

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 (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden gram żelu zawiera 125 mg glikolu propylenowego i 585 mg etanolu (96%).

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. Produktu leczniczego Divigel 0,1% nie należy nakładać 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 wodą z mydłem.
- Zakryć miejsce aplikacji ubraniem natychmiast po wyschnięciu nałożonego żelu,
- Wziąć prysznic przed wystąpieniem sytuacji, w której przewiduje się kontakt cielesny z inną osobą.
- Jeśli inna osoba (np. dziecko lub współmałżonek) lub zwierzę przypadkowo dotknie miejsca nałożenia żelu, należy jak najszybciej umyć skórę wodą z mydłem w miejscach dotknięcia.

Jeśli nie zostaną zachowane środki ostrożności, żel z estradiolem może zostać przeniesiony na inne osoby (np. dziecko lub współmałżonek) lub zwierzę poprzez bezpośredni kontakt cielesny, co może spowodować wystąpienie działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem lub weterynarzem.

Należy poinformować pacjentki, że dzieci nie powinny mieć kontaktu z powierzchnią ciała, na którą naniesiono estradiol w postaci żelu (patrz punkt 4.4).

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;
- obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny lub nabyty).

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leczenia

Leczenie należy odstać 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

Wszystkie dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu, lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen:

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne „Women’s Health Initiative” (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, co uwidacznia się po około 3 (1-4) 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. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

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).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- 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.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie, jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano także u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub

sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir. U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol oraz ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, odsetek zwiększenia aktywności ALAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże, ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego za pomocą:

ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru. Patrz punkt 4.5.

Możliwe przeniesienie estradiolu na dzieci

Estradiol w postaci żelu może być przypadkowo przeniesiony na dzieci z powierzchni skóry, na którą został naniesiony.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki pączkowania piersi i guzków piersi u dziewczynek przed okresem dojrzewania płciowego, przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego, ginekomastii i guzków piersi u chłopców przed okresem dojrzewania płciowego, następujące w wyniku niezamierzonego wtórnego narażenia na estradiol w postaci aerozolu lub żelu. W większości przypadków, stan ten ustępował po ustaniu narażenia na działanie estradiolu.

Należy poinformować pacjentki, aby:

- nie dopuszczać do kontaktu innych osób, zwłaszcza dzieci, z odsłoniętym obszarem skóry i w razie potrzeby przykrywać miejsce aplikacji leku odzieżą. W razie kontaktu, należy jak najszybciej umyć skórę dziecka wodą z mydłem.
- skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy (rozwój piersi lub inne zmiany płciowe) u dziecka, które mogło zostać przypadkowo narażone na działanie estradiolu w postaci żelu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera od 62,5 mg do 187,5 mg glikolu propylenowego w każdej dawce 0,5 -1,5 g.

Produkt leczniczy zawiera od 271 mg do 835 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce 0,5 -1,5 g. Może powodować pieczenie uszkodzonej 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.

W przypadku podawania równocześnie z hormonami płciowymi kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, włączając kombinacje z inhibitorami HCV, wiele z nich może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje na temat potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciw HIV/ HCV oraz związane z tym zalecenia.

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.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych, zawierających estrogeny jednocześnie z lamotryginą prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu, w wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów drgawkowych. Nie badano interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, jednak oczekuje się istnienia podobnej interakcji, która może prowadzić do pogorszenia kontroli napadów drgawkowych u kobiet przyjmujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu HCV produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Ponadto, zwiększenie aktywności ALAT obserwowano także u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir.

U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol oraz ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, odsetek zwiększenia aktywności ALAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego za pomocą: ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.4).

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 $< 1/10$)	Niezbęd 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 obrzęku naczynio-ruchowego (dziedzicznego lub nabytego)
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 powierzchniowych ¹ , plamica ¹	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub żył miednicy i zatorowość płucna) ²	epizody niedokrwienne 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 , krwiomocz 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, ból, zwiększona intensywność pocenia	zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań 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 ośpienia 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.

- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny estrogenowe jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.
- Ryzyko zależy od długości stosowania (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite, oszacowane na podstawie największego badania randomizowanego, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat) *	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	26,6	1,3	7,1
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi 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 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 1000 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*			
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)
* 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* 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)
* 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
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 przezskórnym 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.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. *Environmental risk assessment*, ERA)

Ocena ryzyka dla środowiska wykazała, że ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

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/Aluminium/polietylenu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane produkty lecznicze lub odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

16.10.2025