

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Divigel 0,5 mg gel voor transdermaal gebruik in sachet

Divigel 1 mg gel voor transdermaal gebruik in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén sachet van 0,5 g bevat estradiol als estradiolhemihydraat, overeenkomend met 0,5 mg estradiol.

Eén sachet van 1 g bevat estradiol als estradiolhemihydraat, overeenkomend met 1 mg estradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén gram gel bevat 125 mg propyleenglycol en 585 mg ethanol (96%)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor transdermaal gebruik in sachet

Zachte, opalescente gel voor transdermaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op het krijgen van fracturen in de toekomst en die andere geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose, niet verdragen of niet mogen innemen. Zie ook rubriek 5.1.

De ervaring met de behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Divigel is een gel voor transdermaal gebruik. Divigel kan worden gebruikt voor een continue of cyclische behandeling.

De gebruikelijke startdosis is 1,0 mg estradiol (1,0 g gel) per dag, maar de selectie van de initiële dosis kan gebaseerd worden op de ernst van de symptomen bij de patiënte. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosering individueel bijgesteld worden na 2-3 cycli van 0,5 tot 1,5 g per dag, overeenkomend met 0,5 tot 1,5 mg estradiol per dag. Bij het starten van de behandeling en als onderhoudstherapie voor symptomen van de menopauze moet de laagste nog doeltreffende dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4).

Bij patiënten met een intacte uterus wordt aanbevolen om Divigel te combineren met een adequate dosering van progestageen, gedurende een voldoende lange termijn van ten minste 12-14 opeenvolgende dagen per maand/cyclus van 28 dagen of om door oestrogeen gestimuleerde hyperplasie van het endometrium tegen te gaan. Tenzij er een eerdere diagnose van endometriose is, wordt het niet aanbevolen om een progestageen toe te voegen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan.

Er kan bij vrouwen die geen hormoonsubstitutie therapie (HST) ondergaan, of bij vrouwen die overschakelen van een continu gecombineerd HST-product, op elk willekeurig moment worden gestart met de behandeling met Divigel. Bij vrouwen die overschakelen van een continu sequentiële HST-behandeling, dient de behandeling met Divigel begonnen te worden op de dag nadat ze de vorige cyclus afgemaakt hebben.

Als de patiënte vergeten is om een dosis aan te brengen, dient de gemiste dosis zo snel mogelijk alsnog aangebracht te worden zolang de verstreken tijd niet meer bedraagt dan 12 uur. Indien de dosering meer dan 12 uur te laat is, dient de gemiste dosis overgeslagen te worden en moet er normaal verdergegaan worden met de volgende dosis. Een vergeten dosis kan de kans op doorbraakbloeding en spotting vergroten.

Er is geen relevante indicatie voor gebruik van Divigel bij kinderen.

Wijze van toediening

Aanbrengen op een droge en schone huid.

De dosis van Divigel wordt éénmaal per dag aangebracht op de huid van de onderste zijde van de romp of alternerend op de linker- of rechterdij. De toedieningsplaats dient 1 à 2 keer de grootte van een hand te omvatten. Divigel mag niet aangebracht worden op de borsten, op het gezicht, op geïrriteerde huid of in de vagina.

Na aanbrengen dient de gel enkele minuten de tijd te krijgen om op te drogen en de toedieningsplaats mag één uur lang niet gewassen worden. Vermijd contact tussen de ogen en de gel.

Methodes om ongewilde blootstelling via huidcontact te vermijden:

- Na toediening dienen de handen gewassen te worden met water en zeep;
- Zodra de gel opgedroogd is, dient de toedieningsplaats afgedekt te worden met kleding;
- De toedieningsplaats dient gewassen te worden vóór verwacht huidcontact met anderen;
- Indien een andere persoon (bv. een kind of echtgeno(o)t(e)) of huisdier per ongeluk de toedieningsplaats aanraakt, dient de huid van de persoon/het huisdier onmiddellijk met water en zeep gewassen te worden.

Indien geen voorzorgsmaatregelen getroffen worden, kan de estradiol-gel per ongeluk doorgegeven worden door nauw huidcontact met anderen (bv. kinderen, echtgeno(o)t(e), huisdier), wat bijwerkingen bij hen kan veroorzaken. In geval van eventuele tekenen of symptomen van bijwerkingen dient een huisarts of dierenarts gecontacteerd te worden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat kinderen niet in contact mogen komen met het lichaamsdeel waar estradiolgel op aangebracht werd (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Bekende of vermoede borstkanker of antecedenten van borstkanker;
- Bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijvoorbeeld endometriumkanker);
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;

- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele stoornissen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leverziekte of antecedenten van leverziekte zolang de leverfunctietests abnormaal blijven;
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST pas worden gestart als de symptomen een negatieve weerslag hebben op de levenskwaliteit. De risico's en voordelen moeten alleszins minstens eenmaal per jaar zorgvuldig worden geëvalueerd en de HST mag enkel worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen het risico.

Aanwijzingen met betrekking tot de risico's in verband met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. In verband met het lage niveau van absoluut risico bij jongere vrouwen, kan de balans tussen voordelen en risico's voor deze vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek en follow-up:

Vooraleer een HST te starten of te hervatten, moet men een volledige persoonlijke en familiale anamnese afnemen. Men dient een klinisch onderzoek uit te voeren (vooral van het bekken en de borsten) rekening houdend met de contra-indicaties en de voorzorgen bij het gebruik.

Ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling periodiek een medisch onderzoek te verrichten. De frequentie en de aard van het onderzoek worden individueel aangepast. Men dient vrouwen te adviseren welke veranderingen in hun borsten ze aan de arts of verpleegkundige moeten melden (zie rubriek “Borstkanker” hieronder). Onderzoeken, inclusief toepasselijke beeldvormingshulpmiddelen, bijv. mammografie, dienen uitgevoerd te worden volgens huidige geaccepteerde screeningpraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van de persoon.

Aandoeningen waarvoor opvolging nodig is:

Bij aanwezigheid van een van de volgende aandoeningen, aandoeningen die zich eerder hebben voorgedaan en/of zijn verergerd tijdens een zwangerschap of eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënte nauwlettend te worden opgevolgd. Men dient er rekening mee te houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of kunnen worden verergerd tijdens behandeling met Divigel, met name:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose;
- Eerdere trombo-embolische stoornissen of risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker;
- Hypertensie;
- Leveraandoeningen (bijv. leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid;
- Cholelithiase;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische *lupus erythematoses* (SLE/LED);
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- Epilepsie;

- Astma;
- Otosclerose;
- aangeboren of verworven angio-oedeem.

Redenen voor onmiddellijk staken van de behandeling:

De behandeling dient stopgezet te worden in het geval dat een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie;
- Significante verhoging van de bloeddruk;
- Nieuw optreden van migraineachtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom:

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en carcinoom verhoogd wanneer oestrogenen gedurende langdurige perioden alleen worden toegediend. De gerapporteerde verhoging van het risico op endometriumkanker onder gebruiksters van alleen oestrogeen varieert van 2 tot 12 keer hoger in vergelijking met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stoppen met de behandeling kan het risico gedurende ten minste 10 jaar hoger blijven.

De cyclische toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of continue combinatiebehandeling met oestrogeen-progestageen bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt het hogere risico in verband met HST met monotherapie met oestrogeen.

Gedurende de eerste maanden van de behandeling kan doorbraakbloeding en spotting optreden. Wanneer dit later gebeurt tijdens de behandeling of wanneer het aanhoudt nadat de behandeling is gestopt, moet de onderliggende oorzaak worden onderzocht en hiervoor kan de uitvoering van een endometriumbiopsie nodig zijn om maligne tumoren uit te sluiten.

Onbelemmerde oestrogeenstimulering kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende foci van endometriose. Daarom dient de toevoeging van progestagenen aan oestrogeensubstitutie therapie te worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie in verband met endometriose hebben ondergaan, als van hen bekend is dat zij resterende endometriose hebben.

Borstkanker:

De aanwijzingen duiden in het algemeen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die gecombineerd oestrogeen-progestageen nemen en mogelijk ook HST met monotherapie met oestrogeen, dat afhankelijk is van de duur van het gebruik van HST.

Combinatietherapie met oestrogeen-progestageen

- De gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de studie Women's Health Initiative (WHI-studie), en de meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken zijn consistent in de bevinding dat een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die gecombineerd oestrogeen-progestageen nemen voor HST na ongeveer 3 (1-4) jaar waarneembaar wordt (zie rubriek 4.8).

Monotherapie met oestrogeen

- De WHI-studie constateerde geen verhoging in het risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan en die HST met monotherapie met oestrogeen gebruikten. Tijdens observationele onderzoeken werd meestal een kleine verhoging gerapporteerd van het risico op een diagnose van borstkanker die aanzienlijk lager is dan die die werd geconstateerd bij gebruiksters van combinaties van oestrogeen-progestageen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse lieten zien dat na stopzetten van de behandeling, het verhoogde risico na verloop van tijd daalt en dat de tijd nodig om terug te keren tot beginniveau afhankelijk is van de duur van het eerdere gebruik van HST. Wanneer HST gebruikt werd gedurende 5 jaar, kan het risico gedurende 10 jaar of langer aanwezig blijven.

HST, met name combinatiebehandeling met oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van mammografische beelden, wat van invloed kan zijn op de radiologische detectie van borstkanker.

Eierstokkanker:

Eierstokkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologische aanwijzingen uit een grote meta-analyse geven een iets verhoogd risico aan bij vrouwen die alleen oestrogeen of HST met combinatie van oestrogeen-progestageen nemen, hetgeen binnen 5 jaar gebruik duidelijk wordt en na stopzetting na verloop van tijd afneemt. Sommige andere onderzoeken, inclusief de WHI-studie, geven aan dat gebruik van gecombineerde HST's in verband kan worden gebracht met een soortgelijk of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie:

HST wordt in verband gebracht met een 1,3- tot 3-voudig risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op het optreden van een dergelijke gebeurtenis is groter in het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).

- Patiënten met bekende trombofiele toestanden hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico verhogen. HST is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE omvatten: gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.
- Zoals bij alle postoperatieve patiënten, dienen profylactische maatregelen te worden overwogen ter voorkoming van VTE na een chirurgische ingreep. Bij langdurige immobilisatie na een electieve chirurgische ingreep wordt tijdelijk stoppen met HST gedurende 4 tot 6 weken daarvoor aanbevolen. De behandeling dient pas hervat te worden nadat de vrouw volledig gemobiliseerd is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening na zorgvuldig overleg in verband met de beperkingen ervan (slechts een deel van trombofiele defecten wordt door middel van screening geïdentificeerd) worden aangeboden. Wanneer een trombofiel defect wordt geïdentificeerd dat afwijkt van trombose bij familieleden of wanneer het defect 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten) is HST gecontra-indiceerd.
- Voor vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie ondergaan, dient een zorgvuldige risico / baten-analyse gemaakt te worden ten aanzien van HST gebruik.

Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, dient deze te worden stopgezet. De patiënten moeten weten dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie waarnemen (pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

Ziekte van de kransslagaders (Coronaire HartZiekten (CHZ)):

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde studies van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CHZ die gecombineerde oestrogeen-progestageen of HST met monotherapie met oestrogeen hebben ontvangen.

Combinatietherapie met oestrogeen-progestageen

Het relatieve risico van CHZ tijdens gebruik van HST met een combinatie van oestrogeen + progestageen is iets verhoogd. Daar het absolute basislijnsrisico van CHZ sterk afhankelijk is van leeftijd, is het aantal extra gevallen van CHZ als gevolg van het gebruik van oestrogeen + progestageen zeer laag bij gezonde vrouwen die de menopauze naderen, maar zal toenemen bij een hogere leeftijd.

Monotherapie met oestrogeen

Uit gerandomiseerde gecontroleerde gegevens werd bij het gebruik van monotherapie met oestrogeen geen verhoogd risico op CHZ gevonden bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan.

Ischemische beroerte:

Combinatietherapie met oestrogeen-progestageen en monotherapie met oestrogeen worden in verband gebracht met een tot 1,5-voudige verhoging van het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet door leeftijd of tijd sinds de menopauze. Daar het basislijnsrisico op beroerte echter sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algemene risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen:

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom dienen patiënten met een hart- of nierfunctiestoornis zorgvuldig te worden geobserveerd.

Vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie dienen nauwlettend te worden gevolgd tijdens oestrogeensubstitutie- of hormoonsubstitutie therapie, daar zeldzame gevallen van sterke verhogingen van plasmatriglyceriden die leidden tot pancreatitis werden gerapporteerd bij oestrogeentherapie bij deze aandoening.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Oestrogenen verhogen thyroïdbindend globuline (TBG), hetgeen leidt tot verhoogd circulerend totaal schildklierhormoon, als gemeten door middel van aan proteïne gebonden jodium (PBI), T4-spiegels (door middel van kolom- of door middel van radio-immunoassay) of T3-spiegels (door middel van radio-immunoassay). T3-harsopname wordt verlaagd, hetgeen het verhoogde TBG weergeeft. Vrije T4- en vrije T3-concentraties blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen verhoogd zijn in serum, d.w.z. corticoïdbindend globuline (CBG), geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot verhoogde circulerende corticosteroiden en geslachtssteroiden. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties zijn onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/renine-substraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).

Chloasma kan soms voorkomen, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma tijdens de zwangerschap. Vrouwen die vatbaar zijn voor chloasma, moeten tijdens hormoonvervangende therapie blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tot een minimum beperken.

Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn enige aanwijzingen van verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die starten met continu gebruik van gecombineerde HST of HST met monotherapie met oestrogeen na de leeftijd van 65 jaar.

Verhoging van het ALAT-gehalte:

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties werden behandeld in een combinatieschema van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met en zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten.

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Zie rubriek 4.5.

Mogelijke overdracht van estradiol op kinderen:

Estradiol gel kan per ongeluk worden overgedragen op kinderen vanaf het gedeelte van de huid waarop het werd aangebracht.

Na het in de handel brengen zijn er meldingen gerapporteerd van borstontwikkeling en borstmassa's bij prepuberale vrouwen, vroegrijpe puberteit, gynaecomastie en borstmassa's bij prepuberale mannen na onbedoelde secundaire blootstelling aan estradiol gel. In de meeste gevallen verdween de aandoening na het wegnemen van de blootstelling aan estradiol.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- anderen, vooral kinderen, niet in contact te laten komen met het blootgestelde deel van de huid en de plaats van aanbrengen zo nodig met kleding te bedekken. In geval van contact moet de huid van het kind zo spoedig mogelijk met water en zeep worden gewassen.
- een arts te raadplegen in geval van tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) bij een kind dat per ongeluk aan estradiolgel kan zijn blootgesteld.

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 62,5 tot 187,5 mg propyleenglycol per dosis van 0,5 tot 1,5 g.

Dit geneesmiddel bevat 275 tot 824 mg alcohol (ethanol) per dosis van 0,5 tot 1,5 g. Dit kan een brandend gevoel geven bij beschadigde huid.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan verhoogd worden door simultaan gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze enzymen die geneesmiddelen afbreken activeren, met name cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsants (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamezapine) en anti-infectans (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als sterke inhibitoren, vertonen daarentegen inducerende eigenschappen bij simultaan gebruik met steroïde hormonen.

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-proteaseremmers de plasmaconcentraties van estrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn. . Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen en eventuele daarmee samenhangende aanbevelingen te lezen.

Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestativa stimuleren. Een verhoogd oestrogeenmetabolisme kan een negatief effect hebben op de klinische effectiviteit en veranderingen veroorzaken in het bloedprofiel.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderde werking en veranderingen in het profiel van de baarmoederlijke bloeding.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan de controle op aanvallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonvervangings therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt er verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de controle op aanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Divigel mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. De behandeling moet meteen worden onderbroken in geval van zwangerschap of bij vermoeden van zwangerschap.

Tot nog toe werden in epidemiologische studies geen teratogene of foetotoxische effecten waargenomen bij zwangere vrouwen die per vergissing werden behandeld met therapeutische doses van oestrogenen.

Borstvoeding

Divigel mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De invloed van Divigel op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen werd niet bepaald.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden, evenals gevoeligheid of vergroting van de borsten. Deze symptomen zijn gewoonlijk tijdelijk en verdwijnen gewoonlijk wanneer de behandeling verdergezet wordt.

In de tabel hieronder worden zowel de bijwerkingen weergegeven die gemeld werden tijdens klinische studies als bijwerkingen die gemeld werden nadat het product in de handel gebracht werd. Het mag aangenomen worden dat bijwerkingen optreden bij 76% van de patienten. Bijwerkingen die voorkwamen bij meer dan 10% van de patiënten tijdens klinische studies waren reacties op de toedieningsplaats en pijnlijke borsten.

Bijwerkingen die gemeld werden in verband met transdermale toediening van estradiol therapie:

Systeem/orgaan- klassen	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)	Zelden voorkomende bijwerkingen (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Goedaardig borsttumor, goedaardig endometriumtumor		Myomen
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heidsreacties		Verergering van (erfelijk of verworven) angio- oedeem
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Oedeem, gewichtafname, gewichttoename	Toegenomen eetlust		Hyper- cholesterolemie ¹
Psychische stoornissen	Depressie, zenuwachtigheid, slaperigheid	Veranderingen in het libido en gemoeds- gesteldheid, angst, slapeloosheid, apathie, emotionele labiliteit, concentratie- stoornissen		Euphorie ¹ , agitatie ¹
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Migraine, paresthesie		Tremor ¹
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen	contactlens- intolerantie	Droge ogen ¹
Hartaandoeningen		Palpataties		
Bloedvat- aandoeningen	Hitteopwellingen		Hypertensie, veneuze trombo-embolie (bv. diep veneuze trombose in de benen of het bekken en pulmonaire embolie) ²	Aandoeningen van de bloedsomloop in de hersenen, oppervlakkige flebitis ¹ , purpura ¹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				Kortademigheid ¹ , rhinitis ¹

Systeem/orgaan- klassen	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)	Zelden voorkomende bijwerkingen (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Misselijkheid, braken, buikkrampen, flatulentie	Constipatie		Abdominale pijn, opgeblazen gevoel, dyspepsie ¹ , diarree ¹ , rectale symptomen ¹
Lever- en galaandoeningen			Veranderingen aan de lever en de galwegen	Cholestatische geelzucht
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Acne, alopecie, droge huid, erythema nodosum, urticaria	Huiduitslag	Contactdermatitis, eczeem, nagelsymptomen ¹ , huidknobbeltjes ¹ , hirsutisme ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Symptomen in de gewrichten, spierkrampen		
Nier- en urineweg- aandoeningen		Toegenomen aandrag om te urineren/frequent urineren		Urine-incontinentie ¹ , cystitis ¹ , urineverkleuring ¹ , hematurie ¹
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige / pijnlijke / gespannen borsten, doorbraakbloedingen of spotting, vaginale uitscheiding, symptomen aan de vulva/vagina, menstruele stoornissen	Borstvergroting, gevoelige borsten, endometriale hyperplasie	Pijnlijke menstruatie, PMS-achtig syndroom	Uterine symptomen ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Huidirritatie, pruritis op de toedieningsplaats, pijn, hyperhidrose	Vermoeidheid		Abnormale onderzoekresultaten ¹ , astenie ¹ , pyrexie ¹ , griepachtige symptomen ¹ , malaise ¹

- 1 Gerapporteerd in geïsoleerde gevallen. Gezien de kleine omvang van de studiepopulatie (n = 611) kan op basis van deze resultaten niet afgeleid worden of deze bijwerkingen 'soms' zijn of 'zelden'.
- 2 zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Andere bijwerkingen die gemeld werden in samenhang met behandeling met oestrogeen-progestageen

- oestrogeen-afhankelijke tumoren, benigne en maligne, bv. endometriale kanker;
- myocardiaal infarct en beroerte;
- galblaasaandoeningen;
- huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, *erythema multiforma*.
- waarschijnlijk dementie bij personen ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op borstkanker

- Vrouwen die een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen gedurende meer dan 5 jaar nemen, lopen een tweemaal hoger risico dat er bij hen een diagnose van borstkanker zal worden gesteld.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageen combinaties.
- Het risiconiveau hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).

- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder weergegeven:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet HST gebruikers gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HSTgebruikers na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/ m²)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel zijn.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet HST gebruikers gedurende 10 jaar (50-59 jaar)**	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HSTgebruikers na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8

** Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio (95% Betrouwbaarheids-interval (BI))	Extra gevallen per 1000 HST gebruikers over een periode van 5 jaar (95% BI)
CEE HST mono oestrogeen#			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
CEE+MPA oestrogeen & progestageen HST‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

CEE = geconjugeerd paardenoestrogeen

* WHI studie in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

‡ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten vóór de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruikers.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeen-dosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8 - 1,2)).

Ovariumcarcinoom

Het gebruik van HST met alleen een oestrogeen of een combinatie van een oestrogeen en een progestageen is in verband gebracht met een iets hoger risico op het stellen van een diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat ogenblik een HST gebruikten, dan bij vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar resulteert inname van een HST gedurende 5 jaar in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3 - 3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risico ratio (95% Betrouwbaarheids-interval (BI))	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Orale oestrogeen mono HST*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bij vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair

accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

**Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident*
gedurende 5 jaar gebruik**

Leeftijds groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risico ratio (95% Betrouwbaarheids-interval (BI))	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Uit onderzoek naar acute toxiciteit is geen risico van acute bijwerkingen gebleken bij onbedoeld gebruik van meerdere dagelijkse dosissen die meerdere malen hoger waren dan de aanbevolen dosis. Bij sommige vrouwen kunnen misselijkheid, hoofdpijn, braken en onttrekkingsbloedingen optreden.

Uit verschillende meldingen blijkt dat er geen bijwerkingen waargenomen werden bij kinderen die orale contraceptiva met hoge doseringen estrogeel opaten. De behandeling van een overdosering oestrogeen is symptomatisch.

Overdosering bij transdermaal gebruik is onwaarschijnlijk. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn. De gel dient afgespoeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke en halfsynthetische oestrogenen, zonder toevoegingen, ATC-code: G03CA03

De werkzame stof, synthetisch 17 β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het vervangt het oestrogeen dat ontbreekt vanwege verlies van de aanmaak bij vrouwen in de menopauze en verlicht de overgangssymptomen. Estrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Informatie uit klinische proeven

Verlichting van de symptomen van oestrogeen-deficiëntie

De verlichting van de overgangsklachten werd waargenomen in de eerste weken van de behandeling.

Preventie van osteoporose

Oestrogeentekort bij de menopauze is geassocieerd met toegenomen botomzet en verminderde botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. De bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa teloor met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Evidentie uit de WHI-studie en de meta-analyses toont dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen, toegediend aan overwegend gezonde vrouwen, het risico van heup-, wervel- en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar het bewijs daarvoor is nog beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Divigel is een estradiol-bevattende gel op basis van alcohol. Wanneer de gel aangebracht wordt op de huid verdampt de alcohol snel, en wordt het estradiol geabsorbeerd door de huid en komt het in de circulatie terecht. Na toediening via de huid zijn de schommelingen in de oestrogeen-plasma-concentraties kleiner, omdat het product tot op zekere hoogte in de huid opgeslagen wordt en van daaruit geleidelijk aan regelmatig afgegeven wordt. Transdermaal gebruik van estradiol voorkomt daarenboven afbraak bij de eerste leverpassage (first-pass),

Na transdermale toediening van Divigel (0,5, 1,0 en 1,5 mg estradiol) waren de oestrogeen-plasmaconcentraties als volgt:

Divigel dosering	C _{max} (pmol/l)	C _{gemiddeld} (pmol/l)	C _{min} (pmol/l)
0,5 mg	143	75	92
1,0 mg	247	124	101
1,5 mg	582	210	152

Tijdens de behandeling met Divigel blijft de estradiol-oestrogeen-ratio 0,4 tot 0,7, terwijl deze bij een orale toediening gewoonlijk verminderd tot minder dan 0,2. De biologische beschikbaarheid van Divigel in vergelijking met een equivalente orale dosis estradiolvaleraat is 82% bij *steady state*.

De metabolisering en uitscheiding van transdermaal toegepaste estradiol zijn vergelijkbaar met deze van andere natuurlijke estrogenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Estradiol is een natuurlijk vrouwelijk geslachtshormoon in de gevestigde klinische praktijk. Studies naar huidirritatie bij konijnen en hamsters toonden aan dat Divigel zeer zelden milde irritatie veroorzaakt, die verminderd kan worden door dagelijks wisselen van toedieningsplaats. In klinische studies trad huidirritatie zeer zelden op.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisicobeoordeling toonde aan dat dit geneesmiddel een risico op het aquatisch milieu kan betekenen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer 974P

Trolamine

Propyleenglycol

Ethanol (96%)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium laminaatverpakking voor eenmalig gebruik.

0,5 g	x 28 sachets
0,5 g	x 91 sachets
1 g	x 28 sachets
1 g	x 91 sachets

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico betekenen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Divigel 0,5 mg	RVG 136377
Divigel 1 mg	RVG 136378

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 oktober 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST