

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Divigel 1 mg gels

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena paciņa satur 1 mg estradiola (estradiola hemihidrāta veidā) (*Estradiolum*).

Palīgvielas: katra paciņa satur 125 mg propilēnglikola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Gels, vienas devas iepakojumā. Viendabīgs, opalescējošs gels.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu novēršanai sievietēm pēcmenopauzē.

Ārstēšanas pieredze sievietēm virs 65 gadu vecuma ir ierobežota.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Divigel ir gels transdermālai lietošanai. Divigel var lietot ilgstošai, cikliskai vai sekvences terapijai.

Parasti sākuma deva ir 1,0 mg estradiola (1,0 g gela) dienā, sākuma devas izvēle atkarīga no pacientes simptomu smaguma. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas katrai pacientei ik pēc 2-3 cikliem devu var individuāli pielāgot no 0,5 līdz 1,5 g dienā, atbilstoši 0,5 līdz 1,5 mg estradiola dienā.

Pēcmenopauzes simptomu terapijas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lai līdzsvarotu estrogēnu izraisītu endometrija hiperplāziju (skatīt arī apakšpunktu 4.4), pacientēm ar saglabātu dzemdi Divigel pietiekami ilgu laiku jākombinē ar adekvātu progestogēnu devu, vismaz 12 – 14 sekojošas dienas mēnesī.

Ja iepriekš nav diagnosticēta endometrioze, progestogēnu nav ieteicams pievienot sievietēm pēc histerektomijas.

Sievietēm, kuras nelieto hormonu aizstājterapiju (HAT), vai sievietēm, kuras nomaina ilgstošas kombinētas HAT zāles, terapiju ar Divigel var sākt jebkurā piemērotā dienā. Ja sieviete nomaina sekvences HAT, terapija jāuzsāk nākamajā dienā pēc iepriekšējās terapijas shēmas beigām.

Ja paciente aizmirsusi vienu devu un aizkavēšanās nepārsniedz 12 stundas, aizmirstā deva jālieto, cik ātri vien iespējams. Ja aizkavēšanās pārsniedz 12 stundas, deva jāizlaiž un nākamā deva jāieņem parastā laikā. Izlaista deva palielina asiņošanas un smērēšanās risku menstruāciju starplaikā.

Nav atbilstošas indikācijas Divigel lietošanai bērniem.

Lietošanas veids

Divigel deva vienreiz dienā jāuzziež uz ādas ķermeņa lejasdaļā vai pārdienās pārmaiņus uz labā un kreisā augšstilba. Ādas laukumam, kurā ieziež gelu, jābūt plaukstas lielumā vai divreiz lielākam par plaukstu.

Divigel nedrīkst zīst uz krūtīm, sejas, kairinātas ādas.

Pāris minūtes pēc uzklāšanas gelam jāļauj izžūt, ieziesto vietu nedrīkst mazgāt ar ūdeni vienu stundu.

Jāizvairās no gēla saskares ar acīm. Pēc gēla ieziešanas jānomazgā rokas.

4.3 Kontrindikācijas

- Krūts vēzis patreiz vai anamnēzē, aizdomas par to.
- Citi ļaundabīgi estrogēnatkarīgi audzēji (piemēram, endometrija vēzis) vai aizdomas par to.
- Nediagnostisēta asiņošana no dzimumceļiem.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Idiopātiska venoza trombembolija patreiz vai anamnēzē (piemēram, dziļo vēnu tromboze vai plaušu embolija).
- Akūta vai nesēnā anamnēzē arteriāla trombembolija (piemēram, stenokardija vai miokarda infarkts).
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, pēc kuras aknu funkcionālie rādītāji nav atgriezušies normas robežās.
- Zināma paaugstināta jutība pret Divigel aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Porfīrija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst sākt lietot tikai attiecībā uz simptomiem, kas nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē riski un ieguvumi un HAT jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

Medicīniskā izmeklēšana/uzraudzība

Pirms HAT uzsākšanas vai atsākšanas, jānoskaidro pilna personīgā un ģimenes anamnēze. Fizikālā izmeklēšana (ieskaitot iegurņa un krūts dziedzeru apskati) jāveic, ņemot vērā brīdinājumus, piesardzību lietošanā un kontrindikācijas. Terapijas laikā ieteicamas periodiskas kontroles, to apjoms un biežums jāpielāgo katras sievietes individuālām vajadzībām. Sievietēm jāpastāsta par izmaiņām krūtīs, kurām parādoties, jāziņo ārstam (skatīt zemāk apakšpunktu „Krūts vēzis”). Izmeklēšana, tai skaitā mammogrāfija, jāveic atbilstoši pieņemtai skrīninga izmeklējumu praksei, individuāli pielāgojot to katras sievietes klīniskām vajadzībām.

Stāvokļi, kad nepieciešama īpaša uzraudzība

Paciente pastiprināti jānovēro, ja kāds no zemāk minētiem stāvokļiem konstatēts pašreiz vai iepriekš, kā arī pasliktinājies grūtniecības vai iepriekšējas hormonu terapijas laikā. Jāņem vērā, ka terapijas laikā ar Divigel šie stāvokļi var recidivēt vai paasināties:

- Leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze.
- Trombembolisko traucējumu riska faktori patreiz vai anamnēzē.
- Estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori (piemēram, krūts vēzis 1. pakāpes radiniekiem).
- Hipertensija.
- Aknu slimības (piemēram, aknu adenoma).
- Cukura diabēts ar asinsvadu iesaistīšanos vai bez tās.
- Žultsakmeņu slimība.
- Migrēna vai stipras galvassāpes.
- SLE (sistēmiska sarkanā vilkēde).
- Endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt zemāk).

- Epilepsija.
- Astma.
- Otoskleroze.

Iemesli terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc gadījumos, kad tiek atklātas kontrindikācijas un šādās situācijās:

- Dzelte vai aknu funkcijas traucējumi.
- Nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās.
- No jauna parādās migrēnas tipa galvassāpes.
- Grūtniecība.

Endometrija hiperplāzija

Ja ilgstošu laika periodu tiek lietoti vienīgi estrogēni, palielinās endometrija hiperplāzijas un vēža risks (skatīt apakšpunktu 4.8). Sievietēm ar saglabātu dzemdi progesterogēna pievienošana terapijai vismaz 12 cikla dienas šo risku būtiski samazina (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pirmo terapijas mēnešu laikā var novērot asiņošanu un smērēšanos cikla vidū. Ja asiņošana vai smērēšanās cikla vidū parādās kādu laiku pēc terapijas uzsākšanas vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jānoskaidro cēlonis. Lai izslēgtu ļaundabīgas endometrija izmaiņas, var būt nepieciešama endometrija biopsija.

Nelīdzsvarota estrogēnu stimulācija var izraisīt pirmsvēža vai ļaundabīgu transformāciju reziduālajos endometriozes perēkļos. Tāpēc sievietēm ar reziduālu endometriozī, kurām endometriozes dēļ veikta histerektomija, jāapsver papildus progesterogēna pievienošana estrogēnu aizstājterapijai.

Krūts vēzis

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā "Sieviešu veselības iniciatīva" (*Women's Health Initiative study, WHI*) un epidemioloģiskajos pētījumos, tai skaitā "Miljons sieviešu pētījums" (*Million Women Study, MWS*), sievietēm, kuras hormonu aizstājterapijā vairākus gadus lietoja estrogēnus, estrogēnu-progesterogēnu kombinēto terapiju vai tibolonu (skatīt apakšpunktu 4.8), konstatēja palielinātu krūts vēža risku.

Visu veidu HAT gadījumā risks palielinājās proporcionāli lietošanas ilgumam dažus gadus pēc terapijas uzsākšanas. Dažus gadus (visbiežāk piecus) pēc terapijas pārtraukšanas risks atgriezās sākotnējā līmenī.

MWS pētījumā krūts vēža relatīvais risks, lietojot konjugētus ķēves estrogēnus (KĶE) vai estradiolu (E2), bija lielāks, ja estrogēnu terapijai pievienoja progesterogēnus (sekvences režīmā vai pastāvīgi), neatkarīgi no progesterogēnu tipa. Risks nebija atkarīgs no ievadīšanas veida.

WHI pētījumā pastāvīga kombinētā terapija ar konjugētu ķēves estrogēnu un medroksiprogesterogēna acetātu (KĶE + MPA) bija saistīta ar krūts vēzi, kas, salīdzinot ar placebo, bija nedaudz lielāka izmēra un tam biežāk bija lokālas limfmezglu metastāzes.

HAT, īpaši kombinēta estrogēnu un progesterogēna terapija, palielina mammogrāfijas attēla blīvumu, kas var traucēt krūts vēža radioloģisko diagnostiku.

Vēnu trombembolija

HAT ir saistīta ar paaugstinātu vēnu trombembolijas (VTE) relatīvo risku, tas ir dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju. Randomizētā kontrolētā klīniskā pētījumā un epidemioloģiskos pētījumos konstatēja, ka HAT lietotājām šis risks 2-3 reizes pārsniedz risku HAT nelietotājām. 5 gadu laikā HAT nelietotājām vecumā no 50-59 gadiem VTE gadījumu skaits ir apmēram 3 gadījumi uz 1000 sievietēm, vecumā no 60-

69 gadiem - 8 gadījumi uz 1000 sievietēm. Ir zināms, ka veselām sievietēm vecumā no 50-59 gadiem, kuras lieto HAT 5 gadus, papildus VTE gadījumu skaits ir 2 līdz 6 (vidēji =4) uz 1000 sievietēm, bet vecumā no 60-69 gadiem – 5 līdz 15 (vidēji = 9) uz 1000 sievietēm. Vislielāko trombembolijas biežumu novēro pirmo HAT lietošanas gadu laikā.

Vispāratzītie VTE riska faktori ir personīgā vai ģimenes anamnēze, smaga aptaukošanās ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) un sistēmiskā sarkanā vilkēde. Nav vienprātības par varikozo vēnu nozīmi VTE attīstībā.

Pacientēm ar vēnu trombemboliju anamnēzē vai zināmiem trombofiliskiem stāvokļiem ir palielināts VTE risks. HAT var palielināt šo risku. Personas ar trombemboliju vai atkārtotiem spontāniem abortiem ģimenes anamnēzē ir jāizmeklē, lai izslēgtu trombofilisku predispozīciju. Kamēr nav veikta vispusīga trombofilisko faktoru analīze vai uzsākta terapija ar antikoagulantiem, HAT lietošana šādām pacientēm uzskatāma par kontrindicētu. Sievietēm, kuras jau lieto antikoagulantus, rūpīgi jāizvērtē gaidāmā ieguvuma un iespējamā riska attiecība.

Ilgstošas imobilizācijas, nopietnas traumas vai lielas ķirurģiskas operācijas laikā VTE risks var īslaicīgi palielināties. Tāpat kā visiem pacientiem pēc operācijas, liela uzmanība jāpievērš pēcoperācijas VTE profilaksei. Ja pēc lielas ķirurģiskas operācijas, galvenokārt abdominālas vai apakšējo ekstremitāšu ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, gaidāma ilgstoša imobilizācija, jāapsver iespēja uz laiku pārtraukt HAT, ja iespējams, 4-6 nedēļas pirms operācijas. Terapiju var atsākt tikai tad, kad sieviete pilnībā atguvusi spējas pārvietoties.

Ja VTE attīstās pēc terapijas uzsākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Paciente jānodrošina griezties pie ārsta nekavējoties pēc iespējamu trombembolijas simptomu parādīšanās (piemēram, sāpīgs kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

Koronārā sirds slimība (KSS)

Randomizētos kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīta kombinētas konjugēto estrogēnu un medroksiprogesterona acetāta (MPA) terapijas pozitīva ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu. Divos lielos klīniskos pētījumos (*WHI* un *HERS*, tas ir pētījums "Sirds un estrogēnu/progestīnu aizstājterapija") konstatēja, ka pirmā terapijas gada laikā kardiovaskulārās mirstības risks iespējams palielinās un labvēlīgu iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu nenovēro. Attiecībā uz pārējām HAT zālēm, kontrolētu klīnisko pētījumu rezultāti par kardiovaskulāro saslimstību un mirstību ir ierobežoti. Tāpēc nav zināms, vai konkrēto pētījumu rezultāti attiecināmi arī uz citām HAT zālēm.

Insults

Lielā randomizētā klīniskā pētījumā (*WHI*) veselām sievietēm pastāvīgas kombinētas konjugēto estrogēnu un MPA terapijas laikā kā sekundāro mērķa parametru konstatēja palielinātu išēmiska insulta risku. Sievietēm, kuras nelietoja HAT, 5 gadu laikā noteiktais insulta gadījumu skaits vecumā no 50-59 gadiem ir 3 gadījumi uz 1000 sievietēm, vecumā no 60-69 gadiem - 11 gadījumi uz 1000 sievietēm. Ir zināms, ka veselām sievietēm, kuras lieto konjugētos estrogēnus un MPA 5 gadus, papildus insulta gadījumu skaits vecumā no 50-59 gadiem ir 0 līdz 3 (vidēji =1) uz 1000 sievietēm, bet vecumā no 60-69 gadiem – 1 līdz 9 (vidēji = 4) uz 1000 sievietēm. Nav zināms, vai pētījumu rezultāti attiecināmi arī uz citām HAT zālēm.

Olnīcu vēzis

Dažos epidemioloģiskos pētījumos ilgstoša (vismaz 5-10 gadi) vienīgi estrogēnus saturošu HAT zāļu lietošana sievietēm pēc histerektomijas bija saistīta ar palielinātu olnīcu vēža risku. Nav zināms, vai ilgstoša kombinētu HAT zāļu lietošana saistīta ar atšķirīgu risku, salīdzinot ar vienīgi estrogēnus saturošām zālēm.

Citi stāvokļi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi organismā, tāpēc pacientes ar sirds vai nieru funkcijas traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientes ar terminālu nieru mazspēju jānovēro pastiprināti, jo Divigel aktīvo vielu koncentrācija asinīs var palielināties.

Sievietes ar iepriekš diagnosticētu trigliceridēmiju HAT terapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo estrogēnu terapijas laikā šādām sievietēm retos gadījumos ziņots par izteiktu plazmas triglicerīdu palielināšanos, kas izraisīja pankreatītu.

Estrogēni palielina tireoīdu saistošā globulīna (TSG) līmeni, rezultātā paaugstinot kopējo cirkulējošo tireoīdo hormonu līmeni, kas noteikts ar proteīnu saistīto jodu (PSJ), T4 līmeni (ar kolonnas vai radio-imunoloģiskiem testiem) vai T3 līmeni (ar radio-imunoloģiskiem testiem). T3 rezīnu noārdīšanās ir samazināta, kas atspoguļo paaugstināto TSG. Brīvo T4 un T3 koncentrācija nav izmainīta. Citu saistošo hormonu līmenis serumā var paaugstināties, piemēram, kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas attiecīgi palielina cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu koncentrāciju plazmā. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija ir nemainīga. Var palielināties citu plazmas proteīnu līmenis (angiotenzīna/renīna substrāts, alfa-1-antitripsīns, ceruloplazmīns).

Nav pārliecinošu pierādījumu par kognitīvās funkcijas uzlabošanos. *WHI* pētījumā konstatēja dažus pierādījumus par iespējamu demences riska palielināšanos sievietēm, kuras uzsāka pastāvīgu kombinētu KĶE un MPA terapiju pēc 65 gadu vecuma. Nav zināms, vai šie rezultāti attiecināmi arī uz jaunākām sievietēm pēcmenopauzē vai citām HAT zālēm.

Divigel satur propilēnglikolu, tāpēc var izraisīt ādas kairinājumu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Estrogēnu (un progestogēnu) metabolisms var pastiprināties, vienlaikus lietojot substances, kas ierosina zāles metabolizējošus enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus. Šādām substancēm pieder antikonvulsanti (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirens).

Ritonavīram un nelfinavīram, kas pazīstami kā spēcīgi inhibitori, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tieši pretēji, piemīt inducējošas īpašības. Augu valsts preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), var ierosināt estrogēnu metabolismu.

Lietojo transdermāli, tiek izslēgts pirmā loka metabolisms aknās, tāpēc lietojot estrogēnus (un progestogēnus) transdermāli, enzīmu ierosinātāji mazāk ietekmē to iedarbību nekā lietojot estrogēnus perorāli. Klīniski pastiprināts estrogēnu un progestogēnu metabolisms var samazināt iedarbību un izmainīt dzemdes asiņošanas profilu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periodsGrūtniecība

Divigel nav paredzēts lietošanai grūtniecības laikā. Ja grūtniecība iestājas Divigel lietošanas laikā, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Vairums epidemioloģisko pētījumu rezultātu liecina, ka pēc nozīmīgas vai netīšas iedarbības uz augli estrogēniem teratogēnisku vai fetotoksisku iedarbību nekonstatēja.

Zīdīšanas periods

Divigel nav paredzēts lietošanai zīdīšanas laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Divigel neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pirmo terapijas mēnešu laikā visbiežāk novēro tādas nevēlamās blakusparādības kā galvassāpes un sāpīga krūšu palielināšanās; terapiju turpinot, šīs blakusparādības pakāpeniski izzūd.

Visbiežākā blakusparādība Divigel lietošanas laikā ir sāpīga krūšu palielināšanās, ko novēro 4,7% lietotāju.

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Divigel terapiju, minētas tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasei.

Orgānu sistēma	Bieži >1/100, <1/10	Retāk >1/1 000, <1/100	Reti >1/10 000, <1/1 000
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Tūska, svara palielināšanās		
Psihiskie traucējumi		Garastāvokļa un dzimumtieksmes izmaiņas	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Migrēna	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipertensija, vēnu trombembolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana, sāpes kuņģī		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu funkcijas traucējumi, žults izdalīšanās traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi
Reproduktīvās sistēmas slimības sievietēm	Neregulāra maksts asiņošana vai smērēšanās		
Reakcijas ievadīšanas vietā	Ādas kairinājums		
Vispārēji traucējumi	Sāpīga krūšu palielināšanās		

Krūts vēzis

Liels skaits epidemioloģisko pētījumu un viens randomizēts placebo kontrolēts pētījums "Sieviešu veselības iniciatīva" (WHI) pierāda, ka vispārējais krūts vēža risks sievietēm, kuras patreiz lieto vai iepriekš lietojušas HAT, palielinās proporcionāli HAT ilgumam.

Hormonu aizstājterapijas ar estrogēnu monoterapiju relatīvo risku (RR) noteica atkārtoti analizējot 51 epidemioloģiskā pētījuma (kuros >80% HAT bija vienīgi estrogēni) oriģinālos datus, kā arī epidemioloģiskā pētījumā "Miljons sieviešu pētījums" (MWS) iegūtos datus. Iegūtie RR rādītāji bija līdzīgi: 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) un attiecīgi 1,30 (95%CI 1.21 – 1.40).

Vairākos epidemioloģiskos pētījumos konstatēja, ka, lietojot kombinētu estrogēnu un progestogēnu hormonu aizstājterapiju (HAT), krūts vēža risks ir augstāks nekā sievietēm, kas hormonu aizstājterapijai lietoja estrogēnu monoterapiju.

MWS konstatēja, ka, salīdzinot ar HAT nelietotājām, dažādu tipu estrogēnu-progestogēnu kombinētas HAT lietošana bija saistīta ar augstāku krūts vēža risku ($RR = 2.00$; $95\%CI: 1.88 - 2.12$) nekā estrogēnu monoterapija ($RR = 1.30$; $95\%CI: 1.21 - 1.40$) vai tibolona ($RR = 1.45$; $95\%CI: 1.25 - 1.68$) lietošana.

WHI pētījumā visām kombinētas estrogēnu-progestogēna (KĶE + MPA) HAT lietotājām (terapijas ilgums 5.6 gadi) risku 1.24 ($95\%CI 1.01 - 1.54$) noteica, salīdzinot ar placebo.

Absolūtā riska rādītāji, kas izskaitļoti balstoties uz MWS un WHI pētījumu rezultātiem, atspoguļoti zemāk:

Balstoties uz zināmiem datiem par vidējo krūts vēža biežumu attīstītajās valstīs, MWS izvērtē:

- Sievietēm, kuras nelieto HAT, vecumā no 50 līdz 64 gadiem krūts vēzis sagaidāms apmēram 32 no katrām 1000 sievietēm.
- Papildus gadījumu skaits uz katrām 1000 sievietēm, kas pašreiz vai agrāk lietojušas HAT, atbilstošā laika periodā:
 - Vienīgi estrogēnu terapijas lietotājām:
 - 0 – 3 (vidēji = 1.5) terapijas ilgums 5 gadi
 - 3-7 (vidēji = 5) terapijas ilgums 10 gadi
 - Estrogēnu un progestogēnu kombinētās terapijas lietotājām:
 - 5 – 7 (vidēji = 6) terapijas ilgums 5 gadi
 - 18 – 20 (vidēji = 19) terapijas ilgums 10 gadi

No WHI pētījuma izriet, ka 5.6 gadus novērojot sievietes vecumā no 50 līdz 79 gadiem, kombinētā estrogēnu un progestogēnu HAT (KĶE + MPA) varētu būt izraisījusi 8 papildus invazīva krūts vēža gadījumus uz 10 000 sievietēm gadā.

Atbilstoši pētījuma rezultātiem noteikts, ka:

- Uz 1000 sievietēm placebo grupā
 - 5 gadu laikā diagnosticēja 16 invazīva krūts vēža gadījumus
- Uz 1000 sievietēm, kuras lietoja kombinētu estrogēnu un progestogēnu HAT (KĶE + MPA), papildus gadījumu skaits 5 gadu laikā bija 0-9 (vidēji = 4).

Papildus krūts vēža gadījumu skaits sievietēm, kuras lieto HAT, ir visumā līdzīgs sievietēm, kuras sāk lietot HAT, neatkarīgi no vecuma terapijas sākumā (vecuma robežās 45 – 65) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Endometrija vēzis

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un vēža risks palielinās proporcionāli estrogēnu lietošanas ilgumam (nelīdzsvarojot ar progestogēniem). Atbilstoši epidemioloģisko pētījumu datiem, endometrija vēža vidējais risks sievietēm, kuras nelieto HAT, vecumā no 50 līdz 65 gadiem ir apmēram 5 gadījumi uz katrām 1000 sievietēm. Atkarībā no terapijas ilguma un estrogēnu devas, ziņotā endometrija vēža riska palielināšanās estrogēnu monoterapijas lietotāju vidū 2-12 reizes pārsniedz endometrija vēža risku HAT nelietotājām. Pievienojot estrogēnu monoterapijai progestogēnu, palielinātais risks būtiski samazinās.

Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar estrogēnu/progestogēnu lietošanu:

- Labdabīgi un ļaundabīgi estrogēnatkarīgi audzēji, piemēram, endometrija vēzis.
- Vēnu trombemboliju, tas ir kāju dziļo vēnu vai iegurņa vēnu trombozi un plaušu emboliju, HAT lietotājām novēro biežāk nekā nelietotājām. Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktos 4.3 Kontrindikācijas un 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

- Miokarda infarkts un insults.
- Žultspūšļa slimības.
- Ādas un zemādas bojājumi: hloazma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, asinsvadu purpura.
- Iespējama demence (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Parasti estrogēniem ir laba panesība, pat lielās devās. Pārdozēšana parasti izraisa sāpīgu krūšu palielināšanos, vēdera uzpūšanos, nemieru, pastiprinātu uzbudināmību. Pārtraucot terapiju vai samazinot devu, šie simptomi parasti izzūd.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dabiskie un pussintētiskie estrogēni, ATK kods: G03CA03

Divigel aktīvā viela ir sintētiskais 17β-estradiols, kas ir ķīmiski un bioloģiski identisks cilvēka endogēnajam estrogēnam. Tas kompensē estrogēnu sintēzes zudumu sievietēm menopauzē un atvieglo menopauzes simptomus.

Informācija par klīniskiem pētījumiem

Divigel farmakodinamika ir līdzīga kā citiem perorāliem estrogēniem, lielākas atšķirības ir farmakokinētikā.

Divigel klīniskā efektivitāte menopauzes simptomu terapijā ir salīdzināma ar perorālo estrogēnu efektivitāti.

Estrogēnu deficīta simptomu atvieglošana un asiņošanas ritms

Menopauzes simptomu uzlabošanās tiek sasniegta dažu pirmo terapijas nedēļu laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Divigel ir uz alkohola bāzes sintezēts gels. Uzklājot uz ādas, alkohols ātri iztvaiko un estradiols cauri ādai nokļūst asinsritē. Uzklājot Divigel 200 – 400 cm² laukumā (vienas līdz divu plaukstu virsmas laukums), absorbētais daudzums netiek ietekmēts. Ja Divigel uzklāj uz lielāka virsmas laukuma, absorbcija būtiski samazinās. Zināmā daudzumā estradiols tiek uzkrāts zemādas audos, no kurienes pakāpeniski atbrīvojas asinsritē. Lietojot transdermāli, tiek izslēgts aknu pirmā loka metabolisms. Tāpēc plazmas estrogēnu koncentrācijas svārstības, lietojot Divigel, ir mazāk izteiktas, nekā lietojot perorālus estrogēnus.

Ievadot zem ādas 0.5, 1.0 un 1.5 mg estradiola (0.5 un 1.0 g Divigel), vidējā plazmas koncentrācija C_{max} sasniedz attiecīgi 143, 247 un 582 pmol/l. Atbilstoši vidējā koncentrācija C_{vid} attiecīgā dozēšanas intervālā ir 75, 124 un 210 pmol/l. Atbilstoši vidējā koncentrācija C_{min} bija 92, 101 un 152 pmol/l.

Divigel terapijas laikā estradiola/estrona attiecība saglabājas starp 0.4 un 0.7, kamēr perorālas estrogēnu terapijas laikā tā parasti krītas līdz mazāk par 0.2. Vidējā estradiola ekspozīcija Divigel stabilā līdzsvara stāvoklī ir 82%, salīdzinot ar ekvivalentu perorālu estradiola valerāta devu.

Citādi transdermāla estradiola metabolisms un izdalīšanās līdzinās atbilstošiem dabiska estrogēna parametriem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Estradiols ir dabisks sieviešu hormons ar vispārzināmu klīnisku pielietojumu, tāpēc ar Divigel nav veikti toksikoloģiski pētījumi. Nepieciešamie gela kairinošās iedarbības pētījumi tika veikti ar trušiem, ādas jutības pētījumi - ar jūras cūciņām. Balstoties uz šo pētījumu rezultātiem var secināt, ka ļoti retos gadījumos Divigel var izraisīt nelielu ādas kairinājumu. Ādas kairinājumu var novērst, ik dienas mainot aplikācijas vietu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Karbomērs,
Trolamīns,
Propilēnglikols,
Etilspirts 96%,
Attīrīts ūdens.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas polietilēna tereftalāta/alumīnija/polietilēna (PET/alumīnijs/PE) paciņa. Kartona kastītē 28 vienas devas paciņas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

00-0368

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

12.04.2000/12.04.2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada 8. septembris.