

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Divina tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bílé tablety: estradioli valeras 2 mg
Modré tablety: estradioli valeras 2 mg
medroxyprogesteroni acetat 10 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Divina bílá tableta: 82 mg laktózy

Divina modrá tableta: 68 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé tablety: bílé kulaté ploché konvexní tablety, na jedné straně vyražený kód D

Modré tablety: modré kulaté ploché tablety se zkosenými hranami

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) při symptomech z nedostatku estrogenů u postmenopauzálních žen.

Pro preventivní léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují, nebo mají kontraindikovánu jinou preventivní léčbu osteoporózy (viz bod 4.4)

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2. Dávkování a způsob podání

Divina je dvoufázový, kombinovaný, estrogen-progesteronový přípravek, obsahující 21 tablet. Dávkování se řídí kalendářními dny, vyznačenými na obalu, dávka je jedna tableta denně perorálně v 28denních cyklech včetně 7denní pauzy bez užívání tablet na konci cyklu.

Jedna bílá tableta obsahující 2 mg estradiol-valerátu se užívá prvních 11 dnů cyklu. Další 10 dnů cyklu se denně užívá jedna modrá tableta obsahující 2 mg estradiol-valerátu a 10 mg medroxyprogesteron-acetátu. Poté následuje 7denní pauza bez užívání tablet, ve které obvykle dochází ke krvácení.

Postmenopauzální pacientky mohou zahájit užívání přípravku okamžitě. Perimenopauzální pacientky, u kterých se krvácení dosud vyskytuje, začnou užívat první tabletu 5. den cyklu.

U žen, které neužívají HRT anebo přecházejí z jiné kombinované HRT, se může začít s užíváním Diviny v libovolný den.

Pacientky přecházející z cyklické nebo sekvenční HRT mají začít s užíváním Diviny následující den po ukončení předchozího cyklu, sestávajícího z 28 dnů.

Jestliže si pacientka zapomněla vzít tabletu, doporučuje se zapomenutou tabletu znehodnotit. Opakované vynechání dávky může zvýšit pravděpodobnost nepravidelného krvácení a špinění.

Pro zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu (viz bod 4.4).

4.3. Kontraindikace

- ◆ Existující, prodělaný nádor prsu nebo podezření na něj
- ◆ Existující estrogen dependentní maligní tumor (např. nádor endometria) nebo podezření na něj
- ◆ Nediagnostikované děložní krvácení
- ◆ Neléčená hyperplazie endometria
- ◆ Dřívější či současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- ◆ Znamá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- ◆ Současné nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- ◆ Akutní onemocnění jater nebo probíhající onemocnění jater až do doby, než se jaterní testy normalizují
- ◆ Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- ◆ Porfyre

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů má být HRT použita pouze v případě, kdy symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech se mají alespoň jednou ročně důkladně zhodnotit rizika a prospěch léčby a v užívání HRT se má pokračovat pouze dokud její prospěch převažuje nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Zdravotní prohlídka/sledování

Před zahájením nebo opětovným zavedením léčby HRT má být probrána celková osobní a rodinná anamnéza. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby mají následovat další pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a povaha se přizpůsobí individuálním potřebám pacientek.

Ženy mají vědět, o jakých změnách v prsou mají informovat své lékaře nebo zdravotní sestry (viz níže Nádorové onemocnění prsu). Na základě individuálních klinických potřeb se má provést vyšetření, včetně mamografie, v souladu se současnou monitorovací praxí.

Stavy, vyžadující kontrolu

Pacientky, u nichž se následující onemocnění vyskytují, objevila se dříve anebo se zhoršila v době těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, musí být pečlivě monitorovány. V průběhu léčby Divinou se mohou zhoršit nebo recidivovat tyto stavy:

- Leiomyom (děložní fibroid) nebo endometriosa
- Rizikové faktory tromboembolického onemocnění (viz níže)
- Rizikové faktory estrogen dependentních tumorů např. 1. stupeň dědičnosti karcinomu prsu
- Hypertenze
- Poškozené jaterní funkce (např. jaterní adenom)
- Diabetes mellitus s nebo bez zasažení cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (závažná) bolest hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Anamnéza hyperplazie endometria (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otoklerosa
- Hereditární angioedém

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného a získaného angioedému.

Důvody pro okamžité přerušení léčby

Léčba má být přerušena v případech zjištění kontraindikace a také v následujících případech:

- Žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- Závažné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

Hyperplazie a karcinom endometria

- U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogény podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogény neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu minimálně 10 let.
- Cyklický přírůstek progesteronu na dobu minimálně 12 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progesteronem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.
- V průběhu počátečních měsíců léčby se může vyskytnout nepravidelné krvácení a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progesteron nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná léčba estrogenem a progesteronem

- Randomizovaná, placebem kontrovaná studie (Women's Health Initiative, WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progesteron HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Léčba samotným estrogenem

- V hodnocení WHI nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je nižší, než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinace estrogen-progesteron (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje. Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Venózní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

- Pacientky s VTE v anamnéze nebo se známými trombofilními stavy mají zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).
- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu (BMI > 30 kg/m²), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.
- Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.
- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficience antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.
- U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Ischemická choroba srdeční (CAD-coronary artery disease)

- Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Samotný estrogen

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika CAD u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Jiné stavy

- Estrogeny mohou způsobit zadržování tekutin, a tudíž pacientky se srdeční vadou nebo s dysfunkcí ledvin mají být pravidelně monitorovány. Také pacientky s pokročilým selháváním ledvin mají být důkladně monitorovány.
- Ženy s předchozí hypertriacylglycerolemii mají být důkladně monitorovány v průběhu léčby HRT, protože v souvislosti s estrogenovou terapií byly za těchto podmínek zaznamenány ojedinělé případy rozsáhlého nárůstu triacylglycerolů v plazmě, vedoucí k pankreatitidě.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogeny zvyšují koncentraci TBG (thyroid binding globulin) vedoucí ke zvýšené cirkulaci celého thyreoidního hormonu, měřeno jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Absorpce T3 enzymu je snižena a odráží zvýšený TBG. Volné T4 a T3 koncentrace jsou nezměněné. Jiné vázané proteiny mohou být zvýšeny v séru, např. CBG (corticoid binding globulin), SHBG (sex hormone binding globulin), vedoucí k zvýšené cirkulaci kortikosteroidů resp. sexuálních steroidů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů jsou nezměněny. Zvýšeny mohou být i jiné plazmatické proteiny (angiotensinogen/renin substrát, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Příležitostně se může objevit chloasma, zejména u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k chloasmatu musejí během užívání HRT minimalizovat expozici slunečnímu nebo obecně ultrafialovému záření.
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Pomocné látky

Přípravek Divina obsahuje laktózu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus estrogenů a progesteronů se může zvyšovat současným užíváním látek známých jako induktory jaterních mikrozomálních enzymů, zvláště cytochromu P450, jimiž jsou antikonvulsiva (např. fenobarbital, fenytoin, carbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako silné inhibitory, naopak projevují své indukční schopnosti, pokud jsou užívány současně se steroidy. Při kombinaci s pohlavními hormony mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzibilní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto mají být konzultovány preskripční informace souběžné léčby, včetně HIV/HCV antivirotik, s cílem identifikovat možné interakce a veškerá související doporučení.

Bylinné preparáty obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progesteronů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progesteronů vést ke sníženému účinku a ke změnám v profilu děložního krvácení.

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny s lamotriginem byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky společně, existuje.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Divina není určena k podávání v průběhu těhotenství. Pokud v průběhu léčby Divinou dojde k otěhotnění, musí být léčba okamžitě přerušena. Pro Divinu nejsou k dispozici žádná klinická data o rizikovém těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální rizika pro člověka nejsou známa.

Z výsledků většiny epidemiologických studií zahrnujících neúmyslné vystavení plodu kombinaci estrogenů a progesteronu nevyplývají teratogenní, ani fetotoxické účinky.

Kojení

Divina není určena k podávání v období kojení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Divina nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují v průběhu prvních měsíců léčby. Celkové procento léčených pacientek, u kterých se předpokládá výskyt nežádoucích účinků je 15-20 %. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a upraví se během pokračování léčby. U více než 10 % pacientek zahrnutých do klinických studií se vyskytují bolesti hlavy a citlivost prsou.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou HRT jsou dle vlivu na jednotlivé orgány uvedeny v tabulce:

Třída orgánových systémů	Časté (>1/100, <1/10)	Méně časté (>1/1 000; <1/100)	Vzácné (>1/10 000; <1/1 000)	Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh: frekvence není známo (z dostupných údajů nelze)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Benigní neoplasma prsu, benigní neoplasma endometria		Děložní myomy
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce		Exacerbace hereditárního angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	Otoky, nárůst tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti	Zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie ¹		
Psychiatrické poruchy	Deprese, nervozita, letargie	Úzkost, nespavost, apatie, emoční labilita, porušená koncentrace, změny nálady, změny libida, aúforie ¹ , rozrušení ¹		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Migréna, parestezie, třes ¹		
Poruchy oka		Porucha vidění, suché oči ¹	Nesnášenlivost kontaktních čoček	
Srdeční poruchy		Palpitace		

Cévní poruchy	Návaly horka	Hypertenze ¹ , superficiální flebitida ¹ , purpura ¹	Žilní tromboemboli smus (např. hluboká žilní trombóza v nohách nebo pánvi a plicní embolie) ²	Ischemická mozková příhoda
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe ¹ , rinitida ¹		
Gastrontestinální poruchy	Nauzea, zvracení, žaludeční křeče, nadýmání	Zácpa, dyspepsie ¹ , průjem ¹ , rektální porucha ¹		Bolest břicha, distenze břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Změny jaterních funkcí a funkcí žlučových cest	Cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, alopecie, suchá kůže, poruchy nehtů ¹ , kožní uzlinky ¹ , hirsutismus ¹ , erythe ma nodosum, kopřivka	Vyrážka	Kontaktní dermatitida, ekzém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Poruchy kloubů, svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená frekvence močení/urgentní močová inkontinence ¹ , cystitida ¹ , zbarvení moči ¹ , krev v moči ¹		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Citlivost/napětí prsou, intermenstruační krvácení nebo špinění, vaginální výtok, poruchy pochvy, menstruační poruchy	Zvětšení prsů, napětí v prsou, endometriální hyperplazie, poruchy dělohy ¹	Dysmenorhea, syndrom podobný premenstruační mu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšené pocení	Únava, abnormální laboratorní testy ¹ , astenie ¹ , horečka ¹ , onemocnění podobné chřipce ¹ , malátnost ¹		

¹ Byly ojediněle hlášeny v klinických studiích. Vzhledem k malé studijní populaci (n = 611) není možné rozhodnout, zda se jedná o účinky méně časté nebo vzácné.

² viz body 4.3 a 4.4.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného a získaného angioedému.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Infarkt myokardu
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme,
- Zánět slinivky břišní (viz bod 4.4)
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

Riziko karcinomu prsu

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.

- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém Období (50-54 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²).			
Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší,

počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
estrogen + progestogen (CEE+MPA) ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*3 Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu

‡Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

- Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii Million Women Study nezvýšilo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Riziko karcinomu ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen anebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4). Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*4 Studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické choroby srdeční (CAD)

- Riziko vzniku ischemické choroby srdeční u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

- Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody* při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9. Předávkování

Předávkování estrogeny může mít za následek nauzeu, bolesti hlavy a u žen děložní krvácení. Množství hlášení o požití vysokých dávek estrogenu v perorálních kontraceptivech malými dětmi ukazuje, že nehrozí vážné škodlivé účinky. Léčba předávkování estrogeny je v případě potřeby symptomatická.

Použití vysokých dávek medroxyprogesteron-acetátu (MPA) při léčbě nádorových onemocnění nemá za následek vážné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestiny a estrogeny, sekvenční přípravky; medroxyprogesteron a estrogen,
ATC kód G03FB06.

Aktivní forma estradiol-valerátu, syntetického 17 β -estradiolu je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje menopauzální symptomy. Estrogeny zajišťují prevenci ztrát kostní hmoty následkem menopauzy nebo odnětí vaječníku. Estradiol-valerát uplatňuje své účinky prostřednictvím interakce se specifickými cytoplazmatickými receptory v estrogen senzitivních tkáních.

Medroxyprogesteron-acetát je derivát přirozeného progesteronu, 17-alfa-hydroxy-6-methylprogesteronu. Medroxyprogesteron-acetát působí na endometrium tak, že mění jeho stav z proliferativního na sekreční a váže se na progestin-specifické receptory.

Jak estrogeny podporují růst endometria, tak samotné estrogeny zvyšují riziko hyperplazie a nádorového onemocnění endometria. Přidáním medroxyprogesteron-acetátu dochází k výrazné redukci estrogenem indukovaného rizika endometriální hyperplazie u nehysterektomovaných žen.

Informace o klinických zkouškách

- Úleva od symptomů z nedostatku estrogenu a charakter krvácení

Úleva od postmenopauzálních symptomů byla dosažena v průběhu prvních několika týdnů léčby. Pravidelné krvácení se střední délkou trvání 5 dnů se vyskytlo u 86 % pacientek. Krvácení se obvykle dostaví 2-3 dny po periodě, ve které byla užívána tableta s kombinací 2 mg estradiol-valerátu+10 mg medroxyprogesteron-acetátu.

Nepravidelné krvácení anebo špinění se v průběhu prvních tří měsíců léčby objevilo asi u 24 % žen a v průběhu 10. – 12. měsíce léčby u 34 %. Amenorrhoea (bez krvácení nebo špinění) se vyskytla u 10 % žen v průběhu prvního roku léčby.

- Prevence osteoporózy

Nedostatek estrogenu v období menopauzy je spojován s ubýváním kostní hmoty. Vliv estrogenů na densitu kostního minerálu (BMD) závisí na dávce. Ochrana se zdá být účinná po celou dobu léčby. Po přerušení užívání HRT jsou ztráty kostní hmoty co do rozsahu podobné jako u žen, které HRT neužívají.

Důkaz vycházející ze studie WHI a meta-analytických studií ukazuje, že užívání HRT samotné nebo v kombinaci s progesteronem – podávané převážně zdravým ženám – redukuje riziko kyčelních, obratlových a jiných osteoporotických fraktur. HRT může sloužit také k prevenci fraktur u žen s nízkou kostní densitou anebo se zjištěnou osteoporózou, ale důkazy pro toto tvrzení jsou omezené.

Po jednom a dvou letech léčby Divinou byl příslušný nárůst density kostního minerálu (BMD) (\pm standardní odchylka) v bederní páteři 4,5 (\pm 2,9) a 6,5 (\pm 3,1). Procentuální podíl žen, které si v průběhu léčby udržely nebo posílily BMD v bederní zóně byl po jednom roce 95,8 % a po dvou letech 95,7 %.

Divina měla rovněž vliv na kyčelní BMD. Nárůst v krčku femuru byl po jednom a dvou letech léčby Divinou 1,0 % (\pm 3,2) a 1,8 % (\pm 3,9) a procentuální podíl těch které posílily nebo udržely BMD v krčku femuru byl 58,3% a 60,9%. Příslušné hodnoty pro Wardův trojúhelník byly 4,7 % (\pm 5,9) a 7,0 % (\pm 5,1) a procentuální podíl těch které posílily nebo udržely BMD byl 83,3 % a 100 %.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol je dobře absorbován po perorálním užití. Podle farmakokinetické studie byla maximální plazmatická koncentrace estradiolu dosažena po 6,7 \pm 2,9 hodinách (t_{max}). Po dávce 2 mg (vícedávková studie) bylo C_{max} asi 234 \pm 99 pmol/l, $C_{průměr}$ 180 \pm 81 pmol/l a spodní koncentrace C_{min} asi 135 \pm 75 pmol/l. Všechny výsledky jsou udávány jako střed \pm standardní odchylka.

Estradiol je v těle vázán na globulin vázající pohlavní hormony a albumin. Volný estradiol je v játrech metabolizován a částečně přeměněn na méně aktivní estrogeny jako estron. Maximální plazmatická koncentrace estronu je dosažena za 5,9 \pm 1,9 h po užití (t_{max}). C_{max} estronu bylo asi 1660 \pm 871 pmol/l, C_{min} 819 \pm 519 pmol/l a $C_{průměr}$ 1120 \pm 674 pmol/l. Všechny výsledky jsou udávány jako střed \pm standardní odchylka. Estron je podroben enterohepatické cirkulaci. Většina estrogenů je vylučována ledvinami ve formě konjugátů (sulfátů nebo glukuronidů).

MPA je absorbován z gastrointestinálního traktu a rychle distribuován z cirkulace do extravaskulárních tkání. Po užití jedné kombinované tablety Diviny je maximální plazmatické koncentrace MPA dosaženo po 2,9 \pm 1,8 hodinách (t_{max}). Po 10 mg dávce byla C_{max} asi 720 \pm 285 pg/ml, C_{min} asi 212 \pm 82 pg/ml a $C_{průměr}$ asi 311 \pm 117 pg/ml. Všechny výsledky jsou udávány jako střed \pm standardní odchylka. Konečný eliminační poločas je 50 až 60 hodin. Metabolismus MPA je

obtížné charakterizovat. MPA je metabolizován v játrech a vylučován ve formě glukuronidu močí a žlučí a zejména stolicí. O farmakologické aktivitě metabolitů neexistuje dostatečné množství údajů.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie estradiolu a medroxyprogesteron-acetátu prováděné na zvířatech prokázaly očekávané estrogení a gestagení efekty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Divina bílé tablety: Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatina, mastek, magnesium-stearát

Divina modré tablety: Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, indigokarmín (E132), želatina, povidon, mastek, magnesium-stearát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/AL blistr, krabička

Balení: 1x21 tablet, 3x21 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

56/1335/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 12. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 2. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2023