

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Divigel 0,1%, 0,5 mg/0,5 g, żel

Divigel 0,1%, 1,0 mg/1,0 g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Opalizujący żel. Saszetka zawiera jedną dawkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

U pacjentek z zachowaną macicą konieczne jest kojarzenie stosowania produktu leczniczego Divigel 0,1% z odpowiednią dawką progestagenu przez odpowiedni czas, co najmniej przez 12–14 kolejnych dni w miesiącu w celu przeciwdziałania stymulowanemu przez estrogen rozrostowi błony śluzowej macicy (patrz również punkt 4.4).

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

Sposób podawania

Dawkę produktu leczniczego Divigel 0,1% nakłada się raz na dobę, na skórę dolnego odcinka tułowia lub prawego, lub lewego uda naprzemiennie. Powierzchnia nakładania powinna być 1 do 2-krotnie większa od powierzchni dłoni. Divigel 0,1% nie powinien być nakładany na piersi, na twarz lub na podrażnioną skórę lub do pochwy. Po nałożeniu, żel należy pozostawić na kilka minut do wyschnięcia, a miejsca nałożenia żelu nie należy myć przez jedną godzinę. Należy unikać kontaktu żelu z oczami. Po nałożeniu żelu należy umyć ręce.

U kobiet niestosujących HTZ lub w przypadku kobiet przechodzących ze stosowania innego produktu leczniczego na złożoną HTZ stosowaną w sposób ciągły, leczenie produktem leczniczym Divigel 0,1% można rozpocząć dowolnego dnia. U kobiet zmieniających leczenie z sekwencyjnej HTZ, leczenie należy rozpocząć w dniu następnym, po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia (trwającego 28 dni).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości złośliwych nowotworów estrogenozależnych. np. rak trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obecnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Rozpoznane zaburzenia związane z trombofilią (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynne lub ostatnio przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy czynność wątroby nie powróci do normy;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niski poziom całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie i (lub) monitorowanie

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W okresie leczenia zalecane jest przeprowadzanie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj dostosowane są indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadamiania lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej, "Rak piersi"). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię,

należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, dostosowując je do klinicznych potrzeb danej pacjentki.

Stany wymagające monitorowania

W przypadku stwierdzenia lub wywiadu w kierunku któregośkolwiek z wymienionych poniżej stanów, lub też nasilenia w okresie ciąży lub wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego, pacjentkę należy dokładnie monitorować. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub nasilić się w okresie leczenia produktem leczniczym Divigel 0,1%, w szczególności zaś w poniższych przypadkach:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- wywiad lub czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez;
- kamica pęcherzyka żółciowego;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost błony śluzowej macicy w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza;
- dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leczenia

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

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby;
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi;
- nawrót bólów głowy typu migrenowego;
- ciąża.

Rozrost i rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka trzonu macicy zwiększa się wraz z wydłużeniem okresu stosowania wyłącznie estrogenów. Zaobserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących estrogeny w monoterapii zwiększa się 2 do 12-krotnie w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może pozostać zwiększone przez co najmniej 10 lat.
- Zastosowanie progestagenów dodatkowo, cyklicznie przez co najmniej 12 dni na miesiąc/28-dniowy cykl lub ciągłe leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen u kobiet, które nie przeszły zabiegu usunięcia macicy, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem produktów leczniczych HTZ zawierających wyłącznie estrogen.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić nieregularne krwawienia i plamienia z dróg rodnych. Jeżeli nieregularne krwawienia i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.
- Stymulacja estrogenowa nie równoważona podawaniem progestagenów może prowadzić do przedrakowej lub rakowej transformacji w szczątkowych ogniskach endometriozy. Dlatego należy rozważyć włączenie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które

przeszły zabieg usunięcia macicy ze względu na endometriozę, jeśli wiadomo, że mają szczątkowe jej ogniska.

Rak piersi

Ogólne dowody sugerują, że zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ, a także prawdopodobnie u kobiet stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, zależy od czasu trwania leczenia HTZ.

Leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen:

- Zgodnie z obserwacjami uzyskanymi z jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego „Women’s Health Initiative” (WHI) i z badań epidemiologicznych, ryzyko raka piersi rośnie u kobiet stosujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, co można zaobserwować po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

Leczenie wyłącznie estrogenami:

- Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po usunięciu macicy, stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne wykazały w większości niewielkie zwiększenie ryzyka zdiagnozowanego raka piersi, które było znacznie mniejsze niż obserwowane u kobiet stosujących złożone produkty lecznicze zawierające estrogen i progestagen (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko jest widoczne w ciągu kilku lat stosowania, ale powraca do wartości wyjściowej w ciągu kilku lat (maksymalnie pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

HTZ, zwłaszcza estrogenowo-progestagenowa, wiąże się ze zwiększeniem gęstości mammograficznej piersi, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje dużo rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).
- Pacjentki z ŻChZZ lub z rozpoznanymi stanami zakrzepowymi w wywiadzie wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ, a HTZ może zwiększać to ryzyko. W związku z tym HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).
- Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża i (lub) okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus, SLE) oraz nowotwór. Nie ma zgody, co do wpływu żyłaków na przebieg ŻChZZ.
- Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy wziąć pod uwagę profilaktykę w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku długotrwałego unieruchomienia po planowanych operacjach, zaleca się tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu powrotu pacjentki do sprawności ruchowej sprzed unieruchomienia.

- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (w badaniu przesiewowym rozpoznaje się tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych).
Jeśli zidentyfikowano zaburzenie zakrzepowe, które współwystępuje z zakrzepicą u członków rodziny lub jeśli jest to ciężkie zaburzenie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź zaburzenia złożone) HTZ jest przeciwwskazana.
- U pacjentek stosujących już przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.
- Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, należy odstawić ten produkt leczniczy. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

Choroba wieńcowa

Nie ma dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego u kobiet, u których występuje lub nie występuje choroba wieńcowa, stosujących złożoną HTZ, zawierającą estrogen i progestagen lub wyłącznie estrogen.

Leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen

Względne ryzyko choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ zawierającej estrogen i progestagen jest nieznacznie zwiększone. Wyjściowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej w znacznym stopniu zależy od wieku, dlatego liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej ze względu na zastosowanie estrogenu i progestagenu jest bardzo niewielka u zdrowych kobiet blisko okresu menopauzy, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

Leczenie wyłącznie estrogenami

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po usunięciu macicy stosujących wyłącznie estrogeny.

Udar niedokrwienny mózgu

Leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen oraz wyłącznie estrogen było związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem, ani wraz z upływem czasu od wystąpienia menopauzy. Jednak w związku z tym, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

- Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, należy więc uważnie monitorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca bądź nerek.
- Podczas substytucji estrogenów bądź hormonalnej terapii zastępczej należy uważnie monitorować kobiety z hipertriglicydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas leczenia estrogenami, rzadko obserwowano istotne zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, prowadzące do zapalenia trzustki.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zwiększając tym samym całkowite stężenie krążących hormonów tarczycy, mierzone za pomocą stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyt T3 na żywicy, odzwierciedlając zwiększone stężenie TBG. Niezmienione pozostają stężenia wolnej frakcji T4 i T3. Może również dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globuline, SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów oraz steroidów płciowych.

Niezmienione pozostają stężenia wolnych lub biologicznie czynnych frakcji hormonów. Dochodzić może również do zwiększenia stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogen/renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

- Czasami może występować ostuda, w szczególności u kobiet, u których wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z tendencją do ostudy powinny w minimalnym stopniu wystawiać ciało na działanie słońca lub promieniowania ultrafioletowego podczas przyjmowania HTZ.
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dowody dotyczące zwiększonego ryzyka otępienia u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które rozpoczną stosowanie ciągłego leczenia HTZ w postaci złożonych produktów leczniczych lub zawierających wyłącznie estrogeny.
- Divigel 0,1% nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Dlatego jeśli pacjentka chce stosować antykoncepcję, należy zalecić inną niehormonalną metodę antykoncepcji.

Produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy. Produkt leczniczy może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może nasilić się wskutek jednoczesnego stosowania substancji, o których wiadomo, że indukują enzymy metabolizujące produkty lecznicze, szczególnie enzymy cytochromu P₄₅₀ takie, jak przeciwdrgawkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz produkty lecznicze przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz). Będące silnymi inhibitorami rytonawir i nelfinawir, podczas ich jednoczesnego podawania z hormonami steroidowymi mają działanie przeciwne, indukujące.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

Przy podawaniu na skórę unika się efektu pierwszego przejścia w wątrobie i, w związku z tym, estrogeny podawane na skórę mogą ulegać słabszemu wpływowi induktorów enzymatycznych niż hormony podawane doustnie.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Divigel 0,1% jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Divigel 0,1% pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie to należy natychmiast odstawić.

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

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Divigel 0,1% jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia może wystąpić krwawienie śródcykliczne, plamienie, tkliwość bądź powiększenie piersi. Objawy te są zazwyczaj tymczasowe i ustępują w trakcie kontynuacji leczenia. Działania niepożądane produktu leczniczego odnotowano np. w trzech badaniach klinicznych fazy III (n = 611 kobiet w grupie ryzyka) i włączono do tabeli w przypadku, gdy zostały uznane za co najmniej związane z leczeniem odpowiednio 50 µg lub 100 µg estradiolu na dobę po podaniu na skórę.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Wystąpienie działań niepożądanych jest ogólnie spodziewane u 76% pacjentek. W przeprowadzonych badaniach klinicznych u >10% pacjentek wystąpiły działania niepożądane: reakcje w miejscu podania i ból piersi.

W poniższej tabeli przedstawione są działania niepożądane związane z leczeniem estradiolem podawanym na skórę, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		łagodny nowotwór piersi, łagodny nowotwór błony śluzowej trzonu macicy		mięśniaki macicy
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		nasilenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	zwiększenie apetytu, hipercholesterolemia ¹		
Zaburzenia psychiczne	depresja, nerwowość, letarg	niepokój, bezsenność, apatia, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, zmiany libido i nastroju, euforia ¹ , pobudzenie ¹		
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy	migrena, drętwienie, drgawki ¹		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, suchość oka ¹	nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia serca		kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca	nadciśnienie ¹ , zapalenie żył	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	epizody niedokrwienne

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		powierzchniowych ¹ , plamica ¹	(np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub żył miednicy i zatorowość płucna) ²	mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność ¹ , katar ¹		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, kurcze żołądka, gazy jelitowe	zaparcie, niestrawność ¹ , biegunka ¹ , choroba odbytu ¹		ból brzucha, wzdęcia (rozdęcie brzucha)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby i zaburzenia przepływu żółci	żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, suchość skóry, choroby paznokci ¹ , guzki skórne ¹ , hirsutyzm ¹ , rumień guzowaty, pokrzywka	wysypka	kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		zaburzenia stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększona częstość oddawania moczu i (lub) parcia na mocz, nietrzymanie moczu ¹ , zapalenie pęcherza moczowego ¹ , przebarwienie moczu ¹ , krwimocz ¹		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieregularne krwawienia pochwowe lub plamienie, upławy, choroby sromu i (lub) pochwy, zaburzenia cyklu menstruacyjnego, ból i (lub) napięcie piersi	powiększenie piersi, wrażliwość piersi, rozrost błony śluzowej trzonu macicy, choroba macicy ¹	bolesne miesiączkowanie, zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podrażnienie skóry, świąd w miejscu podania,	zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	ból, zwiększona intensywność pocenia	laboratoryjnych ¹ , astenia ¹ , gorączka ¹ , grypa ¹ , złe samopoczucie ¹		

1) były zgłaszane w pojedynczych przypadkach w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę małą populację badawczą (n = 611), w oparciu o te wyniki nie można stwierdzić, czy działania te są niezbyt częste czy rzadkie.

2) patrz punkt 4.3 i 4.4

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

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak endometrium.
- Zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy.
- Prawdopodobieństwo otępienia u osób w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

U kobiet przyjmujących złożone produkty lecznicze zawierające estrogen i progestagen przez ponad 5 lat, obserwuje się nawet dwukrotnie większe ryzyko zdiagnozowania raka piersi.

- Każde zwiększone ryzyko u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest istotnie mniejsze niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.
- Ryzyko zależy od długości stosowania (patrz punkt 4.4).

Poniżej przedstawiono wyniki największego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS (Million Women Study) – szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet niestosujących HTZ w okresie 5 lat*2	Wskaźnik ryzyka #	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
*2 Na podstawie wyjściowych wskaźników zachorowalności w krajach rozwiniętych #Ogólny wskaźnik ryzyka Wskaźnik ryzyka nie jest stały, ale zwiększa się wraz ze wydłużeniem czasu stosowania Uwaga: Podstawowa zachorowalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, dlatego liczba dodatkowych przypadków raka piersi także zmienia się proporcjonalnie.			

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet
--------------------------	---	---	-------------------------------------

	stosującej placebo w okresie 5 lat		stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie) (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*3
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
*3 Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, u których nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi			
** Kiedy analizę ograniczono do kobiet niestosujących HTZ przed badaniem, nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.			

Ryzyko raka endometrium

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą.

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1 000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, gdyż zwiększa ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1 000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS (Million Women Study) stosowanie złożonej HTZ (sekwencyjnej lub ciągłej) nie zwiększało ryzyka raka endometrium (wskaźnik ryzyka 1,0 [0,8–1,2]).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny i (lub) skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika.

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31–1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawione są wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania

Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
Doustna, wyłącznie estrogenowa HTZ*4			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Doustna złożona, estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
*4 Badanie u kobiet z usuniętą macicą			

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieco większe w okresie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem się względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie jest zależne od wieku ani czasu stosowania. Jednak w związku z tym, że wyjściowe ryzyko jest silnie związane z wiekiem, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ ulega zwiększeniu z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Wszystkie badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego*5 po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)
*5 brak rozróżnienia udaru niedokrwiennego i krwotocznego			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie estrogenów może wywołać nudności, bóle głowy oraz krwawienie z dróg rodnych. Liczne doniesienia dotyczące spożycia przez małe dzieci dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny nie wskazują na występowanie ciężkich objawów przedawkowania.

Ogólnie, estrogeny są dobrze tolerowane nawet w dużych dawkach. Badania toksyczności ostrej nie wykazały ryzyka występowania ostrych działań niepożądanych w przypadku nieumyślnego spożycia wielokrotności dziennej dawki terapeutycznej. U niektórych kobiet mogą wystąpić nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Skutki przedawkowania to zazwyczaj tkliwość piersi, obrzęk w obrębie brzucha lub miednicy, niepokój, rozdrażnienie. Objawy te ustępują po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki.

Przedawkowanie po podaniu przeskórnym jest mało prawdopodobne. Nie istnieje swoiste antidotum, należy wdrożyć leczenie objawowe. Żel należy zmyć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Substancja czynna produktu leczniczego Divigel 0,1%, syntetyczny 17β -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on zmniejszenie wytwarzania estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzalne. Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy naturalnej lub sztucznej.

Informacje dotyczące badań klinicznych

Kliniczna skuteczność produktu leczniczego Divigel 0,1% w leczeniu objawów menopauzy jest porównywalna ze skutecznością estrogenu podawanego doustnie.

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie cykli krwawień

Złagodzenie objawów menopauzalnych uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia.

Przeciwdziałanie osteoporozie

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Divigel 0,1% jest żelem estradiolu na podłożu alkoholu. Podczas nakładania żelu na skórę, alkohol gwałtownie paruje, a estradiol jest wchłaniany poprzez skórę do krwioobiegu. Nałożenie produktu leczniczego Divigel 0,1% na powierzchnię 200-400 cm² (powierzchnię jednej – dwóch dłoni) nie wpływa na ilość wchłoniętego estradiolu. Jednakże, wchłanianie znacznie zmniejsza się, jeśli produkt leczniczy Divigel 0,1% zostanie nałożony na większą powierzchnię. Jednak, w pewnym zakresie, estradiol jest magazynowany w tkance podskórnej, skąd jest stopniowo uwalniany do krwioobiegu. Podanie przezskórne pozwala na ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie. Z tych powodów, wahania stężeń estrogenu w osoczu w przypadku produktu leczniczego Divigel 0,1% są mniej wyraźne niż w przypadku estrogenu podanego doustnie.

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

Podczas leczenia produktem leczniczym Divigel 0,1% stosunek estradiol-estron pozostaje pomiędzy 0,4 a 0,7, podczas gdy w przypadku estrogenu podawanego doustnie, spada do poniżej 0,2. Średnie stężenie estradiolu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 82%, w porównaniu z równoważną dawką doustną estradiolu walerianianu.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiol jest naturalnym żeńskim hormonem o ustalonym zastosowaniu klinicznym, więc w przypadku produktu leczniczego Divigel 0,1% nie prowadzono odrębnych badań toksykologicznych. Konieczne badania wpływu podrażniającego żelu, przeprowadzono na królikach oraz badania uczuleń skórnych, na świnkach morskich. W oparciu o wyniki tych badań można stwierdzić, że produkt leczniczy Divigel 0,1% jedynie sporadycznie może powodować łagodne podrażnienia skóry. Ryzyko podrażnień skóry można zmniejszyć poprzez codzienną zmianę miejsca nakładania żelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbopol 974 P
Trolamina
Glikol propylenowy
Etanol 96%
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 g lub 1,0 g żelu w saszetce zawiera pojedynczą dawkę.
28 szt.
91 szt.
Saszetki z poliestru/Al/polietylenu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Divigel 0,1%, 0,5 mg/0,5 g – pozwolenie nr: 4476

Divigel 0,1%, 1,0 mg/1,0 g – pozwolenie nr: 4477

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2013

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