Divigel

Orion Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Estradiol als Estradiol-Hemihydrat.

Hilfsstoffe

Divigel 0.5 g: Carbomer 974P, Propylenglycol (E 1520) 62.5 mg, Ethanol (96 %) 292.5 mg, Trolamin, Wasser.

Divigel 1.0 g: Carbomer 974P, Propylenglycol (E 1520) 125 mg, Ethanol (96 %) 585 mg, Trolamin, Wasser.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Divigel 0.5 g transdermales Gel in Einzeldosenbehältnis: 0.5 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat).

Divigel 0.5 g transdermales Gel im Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe: 0.5 mg Estradiol per Hub (als Estradiol-Hemihydrat).

Divigel 1.0 g Gel in Einzeldosenbehältnis: 1.0 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat).

Divigel 1.0 g Gel im Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe: 1.0 mg Estradiol per Hub (als Estradiol-Hemihydrat).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung der Östrogenmangel-Symptome der natürlich oder operativ bedingten Menopause; z.B. Hitzewallungen, Schlafstörungen, Atrophie der Vaginalschleimhaut und anderer urogenitaler Gewebe, Stimmungsveränderungen.

Die Prävention der durch Östrogenmangel bedingten Osteoporose mit Divigel wurde nicht ausreichend untersucht.

Bei Patientinnen, welche ausschliesslich Symptome einer urogenitalen Atrophie ohne systemische menopausale Beschwerden aufweisen, sollte Divigel nicht angewendet werden. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit einem Östrogenpräparat zur vaginalen Anwendung erfolgen.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Östrogensubstitution stets durch eine sequentielle Gestagentherapie ergänzt werden.

Dosierung/Anwendung

Es soll immer die niedrigste wirksame Dosierung angewendet und so kurz wie möglich behandelt werden.

Divigel wird entweder zyklisch oder kontinuierlich in individuell angepassten Einmaldosen von 0.5 bis 1.5 g Gel täglich angewendet, entsprechend 0.5 bis 1.5 mg Estradiol. Die Anfangsdosis soll in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome festgelegt werden und beträgt üblicherweise 1.0 mg Estradiol (d.h. 1.0 g Gel) pro Tag. Entsprechend dem klinischen Ansprechen kann die Dosis nach 2–3 Zyklen individuell zwischen 0.5 und 1.5 mg Estradiol pro Tag eingestellt werden (entsprechend 0.5–1.5 g Gel).

Eine zyklische Behandlung ist bei perimenopausalen Patientinnen angezeigt; die Zykluslänge kann bei eindeutig postmenopausalen (> 3 Jahre) Patientinnen auf bis zu 3 Monate verlängert werden.

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Divigel mit einem zyklischen Gestagen kombiniert werden (z.B. mit 10 mg Medroxyprogesteronacetat, 5 mg Norethisteron oder 10 bis 20 mg Dydrogesterone), an 12–14 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus. Bei oder nach Abschluss der Gestagentherapie tritt eine Hormonentzugsblutung auf.

Vergessene Anwendung

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Applikation sobald wie möglich nachgeholt werden. Sollten mehr als 12 Stunden seit der letzten Applikation verstrichen sein, ist die vergessene Dosis auszulassen. Bei ausgelassenen Applikationen kann es zu Zwischenblutungen kommen.

Art der Anwendung

Eine Dosis Divigel (0.5 bis 1.5 mg Estradiol) wird täglich auf die Haut des Bauches oder der Oberschenkel appliziert. Dabei sollte das Gel auf eine etwa 1–2 handgrosse Fläche aufgetragen und einige Minuten trocknen gelassen werden. Divigel sollte nicht auf die Brüste, das Gesicht oder auf verletzte Haut aufgetragen werden. Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden. Nach der Anwendung sind die Hände gründlich zu waschen (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Divigel wurde bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Divigel wie alle Sexualsteroide kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Divigel wurde bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen besteht für Divigel keine Indikation.

Kontraindikationen

- bekanntes oder vermutetes Endometrium- oder Mammakarzinom oder andere östrogenabhängige Neoplasien;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Genitalblutung unbekannter Genese;
- bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore;
- akute und chronische Lebererkrankungen (einschliesslich Dubin-Johnson- und Rotorsyndrom);
- Ikterus, Leberfunktionsstörung oder Pruritus;
- bestehende oder vorausgegangene venöse thromboembolische Ereignisse (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);

- akute oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt, Apoplex);
- Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung arterieller oder venöser Thromboembolien (siehe auch Abschnitt «Thromboembolische Erkrankungen» unten);
- Hypertonie (diastolisch > 100 mm Hg);
- Diabetes mellitus mit Gefässschäden;
- schwere Hypertriglyzeridämie;
- Porphyrie;
- bekannte oder vermutete Schwangerschaft, Stillzeit;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Jeder Hormonersatztherapie (HRT) sollte eine Untersuchung des klinischen Allgemeinzustands und eine gründliche gynäkologische Untersuchung vorangehen, die mindestens jährlich zu wiederholen sind. Die Eigen- und Familienanamnese sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss vor jeder Therapie und für jede Patientin individuell sorgfältig abgewogen werden.

Für alle Indikationen soll immer die niedrigste wirksame Dosierung angewendet und so kurz wie möglich behandelt werden. Die Hormonsubstitution sollte nur fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko für die einzelne Patientin überwiegt.

Gründe für das sofortige Absetzen

Falls während einer Hormonersatztherapie eine der oben genannten Kontraindikationen auftritt sowie bei Eintreten einer der folgenden Situationen muss die Behandlung mit Divigel sofort abgebrochen werden:

- Symptome eines venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignisses (einschliesslich retinaler Thrombosen) bzw. bei Verdacht hierauf; hierzu gehören auch:
  - erstmaliges Auftreten migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen;
  - plötzlicher partieller oder vollständiger Visusverlust;
  - plötzliche Hörstörungen;
- stärkerer Blutdruckanstieg;
- abnormale Leberwerte, Hepatitis, generalisierter Pruritus, cholestatischer Ikterus, Lebervergrösserung mit Verdacht auf Entwicklung eines Lebertumors;
- erkennbares Wachstum von Myomen;
- Zunahme epileptischer Anfälle;
- schwere depressive Zustände;
- Schwangerschaft.

Bei Auftreten von Sehstörungen müssen die Patientinnen sorgfältig ophthalmologisch untersucht werden, bevor mit der Medikation fortgefahren wird, um ein Papillenödem oder vaskuläre Läsionen der Retina auszuschliessen.

Umstände, die eine besondere Überwachung erfordern

Wenn folgende Beschwerden bestehen, früher aufgetreten sind und/oder sich während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Hormonbehandlung verschlechtert haben, sollte die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Beschwerden während der Behandlung mit Divigel wieder auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- benigne Brustveränderungen;
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese;
- Risikofaktoren für östrogenabhängige Tumore (z.B. Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades);
- Leiomyome oder Endometriose;
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen;
- Hypertonie;
- Migräne;
- Diabetes mellitus mit Gefässbeteiligung;
- Fettstoffwechselstörungen;
- Erkrankungen der Leber oder der Gallenblase;
- Systemischer Lupus erythematodes;
- Asthma;
- Epilepsie;
- Chorea minor;
- Multiple Sklerose;
- schwere chronische Depression;
- Sichelzellanämie;
- metabolische, mit Hyperkalziämie einhergehende Knochenerkrankungen;
- Otosklerose;
- Herpes gestationis in der Anamnese.

Im Falle einer Verschlechterung oder bei erstmaligem Auftreten der nachfolgend aufgeführten Bedingungen oder Risikofaktoren sollte die individuelle Nutzen-Risiko-Analyse überprüft und gegebenenfalls die Therapie beendet werden.

Tumorerkrankungen

Endometriumkarzinom

Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist unter Monotherapie mit einem Östrogen höher als bei unbehandelten Frauen und scheint von der Behandlungsdauer und der Östrogen-Dosis abhängig zu sein. Das höchste Risiko scheint mit einer länger dauernden Anwendung einherzugehen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Zugabe eines Gestagens zu einer Östrogenbehandlung für mindestens 12 Tage pro Zyklus das Risiko einer Endometriumhyperplasie, welche als Vorstufe des Endometriumkarzinoms gilt, herabgesetzt werden kann. Nach Absetzen der Therapie könnte das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Eine ärztliche Überwachung aller Frauen, die eine HRT anwenden, ist wichtig. Angemessene diagnostische Methoden einschliesslich einer Endometriumbiopsie sollten eingesetzt werden, um bei anhaltenden oder wiederkehrenden Blutungen Malignität ausschliessen zu können.

Eine Exposition gegenüber einer Östrogen-Monotherapie kann in Restherden einer Endometriose zu prämalignen oder malignen Veränderungen führen. Bei Patientinnen, bei denen eine Hysterektomie aufgrund einer Endometriose erfolgte, und bei denen Restherde der Endometriose vermutet werden, sollte daher die Kombination der Östrogentherapie mit einem Gestagen erwogen werden.

Brustkrebsrisiko

Randomisierte, kontrollierte Studien und epidemiologische Studien ergaben bei Frauen, die eine HRT über mehrere Jahre anwandten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Das Risiko ist insbesondere bei einer Anwendungsdauer von mehr als 5 Jahren erhöht. In einer Metaanalyse von epidemiologischen Studien lag das relative Risiko bei Frauen, welche eine HRT während 5 oder mehr Jahren anwandten, bei 1.35 (95 % CI 1.21–1.49). In einzelnen Studien wurde eine Risikoerhöhung aber auch bereits nach kürzerer Therapiedauer (1–4 Jahre) beobachtet. Dabei war im Allgemeinen die Risikoerhöhung unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie höher als unter einer Östrogen-Monotherapie.

Bei allen Frauen sollten deshalb vor Beginn einer HRT sowie jährlich Brustuntersuchungen durch den Arzt und monatliche Selbstuntersuchungen der Brust durchgeführt werden. Abhängig vom Alter und den jeweiligen Risikofaktoren kann zusätzlich eine Mammographie indiziert sein. Die Anwenderinnen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brust sie ihrem Arzt/ihrer Ärztin mitteilen müssen.

Zwei grosse Meta-Analysen epidemiologischer Studien zeigten, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit der Dauer der HRT zunimmt und nach Absetzen der HRT abnimmt. Die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko ist dabei von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig. Bei einer Anwendungsdauer von mehr als 5 Jahren kann das Risiko nach dem Absetzen noch für 10 oder mehr Jahre erhöht sein.

Die «Women's Health Initiative» (WHI)-Studie, eine grosse prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie, zeigte im Vergleich zu Placebo unter kombinierter HRT mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 5.6 Jahren eine Zunahme von invasiven Mammakarzinomen in der Östrogen-Gestagen-Gruppe (relatives Risiko 1.24 [95 % CI 1.02–1.50]). Für die Monotherapie war das Risiko hingegen nicht erhöht (relatives Risiko 0.77 [95 % CI 0.59–1.01]).

Die Million Women Study, eine nicht-randomisierte Kohorten-Studie, rekrutierte 1'084'110 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Eintritt in die Studie war 55.9 Jahre. Die Hälfte der Frauen erhielt vor und/oder zum Zeitpunkt des Studienantritts eine HRT, die übrigen Frauen wurden nie mit HRT behandelt. Es wurden 9'364 Fälle von invasivem Brustkrebs und 637 Todesfälle infolge von Brustkrebs registriert, nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2.6 bzw. 4.1 Jahren. Frauen, die bei Aufnahme in die Studie eine HRT anwandten, zeigten ein höheres Risiko in Bezug auf die Morbidität (1.66 [95 % CI 1.58–1.75]) und möglicherweise in geringerem Ausmass auch für die Mortalität in Folge Brustkrebs (1.22 [95 % CI 1.00–1.48]) verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung angewandt hatten. Das höchste Risiko wurde unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie gesehen (2.00 [95 % CI 1.88–2.12]). Für eine Östrogen Monotherapie betrug das relative Risiko 1.30 [95 % CI 1.21–1.40]. Die Resultate fielen für verschiedene Östrogene und Gestagene, für unterschiedliche Dosierungen und Verabreichungswege sowie für kontinuierliche und sequentielle Therapien ähnlich aus. Bei allen Arten der HRT stieg das Risiko mit zunehmender Dauer der Anwendung.

Ovarialkarzinom

Mehrere epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass eine HRT mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines epithelialen Ovarialkarzinoms verbunden sein könnte. Eine Risikoerhöhung wurde sowohl für eine Östrogen-Monotherapie als auch für eine kombinierte HRT gefunden. Während die meisten Studien eine Risikoerhöhung erst bei einer Langzeitanwendung (d.h. mindestens 5 Jahre) zeigten, fand sich in einer 2015 publizierten Metaanalyse (unter Berücksichtigung von insgesamt 17 prospektiven und 35 retrospektiven Studien) kein solcher Zusammenhang mit der Anwendungsdauer.

In der prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten WHI-Studie fand sich eine statistisch nicht signifikante Risikoerhöhung (HR 1.41; 95 % CI 0.75–2.66).

Da Ovarialkarzinome sehr viel seltener sind als Brustkrebs, ist die absolute Risikoerhöhung bei Frauen, welche eine HRT anwenden oder bis vor kurzem angewendet haben, gering.

Lebertumore

In seltenen Fällen wurden nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie auch Divigel enthält, gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intra-abdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrösserung oder Anzeichen einer intra-abdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Thromboembolische Erkrankungen

Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall

Eine Hormonersatztherapie (HRT) sollte nicht zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden. Grosse klinische Studien zeigten keinen günstigen Effekt in der Primär-Prophylaxe (WHI-Studie) oder Sekundär-Prophylaxe (HERS II-Studie) kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die WHI-Studie zeigte bei mehr als 8'000 älteren postmenopausalen Frauen (Alter bei Studieneinschluss 50–79 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre), welche eine orale HRT mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 5.2 Jahren erhielten, gegenüber Placebo ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (relatives Risiko [RR] 1.24 [95 % CI 1.00–1.54], absolute Risikoerhöhung 6 Fälle pro 10'000 Frauenjahre). Das Risiko war am höchsten im ersten Jahr nach Beginn der HRT (RR 1.81 [95 % CI 1.09–3.01]). Mit zunehmendem Abstand zur Menopause nahm das Risiko zu (Menopause < 10 Jahre: RR 0.89; Menopause 10 bis 19 Jahre: RR 1.22; Menopause ≥20 Jahre: RR 1.71). Ebenso war in der WHI-Studie das zerebrovaskuläre Risiko unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie erhöht (RR 1.31 [95 % CI 1.02–1.68]).

Im Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI Studie wurden hysterektomierte Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren mit konjugierten equinen Östrogenen (0.625 mg pro Tag) oder mit Placebo behandelt (n = 10'739). Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtung betrug 6.8 Jahre. Unter Östrogen-Monotherapie war kein signifikanter Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko ersichtlich (RR 0.91 [95 % CI 0.75–1.12]). Hingegen war das Risiko für zerebrovaskuläre Insulte erhöht (RR 1.39 [95 % CI 1.10–1.77]).

Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS und HERS II), eine prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 1'300 postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (mittleres Alter bei Studieneinschluss 67 Jahre, SD 7 Jahre), welche eine orale HRT mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 4.1 Jahren (HERS) bzw. 2.7 Jahren (HERS II) erhielten, keine

Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das relative Risiko war 0.99 (95 % CI 0.84–1.17). Das Risiko war am höchsten im ersten Jahr nach Beginn der HRT (relatives Risiko 1.52 [95 % CI 1.01–2.29]).

Das relative Risiko für zerebrovaskuläre Insulte ist unabhängig vom Alter oder der Zeit seit der Menopause. Da das Grundrisiko für einen Schlaganfall jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter.

Zu einer HRT mit Therapiebeginn in relativ frühem Lebensalter (beispielsweise vor dem 55. Lebensjahr) liegen nur limitierte Daten vor. Diese deuten darauf hin, dass die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter einer HRT bei jüngeren Patientinnen mit kurzem Zeitabstand zur Menopause geringer sein könnte als in der in den o. g. Studien untersuchten (tendenziell älteren) Population. Dies gilt jedoch nicht für zerebrovaskuläre Ereignisse.

Obwohl unklar ist, inwieweit die Resultate dieser beiden Studien auf HRT-Präparate mit anderen Wirkstoffen und/oder Verabreichungswegen extrapoliert werden können, sollten sie vom Arzt vor der Verschreibung einer HRT berücksichtigt werden. Bei Frauen, die bereits vorbestehende Risikofaktoren für das Auftreten zerebro- oder kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen, sollten womöglich andere Therapien in Betracht gezogen werden.

Venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE)

Eine Hormonersatztherapie ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (z.B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) verbunden. Zwei kontrollierte, randomisierte Studien (WHI und HERS) sowie mehrere epidemiologische Studien ergaben ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen, die eine HRT anwendeten, verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung angewendet hatten.

Die WHI-Studie zeigte insbesondere eine erhöhte Inzidenz von Lungenembolien. Die absolute Risikoerhöhung bei den mit HRT behandelten Frauen betrug 8 Fälle auf 10'000 Frauenjahre (15 versus 7), das relative Risiko 2.13 (95 % CI 1.39–3.25). Das erhöhte Risiko wurde nur bei Frauen unter HRT gefunden und bestand nicht bei früheren Anwenderinnen. Das Risiko scheint in den ersten Jahren der Anwendung höher zu sein.

Auch im Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI-Studie war das Risiko einer venösen Thromboembolie tendenziell erhöht. Das relative Risiko einer tiefen Venenthrombose war 1.47 (95 % CI 0.87–2.47), jenes einer Lungenembolie 1.34 (95 % CI 0.70–2.55).

Für Nicht-Anwenderinnen wird die Anzahl der VTE-Fälle während eines Zeitraumes von 5 Jahren auf 3 von 1'000 Frauen für die Altersgruppe 50–59 Jahre und auf 8 von 1'000 Frauen für die Altersgruppe 60–69 Jahre geschätzt. Bei gesunden Frauen, die eine HRT über 5 Jahre durchführen, treten pro 1'000 Frauen zwischen 2 und 6 zusätzliche Fälle für die Altersgruppe 50–59 Jahre und zwischen 5 und 15 zusätzliche Fälle für die Altersgruppe 60–69 Jahre auf.

Bei Auftreten entsprechender Symptome oder Verdacht auf eine VTE muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Patientinnen mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sollen sorgfältig überwacht werden. Wo möglich sollten andere Therapien in Betracht gezogen werden. Die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien umfassen eine entsprechende Eigen- oder Familienanamnese mit thromboembolischen Erkrankungen, Rauchen, Adipositas (Body Mass Index über 30 mg/m^2), systemischen Lupus erythematodes und maligne Erkrankungen. Das Risiko für venöse Thromboembolien erhöht sich auch mit zunehmendem Alter. Es gibt keinen Konsensus über die mögliche Rolle von Varizen bei der Entwicklung venöser Thromboembolien.

Eine Anamnese mit wiederholten Spontanaborten sollte abgeklärt werden, um eine Thrombophilie-Prädisposition auszuschliessen. Bei Frauen mit dieser Diagnose ist die Anwendung einer HRT kontraindiziert.

Bei Frauen, die eine Kombination von Risikofaktoren oder einen höheren Schweregrad eines einzelnen Risikofaktors aufweisen, sollte berücksichtigt werden, dass das Risiko überadditiv erhöht sein kann. Daraus kann sich unter Umständen eine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie ergeben.

Das Risiko venöser Thromboembolien kann vorübergehend erhöht sein bei längerer Immobilisierung, grösseren operativen Eingriffen oder nach einem schweren Trauma. Bei Frauen unter einer HRT ist prophylaktischen Massnahmen grösste Beachtung zu schenken, um venöse Thromboembolien nach einem chirurgischen Eingriff zu vermeiden. Abhängig von der Art des Eingriffs und der Dauer der Immobilisierung sollte eine vorübergehende Unterbrechung der HRT in Betracht gezogen werden. Im Falle elektiver Eingriffe sollte dies 4–6 Wochen vor dem Eingriff erfolgen. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin vollständig mobilisiert ist.

Bei Patientinnen, die bereits unter einer Antikoagulantien-Therapie stehen, sollte eine HRT nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden.

Demenz

In der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), einer randomisierten, placebo-kontrollierten, der WHI untergeordneten Studie, wurden über 2'000 Frauen im Alter von > 65 Jahren (Durchschnittsalter 71 Jahre) mit oralen konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat behandelt und während durchschnittlich 4 Jahren überwacht. Zudem wurden 1'464 hysterektomierte Frauen im Alter von 65 bis 79 Jahren mit oralen konjugierten equinen Östrogenen allein behandelt und während durchschnittlich 5.2 Jahren überwacht. Weder die Behandlung mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat noch die Östrogen-Monotherapie zeigte einen günstigen Effekt auf die kognitive Funktion. Das Risiko für das Auftreten einer wahrscheinlichen Demenz war für die kombinierte HRT sogar erhöht (relatives Risiko 2.05 [95 % CI 1.21–3.48]. Dies bedeutet in absoluten Zahlen pro Jahr 23 zusätzliche Fälle pro 10'000 behandelte Frauen.

Obschon unklar ist, wie weit diese Resultate auf eine jüngere Population oder auf HRT Präparate mit anderen Wirkstoffen und/oder Verabreichungswegen extrapoliert werden können, sollten sie vom Arzt bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT berücksichtigt werden.

Weitere Vorsichtsmassnahmen

Östrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen. Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sollten daher während der Behandlung mit Divigel sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit vorbestehender (insbesondere familiärer) Hypertriglyzeridämie sollten während einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Östrogentherapie über einen starken Anstieg der Plasmatriglyzeride berichtet wurde. Ein solcher Anstieg kann mit einem erhöhtem Pankreatitis-Risiko einhergehen.

Ein definitiver Zusammenhang zwischen der Anwendung einer HRT und dem Entstehen einer klinischen Hypertonie wurde bisher nicht dokumentiert. Eine leichte Erhöhung des Blutdruckes wurde bei Frauen unter HRT beobachtet, eine klinisch relevante Erhöhung ist jedoch selten. Kommt es unter einer HRT zu dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Klinische Studien zeigten einen Einfluss einer HRT auf die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz. Im Allgemeinen ist jedoch trotzdem keine Anpassung der antidiabetischen Therapie erforderlich. Bei Diabetikerinnen unter einer HRT sollten aber die Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden.

Die Leberfunktion sollte regelmässig überwacht werden. Im Falle einer Verschlechterung der Leberparameter sollte die HRT abgebrochen werden. Falls sich ein Ikterus oder ein generalisierter Pruritus entwickelt, muss Divigel sofort abgesetzt werden.

Östrogene können die Lithogenität der Galle erhöhen. Mehrere epidemiologische Studien fanden unter einer HRT eine geringe, aber statistisch signifikante Risikoerhöhung für Gallenblasenerkrankungen (v. a. Cholelithiasis) bzw. eine erhöhte Inzidenz von Cholezystektomien. Dies sollte insbesondere bei Patientinnen beachtet werden, welche zusätzlich weitere Risikofaktoren für eine Cholelithiasis aufweisen (wie z.B. Adipositas, Hyperlipidämie).

Bei Patientinnen mit vorbestehendem Prolaktinom ist eine engmaschige ärztliche Überwachung erforderlich (einschliesslich regelmässiger Bestimmung des Prolaktinspiegels), da in Einzelfällen unter einer Östrogentherapie über eine Grössenzunahme von Prolaktinomen berichtet wurde. Besteht der Verdacht

auf ein Prolaktinom (Vorliegen von Galaktorrhoe, Kopfschmerzen, Sehstörungen oder auch bei vorzeitiger Menopause), sollte ein solches vor Beginn der Behandlung mit Divigel ausgeschlossen werden.

Bei Frauen mit hereditärem oder erworbenem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene die Symptome induzieren oder verschlimmern.

Myome können unter einer Östrogentherapie an Grösse zunehmen. Falls dies beobachtet wird, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Sollte unter einer HRT eine Endometriose wieder reaktiviert werden, wird empfohlen, die Therapie abzubrechen.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten, v. a. bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Patientinnen mit entsprechender Prädisposition sollten sich während einer HRT nicht der Sonne oder anderer ultravioletter Strahlung aussetzen.

Normalerweise tritt nach der Gestagenphase eine Hormonentzugsblutung ähnlich einer normalen Menstruation auf. Insbesondere während der ersten Behandlungsmonate können ausserdem Durchbruch- und Schmierblutungen auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, müssen angemessene diagnostische Massnahmen (ggf. einschliesslich Endometriumbiopsie) ergriffen werden, um einen malignen Befund auszuschliessen.

Eine exogene Östrogenzufuhr führt zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG). Bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion ist dies ohne klinische Relevanz. Studien deuten darauf hin, dass bei Patientinnen unter einer Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen die zusätzliche Gabe eines Östrogenpräparates (wie Divigel) zu einem erhöhten Thyroxinbedarf führen könnte. Bei Patientinnen unter einer Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen sollte daher die Schilddrüsenfunktion regelmässig überwacht werden (mittels TSH-Bestimmung), insbesondere in den ersten Monaten einer HRT.

Die oben angegebenen Risiken einer HRT wurden überwiegend bei der Behandlung von Frauen im Alter ≥50 Jahren beschrieben. Über die Übertragbarkeit dieser Daten auf Patientinnen mit vorzeitiger Menopause (d.h. Ausfall der Ovarialfunktion vor Vollendung des 40. Lebensjahres infolge endokriner/genetischer Erkrankungen, Ovarektomie, Malignomtherapie etc.) bis zum Erreichen des normalen Menopausenalters liegen keine Daten vor.

In dieser Altersgruppe sollte eine spezielle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden, wobei auch die Ätiologie der vorzeitigen Menopause (chirurgisch versus andere Ursachen) berücksichtigt werden sollte.

Diagnostik und Einleitung der Therapie sollten bei Patientinnen mit vorzeitiger Menopause möglichst in einem entsprechenden Zentrum erfolgen, welches Erfahrung in der Behandlung dieses Krankheitsbildes besitzt.

Divigel hat keine kontrazeptive Wirkung.

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol und kann Hautirritationen verursachen. Die Wahrscheinlichkeit einer Hautirritation kann durch regelmässigen Wechsel der Applikationsfläche (z.B. alternierend linke und rechte Seite) verringert werden.

Divigel 0.5 g enthält 292.5 mg Ethanol pro 0.5 g Gel und Divigel 1.0 g enthält 585 mg Ethanol pro 1 g Gel. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Potentielle Östrogen-Kontamination

Bei der Anwendung von Divigel muss darauf geachtet werden, dass Kinder, Partner und/oder Haustiere weder mit dem Gel in Kontakt kommen noch mit den Hautarealen, auf denen Divigel aufgetragen wurde.

Falls keine geeigneten Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, kann das Estradiol-Gel bei engem Hautkontakt auf andere Personen (z.B. Partner, Kinder) oder auf Haustiere übertragen werden und nach wiederholtem Kontakt bei diesen zu erhöhten Östrogenspiegeln sowie unter Umständen zu unerwünschten Wirkungen (Gynäkomastie, vorzeitige Pubertätszeichen, etc.) führen. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Gel auch über Kleidungsstücke (z.B. Unterwäsche) oder über die Bettwäsche der Anwenderin auf andere Personen übertragen werden könnte.

Die Patientin muss daher über die Risiken einer Übertragung auf andere Personen aufgeklärt und ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass ein Kontakt anderer Personen mit der Applikationsstelle unbedingt zu vermeiden ist und folgende Anweisungen zum Gebrauch von Divigel strikt einzuhalten sind:

- Kinder dürfen nicht mit der Applikationsstelle in Kontakt kommen.
- Haustiere dürfen die Körperregion, auf die Divigel aufgetragen wurde, weder ablecken noch berühren.

Zu diesem Zweck werden insbesondere folgende Vorsichtsmassnahmen empfohlen:

- Die Hände sind nach der Anwendung des Gels gründlich mit Seife und Wasser zu waschen.
- Sobald das Gel nach der Anwendung getrocknet ist, soll der Anwendungsbereich mit Kleidung abgedeckt werden.
- Der Anwendungsbereich soll vor Situationen, in denen ein enger Hautkontakt mit anderen Personen erwartet wird, mit Wasser und Seife abgeduscht werden.
- Wenn eine andere Person in direkten Kontakt mit dem Anwendungsbereich gekommen ist, muss deren entsprechende Hautpartie sofort mit Wasser und Seife gewaschen werden. Dies gilt insbesondere für Kinder.

Falls Hinweise auf entsprechende unerwünschte Wirkungen auftreten, soll ein Arzt oder eine Ärztin (bzw. ggf. ein Tierarzt oder eine Tierärztin) konsultiert werden. Insbesondere ist die Patientin darauf hinzuweisen, dass beim Auftreten von Brustwachstum oder anderen Zeichen einer vorzeitigen Pubertät bei präpubertären Kindern diese unverzüglich einem Arzt / einer Ärztin vorzustellen und diese(r) über die Anwendung von Divigel zu informieren ist.

Falls Personen in der Umgebung der Patientin Symptome einer erhöhten Östrogenkonzentration entwickeln und ein Kontakt mit der Applikationsstelle nicht strikt vermieden werden kann, ist die Behandlung mit Divigel ggf. abzubrechen und bei entsprechendem Bedarf die HRT auf ein orales Präparat oder ein Pflaster umzustellen.

Interaktionen

Mit Divigel wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Pharmakokinetische Interaktionen

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Östrogenen

Der Metabolismus von Östrogenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneistoff-metabolisierende Enzyme (insbesondere die Cytochrom P450-Enzyme 3A4, 3A5, 3A7und 2B6) induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u.a.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Felbamat, Modafinil, Nevirapin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Topiramat sowie Präparate, welche Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten.

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Enzyminhibitoren bekannt sind, weisen sie, wenn sie zusammen mit Steroidhormonen verabreicht werden, ebenfalls enzyminduzierende Eigenschaften auf.

Klinisch kann ein gesteigerter Metabolismus der Östrogene zu einer verminderten Wirksamkeit dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach 2 bis 3 Wochen beobachtet und kann während 4 oder mehr Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel andauern.

Darüber hinaus ist bekannt, dass verschiedene Inhibitoren der HIV/HCV-Protease (z.B. Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) und der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase (z.B. Efavirenz, Nevirapin) sowie deren Kombinationen zu einer Erniedrigung oder einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Östrogenen oder Gestagenen führen können. Diese Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Umgekehrt können erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Östrogenen durch Inhibitoren von CYP3A4), (wie z.B. Azol-Antimykotika, Makrolide oder Cobicistat) verstärkt werden.

Bei transdermaler HRT wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen. Möglicherweise werden transdermal applizierte Östrogene durch Enzyminhibitoren deshalb weniger beeinflusst als oral eingenommene Hormone.

Einfluss von Östrogenen auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Sexualhormone können auch die Metabolisierung anderer Arzneimittel beeinflussen. Entsprechend können deren Plasmakonzentrationen entweder erhöht (z.B. Benzodiazepine, Cyclosporin, Imipramin, Metoprolol) oder vermindert (z.B. Lamotrigin, siehe unten) werden. Dies sollte insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit enger therapeutischer Breite beachtet werden.

Eine Interaktionsstudie mit Lamotrigin, einem Antiepileptikum, und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (30 µg Ethinylestradiol/150 µg Levonorgestrel) zeigte eine klinisch relevante Steigerung der Lamotrigin-Clearance mit einer entsprechenden signifikanten Abnahme der Lamotrigin-Plasmaspiegel, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden.

Eine derartige Senkung der Plasmakonzentrationen kann mit einer reduzierten Anfallskontrolle einhergehen. Eine Anpassung der Lamotrigindosis kann erforderlich sein.

Andere hormonale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien wurden nicht untersucht. Es wird jedoch erwartet, dass solche Präparate ein vergleichbares Interaktionspotential aufweisen. Wird bei einer Patientin, welche Lamotrigin einnimmt, eine Behandlung mit Divigel neu begonnen, kann daher eine Anpassung der Lamotrigindosis erforderlich sein, und die Lamotriginkonzentrationen sollten zu Beginn der Therapie engmaschig überwacht werden.

Hierbei ist insbesondere auch zu beachten, dass es bei Beendigung der Behandlung mit Divigel zu einem Anstieg des Lamotriginspiegels (unter Umständen in den toxischen Bereich) kommen kann.

Interaktionen mit unbekanntem Mechanismus

In klinischen Studien kam es bei gleichzeitiger Gabe Ethinylestradiol-haltiger kombinierter Kontrazeptiva zusammen mit bestimmten in der Therapie von HCV-Infektionen eingesetzten Wirkstoffkombinationen (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) gegenüber Patientinnen, welche ausschliesslich mit den antiviralen Wirkstoffen behandelt wurden, signifikant häufiger zu einer klinisch relevanten Erhöhung der ALT (einschliesslich Fällen eines Anstiegs auf über das Fünffache der oberen Grenze des Normbereiches). Bei Anwendung anderer Östrogene (insbesondere Estradiol und Estradiolvalerat) war hingegen die Inzidenz einer Transaminasenerhöhung nicht höher als bei Patientinnen ohne Östrogentherapie. Aufgrund der begrenzten Anzahl Frauen, welche derartige andere östrogenhaltige Arzneimittel einnahmen, ist jedoch bei gleichzeitiger Verabreichung von Östrogenen mit einer der genannten Wirkstoffkombinationen Vorsicht geboten.

Zum Ausschluss möglicher Interaktionen sollte auch die Fachinformation gleichzeitig angewendeter Arzneimittel herangezogen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Divigel ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein oder wird eine solche vermutet, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu konsultieren. Es gibt Hinweise auf fötale Risiken, basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen. Die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien haben jedoch keine eindeutigen Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Östrogene versehentlich während der Schwangerschaft verabreicht wurden.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert und die Milchqualität verändert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine diesbezüglichen Studien durchgeführt. Die aktive Teilnahme am Strassenverkehr oder das Bedienen von Maschinen wird in der Regel nicht beeinträchtigt (siehe jedoch Rubrik «Unerwünschte Wirkungen»).

Unerwünschte Wirkungen

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung einer HRT werden auch in der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschrieben (siehe dort).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Anwendung von Divigel in 3 klinischen Phase III-Studien an insgesamt n = 611 Patientinnen waren Reaktionen an der Applikationsstelle und Brustschmerzen (jeweils > 10 %) sowie Spannungsgefühl in der Brust (4.7 %).

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit angegeben, die in klinischen Studien und während der Marktüberwachung unter einer transdermalen Estradiol-Therapie beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert:

«sehr häufig» (≥1/10), «häufig» (≥1/100 und <1/10), «gelegentlich» (≥1/1'000 und <1/100), «selten» (≥1/10'000 und <1/1'000), «sehr selten» (<1/10'000), «nicht bekannt» (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Zystitis.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Gutartige Brusttumore, gutartige Tumore des Endometriums.

Nicht bekannt: Leiomyome des Uterus.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

Gelegentlich: Appetitzunahme, Hypercholesterinämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität, Depressionen, Lethargie.

Gelegentlich: verminderte Konzentrationsfähigkeit, Stimmungsschwankungen, emotionale Labilität, Veränderungen der Libido, Apathie, Euphorie, Ängstlichkeit, Agitiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Migräne, Parästhesien, Tremor.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: trockene Augen, Sehstörungen.

Selten: Kontaktlinsenunverträglichkeit.

Herz- und Gefässerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen.

Gelegentlich: Palpitationen, Hypertonie, oberflächliche Thrombophlebitis.

Selten: venöse Thromboembolien (z.B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe.

Gelegentlich: Obstipation, Dyspepsie, Diarrhoe.

Nicht bekannt: Völlegefühl, Abdominalschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Veränderungen von Leberenzymen und/oder Bilirubin.

Nicht bekannt: Cholestatischer Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: trockene Haut, Akne, Alopezie, Hirsutismus, Hautknötchen, Urtikaria, Nagelbildungsstörungen, Purpura, Erythema nodosum.

Selten: Hautausschlag.

Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Ekzeme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Arthralgien.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: vermehrter Harndrang, Inkontinenz, Hämaturie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Brustschmerzen (> 10 %).

Häufig: Spannungsgefühl in der Brust, Fluor vaginalis, vulvovaginale Beschwerden, Menstruationsstörungen, Zwischenblutungen.

Gelegentlich: Vergrösserung der Brüste, erhöhte Empfindlichkeit der Brust, Endometriumhyperplasie.

Selten: Dysmenorrhoe, prämenstruelles Syndrom.

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Hautirritation an der Applikationsstelle, Juckreiz an der Applikationsstelle, Schmerzen/Brennen an der Applikationsstelle, vermehrtes Schwitzen, Ödeme.

Gelegentlich: Unwohlsein, Fatigue, Asthenie, Fieber, grippeartige Symptome.

Weitere unerwünschte Wirkungen, über die im Zusammenhang mit einer Hormonsubstitutionstherapie berichtet wurde, waren:

Vaginale Candidiasis, Hypertriglyzeridämie, arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt), Gallenblasenerkrankungen, Verschlechterung einer Porphyrie, Pruritus, Chloasma, Erythema multiforme, Rückenschmerzen, Unterleibsschmerzen, Fibroadenome der Brust, Galaktorrhoe, Grössenzunahme uteriner Myome.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Aufgrund der transdermalen Anwendung ist eine Überdosierung unwahrscheinlich.

Untersuchungen zur akuten Toxizität ergaben keine Hinweise auf akute Nebenwirkungen bei versehentlicher Einnahme des Mehrfachen der täglichen therapeutischen Dosis. Bei einigen Frauen können Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und/oder vaginale Blutungen auftreten.

Im Falle einer Überdosierung sollte das Gel abgewaschen werden. Ein spezifisches Antidot existiert nicht, eine Behandlung sollte ggf. symptomatisch erfolgen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

G03CA03

Wirkungsmechanismus

Siehe Pharmakodynamik.

Pharmakodynamik

Estradiol, das bei der Frau von der Menarche bis zur Menopause vorwiegend vom Ovarfollikel produziert wird, ist auf Rezeptorebene das wirksamste Östrogen. Nach der Menopause, wenn die Funktion der Ovarien eingestellt ist, wird im Organismus nur noch wenig Estradiol produziert. Der Ausfall des ovariellen Estradiols führt bei vielen Frauen zu vasomotorischer und thermoregulatorischer Instabilität (Hitzewallungen), Schlafstörungen sowie einer zunehmenden Atrophie des Urogenitalsystems. Diese Störungen können durch Östrogensubstitution grösstenteils behoben werden.

Divigel ist ein Gel zur perkutanen Applikation von Estradiol zur Therapie des natürlichen oder chirurgisch bedingten Östrogenmangels. Durch die perkutane Applikation wird der First-Pass-Metabolismus in der Leber umgangen. Dadurch sind die Schwankungen der Plasma-Östrogenkonzentration weniger ausgeprägt als bei peroraler Applikation.

Eine perkutane Applikation von 1.5 mg Divigel ergibt eine Plasmakonzentration, wie sie dem physiologischen Östrogenspiegel der frühen Follikelphase der Prämenopause entspricht. Während der Behandlung mit Divigel bleibt das Estradiol/Estron-Verhältnis bei 0.7, während es bei peroraler Östrogensubstitution bis auf weniger als 0.2 abfällt. Somit gewährt Divigel eine physiologische Östrogensubstitution.

Klinische Wirksamkeit

Keine Angaben.

Pharmakokinetik

Absorption

Aufgrund der Umgehung des First-Pass-Metabolismus durch die perkutane Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit 82 %.

Distribution

Östrogene werden zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine (Sexualhormon-bindendes Globulin und Albumin) gebunden. Nur < 2 % zirkulieren in freier Form im Plasma.

Estradiol ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Metabolismus

Estradiol unterliegt einer umfassenden Biotransformation, vor allem in der Leber. Die wichtigsten Metaboliten sind Estriol und Estron. Diese Metaboliten werden anschliessend zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert.

Elimination

Die Metaboliten von Estradiol werden, meist konjugiert als Glukuronide oder Sulfate, überwiegend renal und nur zu 5–10 % über die Faeces eliminiert. Nur ein kleiner Anteil wird unverändert renal ausgeschieden. Die Metabolite unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

Die Eliminationshalbwertszeit von Estradiol aus dem Plasma beträgt ca. 1 h, jene von Estron 15 bis 20 h. Die metabolische Plasmaclearance liegt zwischen 650 und 900 l pro (Tag × m^2).

Präklinische Daten

Präklinische Untersuchungen mit Estradiol zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial ergaben keine eindeutigen Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen, wenn auch in epidemiologischen Studien sowie in Tierstudien mit Estradiol ein erhöhtes Karzinogenitäts-Risiko nachgewiesen werden konnte. Bei Versuchstieren zeigte Estradiol bereits in geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt sowie eine dosisabhängige Reduktion der Fertilität in Ratten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Für Erfahrungen beim Menschen siehe Rubrik «Schwangerschaft/Stillzeit».

Die Verträglichkeit des Gels wurde an Kaninchen, der Einfluss auf die Lichtempfindlichkeit der Haut an Meerschweinchen geprüft. Die Resultate zeigten, dass Divigel Hautirritationen auslösen kann.

Die Umweltverträglichkeitsprüfung (ERA) hat ergeben, dass dieses Arzneimittel ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann.

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Sexualhormone können die Ergebnisse gewisser Labortests beeinflussen, wie z.B. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von Bindungsproteinen und Lipid/Lipoprotein-Fraktion, Parameter des Kohlehydratstoffwechsels, der Koagulation und der Fibrinolyse.

Erstmalige Anwendung der Pumpflasche

Nach dem Entfernen des Deckels von der Flasche wird die Dosierpumpe über einem Taschentuch einige Male nach unten gedrückt, bis das Gel austritt. Das Gel, das durch diese Betätigungen der Dosierpumpe austritt, sollte nicht verwendet werden. Diese Dosis sollte verworfen werden. Gel-Reste werden von der Oberfläche der Flasche abgewischt. Das benutzte Taschentuch soll sicher entsorgt werden, um eine Übertragung des Gels auf andere Personen, einschliesslich Kinder, oder Haustiere zu vermeiden. Die Pumpflasche ist jetzt einsatzbereit.

Zur Anwendung sollte die Flasche in eine Hand genommen und die andere Hand unter die Dosierpumpe gehalten werden, um das Gel aufzufangen (Divigel 0.5 g: 0.5 mg Estradiol pro Hub; bzw. Divigel 1.0 g: 1 mg Estradiol pro Hub).

Nach jedem Gebrauch sollen die kleine angehängte Kappe auf die Spitze der Dosierpumpe und der Deckel auf das Mehrdosenbehältnis aufgesetzt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Einzeldosenbehältnisse und Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe:

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Kinder dürfen nicht mit den gebrauchten Verpackungen der Einzeldosenbehältnissen - da sich darin noch Reste des Arzneimittels befinden können - oder mit dem Mehrdosenbehältnis in Kontakt kommen.

Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe in aufrechter Position lagern.

Entsorgungshinweis

Entsorgen Sie keine Arzneimittel in das Abwasser oder den Hausmüll. Geben Sie abgelaufene oder nicht mehr benötigte Arzneimittel aus Haushalten an einer Abgabestelle (z.B. Apotheke, Drogerie, Arztpraxis) oder an einer Sammelstelle zurück. Diese Massnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

Zulassungsnummer

52792 (Swissmedic).

Packungen

Divigel 0.5 g: Packungen à 28 und 91 Einzeldosen, Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe à 84 Dosen [B].

Divigel 1.0 g: Packungen à 28 und 91 Einzeldosen, Mehrdosenbehältnis mit Dosierpumpe à 84 Dosen [B].

Zulassungsinhaberin

Orion Pharma AG, 6300 Zug.

Stand der Information

März 2026.