do leczenia dodano progestagen, podawany sekwencyjnie lub w sposób ciągły, niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie stwierdzono różnic ryzyka pomiędzy poszczególnymi drogami podania leków.

W badaniu WHI, ciągle stosowanie złożonego preparatu skoniugowanych estrogenów końskich oraz octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się ze stwierdzeniem nieco rozleglejszego 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.

Choroba zakrzepowo-zatorowa żył

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym względnym ryzykiem rozwinięcia choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ChZZŻ), 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 ChZZŻ 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 ChZZŻ 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 następnych.

Ogólnie przyjęte czynniki ryzyka ChZZŻ obejmują wywiad osobisty lub rodzinny, znaczną otyłość ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczень rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności w zakresie możliwej roli żyłaków w genezie ChZZŻ.

Pacjentki z wywiadem w kierunku ChZZŻ lub ze znaną skłonnością do zakrzepów wykazują zwiększone ryzyko ChZZŻ. HTZ może zwiększać to ryzyko. Należy dokładnie przeprowadzić wywiad, także 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 przeciwwskazaną. Pacjentki stosujące już leczenie przeciwzakrzepowe wymagają dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku zastosowania HTZ.

Ryzyko ChZZŻ 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 ChZZŻ. 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 ChZZŻ 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 drugorzędowego wyniku, zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego 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 Divina.

Podczas substytucji estrogenów bądź hormonalnej terapii zastępczej należy uważnie obserwować kobiety z istniejącą pierwotnie hipertrójglicydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas terapii estrogenami, obserwowano rzadko istotne zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, prowadzący 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 kortykoidy (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 ciągle stosowanie złożonych 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.

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

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

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie leku Divina jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli dojdzie do zajścia w ciążę podczas leczenia preparatem Divina, leczenie to należy natychmiast odstawić. W przypadku preparatu Divina nie są dostępne żadne dane kliniczne w zakresie ekspozycji ciąży na działanie preparatu. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczność rozrodczą preparatu. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

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

Laktacja

Stosowanie preparatu Divina jest przeciwwskazane w czasie laktacji.

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

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

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

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w czasie pierwszych miesięcy leczenia. Całkowity procent pacjentek leczonych lekiem Divina, u których można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych wynosi 15-20%. Działania niepożądane są zwykle łagodne i ustępują w trakcie leczenia. Podczas badań klinicznych, u ponad 10% pacjentek wystąpiły ból głowy i bolesność piersi.

W poniższej tabeli przedstawione są działania niepożądane związane z leczeniem produktem Divina:

Układ, narząd	Częste (>1/100, <1/10)	Niezbyt częste (>1/1,000, <1/100)	Rzadkie (>1/10,000; <1/1,000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmiany w czynnikach przeciwzkrzepowych	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Zmiany nastroju Zaburzenia popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Migrena	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia naczyń			Choroba zakrzepowo-zatorowa żył
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zmiany stężeń enzymów wątrobowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesność piersi Nieregularne krwawienia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, zmęczenie		

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 lub od niedawna stosujących HTZ.

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 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 wyniesie 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 błony śluzowej trzonu macicy

Wśród kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka *endometrium* rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania samych estrogenów. Według danych uzyskanych w badaniach epidemiologicznych, najlepszy szacunek ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy jest następujący: wśród kobiet nie stosujących 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 nie stosującymi 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*.
- Choroba zakrzepowo-zatorowa żył, 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 naczyniowa.
- Prawdopodobieństwo otępienia (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie estrogenów może wywołać nudności, bóle głowy oraz krwawienie z dróg rodnych. Nie zaobserwowano ciężkich objawów przedawkowania po spożyciu przez małe dzieci dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progestageny. W razie potrzeby leczenie powinno być objawowe.

Duże dawki octanu medroksyprogesteronu są stosowane w leczeniu raka. Nie powodowały one ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, preparaty złożone, kod ATC G03FB06

Aktywna forma walerianianu estradiolu, syntetyczny 17β -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on wytwarzanie estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzalne. Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy naturalnej lub usunięcia jajników. Walerianian estradiolu działa na swoiste receptory cytoplazmatyczne w tkankach wrażliwych na estrogen.

Octan medroksyprogesteronu (MPA) jest pochodną naturalnego progesteronu (17-alfa-hydroksy-6-metylprogesteronu). MPA wpływa na *endometrium* zmieniając jego fazę z proliferacyjnej na wydzielniczą i działa poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami dla progestagenów.

Jako, że estrogeny pobudzają wzrost *endometrium*, same estrogeny zwiększają ryzyko rozrostu i raka *endometrium*. Dodanie progestagenu znacząco zmniejsza indukowane przez estrogeny ryzyko rozrostu *endometrium* u kobiet z zachowaną macicą.

Informacje dotyczące badań klinicznych

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie krwawień

Złagodzenie objawów menopauzy uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Regularne krwawienia z odstawienia występowały u 86% kobiet, trwając średnio 5 dni. Krwawienie z odstawienia zwykle zaczynało się 2 – 3 dni po okresie przyjmowania tabletek zawierających 2 mg walerianianu estradiolu + 10 mg octanu medroksyprogesteronu.

Śródcykliczne krwawienia i(lub) plamienia występowały u około 24% kobiet w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz u około 34% w 10-12 miesiącu leczenia. U około 10% kobiet w pierwszym roku leczenia występował całkowity brak krwawień.

Przeciwdziałanie osteoporozie

Niedobór estrogenów po menopauzie wiąże się ze zwiększonym metabolizmem kości oraz ze spadkiem masy kostnej. Działanie estrogenów na gęstość mineralną kości (BMD) zależy 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 osteoporotycznych. HTZ może również przeciwdziałać złamaniom u kobiet z małą masą kostną i(lub) rozwiniętą osteoporozą, jednak dowody na takie działanie nie są liczne.

Po roku i po 2 latach leczenia preparatem Divina zwiększenie BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosiło odpowiednio 4,5 ($\pm 2,9$) i 6,5 ($\pm 3,1$). Procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 95,8 % po 1 roku i 95,7% po 2 latach.

Produkt Divina wpływał również na BMD biodra. Zwiększenie BMD w obrębie szyjki kości udowej po roku i po 2 latach leczenia lekiem Divina wyniosło odpowiednio 1,0% ($\pm 3,2$) i 1,8% ($\pm 3,9$). Procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD w obrębie szyjki kości udowej wyniósł 58,3% i 60,9%. Odpowiednie wartości dla trójkąta Warda wynosiły 4,7% ($\pm 5,9$) i 7,0% ($\pm 5,1$) a procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD wyniósł 83,3% i 100%.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. W badaniach farmakokinetycznych z produktem Divina, maksymalne stężenie (C_{max}) estradiolu w osoczu było osiągnięte po $6,7 \pm 2,9$ godzinach (t_{max}). Po dawce 2 mg (badanie dawki wielokrotnej) C_{max} wynosiło w przybliżeniu 234 ± 99 pmol/l, stężenie średnie ($C_{średnie}$) 180 ± 81 pmol/l, a stężenie minimalne (C_{min}) w przybliżeniu 135 ± 75 pmol/l. Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm odchylenie standardowe [SD].

Estradiol w ciele jest związany z wiążącymi hormony płciowe globuliną i albuminą. Wolny estradiol jest metabolizowany w wątrobie i częściowo przekształcony do mniej aktywnego estrogenu – estronu. Maksymalne stężenie estronu w osoczu jest osiągane w $5,9 \pm 1,9$ godzin po podaniu (t_{max}). C_{max} estronu wynosiło w przybliżeniu 1660 ± 871 pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l, a $C_{średnie}$ 1120 ± 674 pmol/l. Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm SD. Estron podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Większość estrogenów jest wydalana poprzez nerki jako koniugaty (siarczany lub glukuronidy).

Octan medroksyprogesteronu (MPA) jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i szybko ulega dystrybucji z krwioobiegu do tkanek pozanaczyniowych. Po podaniu jednej tabletki produktu złożonego Divina maksymalne stężenie MPA następuje po $2,9 \pm 1,8$ godzinach (t_{max}). Po dawce 10 mg C_{max} wynosiło około 720 ± 285 pg/ml, C_{min} około 212 ± 82 pg/ml i $C_{średnie}$ około 311 ± 117 pg/ml. Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm SD. Okres półtrwania wynosi 50 do 60 godzin. Metabolizm MPA jest słabo określony. MPA jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci glukuronidów wraz z moczem i żółcią, głównie z kałem. Brak danych na temat aktywności farmakologicznej metabolitów.

5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem estradiolu oraz octanu medroksyprogesteronu wykazano spodziewane działanie estrogenowe i progestagenowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Divina tabletki 2 mg (białe)

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Żelatyna
Talk
Magnezu stearynian

Divina tabletki 2 mg + 10 mg (niebieskie)

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Indygotyna (E132)
Żelatyna
Poliwidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek w blistrze (11 tabletek białych + 10 tabletek niebieskich). 1 lub 3 blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymogów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

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

R/6614

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

04.04.2001, 15.03.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -03- 03

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