

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Divigel 0,5 mg Gel transdérmico en sobre EFG
Divigel 1 mg Gel transdérmico en sobre EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un sobre de 0,5 g contiene estradiol hemihidrato correspondiente a 0,5 mg de estradiol.

Un sobre de 1 g contiene estradiol hemihidrato correspondiente a 1 mg de estradiol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Un gramo de gel contiene 125 mg de propilenglicol y 585 mg de etanol (96%).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel transdérmico en sobre.
Gel transdérmico suave y opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) de los síntomas de deficiencia de estrógenos debido a la menopausia.

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis. Ver también la sección 5.1.

La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Divigel es un gel para uso transdérmico. Se puede utilizar para tratamientos continuos o cíclicos.

La dosis inicial habitual es 1,0 mg de estradiol (1,0 g de gel) al día, pero la elección de la dosis inicial puede basarse en la gravedad de los síntomas de la paciente. Transcurridos 2 ó 3 ciclos, la dosis de puede ajustar de forma individual en función de la respuesta clínica, entre 0,5 g y 1,5 g de gel al día, correspondientes a entre 0,5 y 1,5 mg de estradiol al día. Para la iniciación y continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debería utilizar la dosis menor efectiva durante el menor tiempo posible (ver también la sección 4.4).

En pacientes con el útero intacto, es recomendable combinar estradiol con una dosis adecuada de progestágeno, de duración adecuada durante al menos 12-14 días consecutivos por mes/28 días de ciclo o para oponerse a la hiperplasia del endometrio estimulada por estrógenos. A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas.

En mujeres que no están utilizando terapia hormonal sustitutiva (THS), o en mujeres que cambian de un tratamiento de THS combinado continuo, el tratamiento con estradiol puede empezarse en cualquier día que sea conveniente. En mujeres que cambian desde un régimen de THS continuo secuencial, el tratamiento debe empezar el día siguiente de la finalización del régimen anterior.

Si la paciente olvida aplicarse una dosis, debe aplicarse la dosis olvidada lo antes posible si no han pasado más de 12 horas. Si han transcurrido más de 12 horas, se debe olvidarse la dosis y continuar como de costumbre. El olvido de una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado y manchado durante el ciclo.

No hay una indicación relevante para utilizar Divigel en niños.

Forma de administración

Aplicar sobre piel seca y limpia.

La dosis de estradiol se aplica una vez al día sobre la piel de la parte inferior del abdomen o del muslo derecho o izquierdo, en días alternos. La superficie de aplicación debe ser de 1-2 veces el tamaño de una mano. Divigel no se debe aplicar sobre los pechos, en la cara, sobre piel irritada o en la vagina. Tras la aplicación del gel se debe dejar secar durante unos minutos, durante la siguiente hora no se debe lavar el lugar de aplicación. Se debe evitar el contacto del gel con los ojos.

Métodos para evitar la exposición involuntaria por contacto con la piel:

- Se deben lavar bien las manos con agua y jabón tras cada aplicación
- Tan pronto como el gel se haya secado tras la aplicación, el lugar de aplicación se debe cubrir con ropa
- La zona de aplicación debe ducharse antes de situaciones en las que se prevea el contacto de la piel con otras personas
- Si otra persona (p.ej. un niño o la pareja) o un animal accidentalmente entran en contacto con el lugar de aplicación, el área de su piel se debe lavar con agua y jabón en seguida.

Si no se toman precauciones, el gel de estradiol puede transferirse accidentalmente a través de contacto cercano y ponerse en contacto con otros (p.ej. niños, pareja, animales de compañía), y les puede causar efectos adversos. Si aparece algún síntoma de efecto adverso, se debe consultar a un médico o un veterinario.

Se debe informar a las pacientes que los niños no deben entrar en contacto con el área del cuerpo donde se aplica el estradiol (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes o sospecha del mismo.
- Tumores estrógeno dependientes malignos (por ejemplo cáncer endometrial).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo

- pulmonar).
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo deficiencia de proteína C, de proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática grave o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento médico y controles periódicos

Antes de iniciar o reinstaurar la terapia hormonal sustitutiva (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Se debe orientar a las mujeres acerca de cuáles son los cambios en sus mamas que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las prácticas de detección actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas individuales.

Trastornos que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de las siguientes situaciones, ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Divigel, en concreto:

- leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, por ejemplo cáncer de mama en familiares de primer grado
- hipertensión arterial
- trastornos hepáticos (por ejemplo adenoma hepático)
- diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- colelitiasis
- migraña o cefalea (grave)
- lupus eritematoso sistémico (LES)
- antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- epilepsia
- asma
- otosclerosis

- angioedema (hereditario o adquirido)

Motivos de suspensión inmediata de la terapia

Se deberá suspender la terapia en caso de detectarse una contraindicación, y en las siguientes situaciones:

- ictericia o deterioro de la función hepática
- aumento significativo de la presión arterial
- aparición por primera vez de cefalea tipo migraña
- embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con el útero intacto el riesgo de padecer de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo prolongados. El aumento de riesgo de cáncer de endometrio notificado entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces mayor comparado con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (ver la sección 4.8). Después de suspender el tratamiento el riesgo puede seguir siendo elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o una terapia combinada de estrógeno-progestágeno de forma continua en mujeres no histerectomizadas, previene el riesgo excesivo asociado con la THS con estrógenos solos.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse sangrados y manchados. Si aparecen sangrados o manchados después de algún tiempo de tratamiento, o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, debe investigarse el motivo, realizando incluso una biopsia de endometrio para excluir malignidad endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede provocar una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, debe considerarse la adición de progestágenos a la terapia de sustitución de estrógenos en mujeres que se han sometido a una histerectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama

Los datos generales muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS combinada de estrógenos-progestágenos o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

Terapia combinada de estrógenos y progestágenos

- El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

THS con estrógeno solo

- El ensayo WHI no reveló ningún aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas en THS con estrógeno solo. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales

depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de 5 años, el riesgo puede persistir durante 10 años o más.

La THS, especialmente el tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama. Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar, o ligeramente menor (ver sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tal evento es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente (ver sección 4.8).

- Las pacientes con antecedentes de estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de padecer TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.
- Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongado se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado completamente la movilidad.
- A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede sugerir la realización de análisis después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (solo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante pruebas). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.
- Las mujeres que ya reciben tratamientos crónicos con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos del uso de THS.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV después de iniciar la terapia. Las pacientes deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (por ejemplo tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no muestran protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno-progestágeno o de estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada de estrógeno+progestágeno aumenta ligeramente. Ya que el riesgo basal absoluto de padecer EAC está claramente relacionado con la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cerca de la menopausia, aunque se irá elevando con una edad más avanzada.

Terapia de estrógeno solo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno solo.

Ictus isquémico

La terapia combinada de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo, están asociadas con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo total de ictus en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Otros trastornos

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos por lo que se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógeno en pacientes con esta afección.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormonas tiroideas totales circulantes, medidos mediante yodo ligado a proteína (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 en resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas transportadoras pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina transportadora de corticoides (CBG), la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides circulantes y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina), pueden verse también incrementadas.

Ocasionalmente, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma grávido. Las mujeres con tendencia al cloasma deben minimizar la exposición al sol o a radiaciones ultravioletas durante la terapia hormonal sustitutiva.

La THS no mejora la función cognitiva. Existen algunos datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno solo después de los 65 años.

Elevaciones de ALT

Durante ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con un régimen combinado de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina, se observó que las elevaciones de ALT por encima a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuente en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC). Además, también en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que usaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se requiere precaución para la coadministración de los siguientes regímenes de medicamentos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver sección 4.5.

Transferencia potencial de estradiol a niños

El del de estradiol se puede transferir accidentalmente a niños desde la zona de piel donde se ha aplicado.

Se han notificado casos post-comercialización de brotes y masas mamarias en mujeres prepúberes, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones prepúberes tras una exposición secundaria no intencionada al gel de estradiol. En la mayoría de los casos, la afección se resolvió con la supresión de la exposición al estradiol.

Se debe informar a las pacientes a:

- no permitir a que otros, especialmente niños, entren en contacto con el área de piel expuesta y a cubrir el lugar de aplicación con ropa, si es necesario. En caso de contacto, la piel del niño debe lavarse con agua y jabón lo antes posible.
- consultar a un médico en caso de signos o síntomas (desarrollo mamario u otros cambios del desarrollo sexual) en un niño que pueda haber estado expuesto accidentalmente al gel de estradiol.

Excipientes

Este medicamento contiene de 62,5 a 187,5 mg de propilenglicol en cada dosis de 0,5 a 1,5 g.

Este medicamento contiene de 275 a 824 mg de alcohol (etanol) en cada dosis de 0,5 a 1,5 mg. Puede causar sensación de ardor en la piel lesionada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

El ritonavir y el nelfinavir, aunque se conocen como inhibidores potentes muestran, por el contrario, propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroideas.

Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno si se administran conjuntamente con hormonas sexuales. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevantes en algunos casos. Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes, incluidos los antivirales contra el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada.

Preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. El aumento del metabolismo de los estrógenos puede empeorar su eficacia clínica y causar cambios en el perfil de sangrado.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente, debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y la lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, lo que puede dar lugar a una reducción del control de las convulsiones entre las mujeres que toman conjuntamente ambos medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Durante ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observó que las elevaciones de ALT por encima de 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC. Además, también se han observado elevación de ALT en mujeres que utilizan medicamentos que contienen etilenestradiol como los AHC junto con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Las mujeres que usaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se debe tener precaución con la coadministración de los siguientes regímenes de combinaciones de medicamentos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Divigel no se debe usar durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Divigel, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos.

Lactancia

Divigel no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios que valoren los efectos de Divigel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los primeros meses de tratamiento pueden producirse sangrados y manchados intermenstruales, sensibilidad mamaria o aumento del tamaño de las mamas. Estos síntomas normalmente son temporales y desaparecen con la continuación del tratamiento.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas tanto en ensayos clínicos como durante la post-comercialización. Se estima que el 76% de las pacientes sufren efectos adversos. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un 10% de las pacientes durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de administración y dolor en el pecho.

Reacciones adversas notificadas en relación con el tratamiento con estradiol administrado por vía transdérmica:

Clasificación órganos- sistemas	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	<u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Tumor de mama benigno, tumor de endometrio benigno		Miomas
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad		Empeoramiento de un angioedema (hereditario o adquirido)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema, aumento de peso, disminución de peso	Apetito aumentado		Hipercolesterole- mia
Trastornos psiquiátricos	Depresión, nerviosismo, somnia	Cambio de la libido y de estado de ánimo, ansiedad, insomnio, apatía, labilidad emocional, concentración deteriorada		Euforia ¹ , agitación ¹
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo	Migraña, parestesia		Temblor ¹
Trastornos oculares		Alteración visual	Intolerancia a las lentes de contacto	Ojo seco ¹

Clasificación órganos- sistemas	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	<u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos vasculares	Sofocos		Hipertensión ¹ , trombosis venosa (p.ej. trombosis venosa profunda de la pierna o pélvica y embolia pulmonar) ²	Trastorno circulatorio cerebral, flebitis superficial ¹ , purpura ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Falta de aliento ¹ , rinitis ¹
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, calambre estomacal, flatulencia	Estreñimiento		Dolor abdominal, repleción abdominal, dispepsia ¹ , diarrea ¹ , trastorno rectal ¹
Trastornos hepatobiliares			Cambios en la función hepática y el flujo biliar	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, piel seca, eritema nudoso, urticaria	Erupción	Dermatitis de contacto, eczema, trastorno de las uñas ¹ , nódulo en la piel ¹ , hirsutismo ¹
Trastornos musculoesquelé- ticos y del tejido conjuntivo		Trastornos articulares, calambres musculares		
Trastornos renales y urinarios		Aumento del número de micciones/de la urgencia urinaria		Incontinencia urinaria ¹ , cistitis ¹ , cambio de color de la orina ¹ , hematuria ¹
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Tensión mamaria/dolor de mama, sangrado o manchado vaginal imprevisto, secreción vaginal, trastorno de vulva/vaginal, trastorno menstrual	Aumento del tamaño de la mama, dolor mamario a la palpación, hiperplasia endometrial	Menstruación dolorosa, síndrome parecido al SPM	Síntomas uterinos ¹

Clasificación órganos- sistemas	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	<u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la piel, prurito en la zona de administración, dolor, hiperhidrosis	Fatiga		Prueba de laboratorio anormal ¹ , astenia ¹ , fiebre ¹ , síndrome gripal ¹ , malestar general ¹

¹ Se han descrito casos individuales en ensayos clínicos. Dada la pequeña cantidad de población estudiada (n = 611) no se puede determinar basándose en los resultados, si la frecuencia es poco frecuente o rara.

² Ver secciones 4.3 y 4.4.

Otras reacciones adversas descritas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, por ejemplo cáncer de endometrio
- Infarto de miocardio y accidente cardiovascular
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, *eritema multiforme*
- Probable demencia en pacientes mayores de 65 años (ver la sección 4.4)

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo hasta 2 veces mayor de un diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que tomaron terapia combinada de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).
- Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Coeficiente de riesgo	Casos adicionales por cada 1 000 mujeres que toman THS después de 5 años
THS con estrógeno solo			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*	Coeficiente de riesgo	Casos adicionales por cada 1 000 mujeres que toman THS después de 10 años
THS con estrógeno solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Ensayo WHI en EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Coeficiente de riesgo (intervalo de confianza 95%)	Casos adicionales por cada 1 000 usuarias de THS en un período de 5 años (IC 95%)
ECE estrógeno solo#			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
ECE + MPA (estrógeno y progestágeno) ‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

ECE = Estrógenos conjugados equinos

* Ensayo WHI en mujeres histerectomizadas, que no mostró un aumento de riesgo de cáncer de mama en dichas mujeres.

‡ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio no hubo aumento de riesgo evidente durante los primeros 5 años de tratamiento. Después de 5 años el riesgo era más alto que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas

El riesgo de padecer cáncer endometrial en mujeres no histerectomizadas no usuarias de THS es de aproximadamente 5 de cada 1 000 mujeres.

En mujeres con útero, no está recomendado el uso de THS con estrógenos solos ya que éstos incrementan el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del tratamiento con estrógenos solos y de la dosis, los estudios epidemiológicos muestran que el incremento del riesgo de cáncer endometrial comprende entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados de cada 1 000 mujeres de edad entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógenos solos durante, al menos, 12 días por ciclo puede prevenir este aumento del riesgo. En el estudio Million Women Study se muestra que el uso de THS combinada (secuencial o continua) en un período de cinco años no produce un aumento del riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)).

Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2 000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con

THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2 000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia con el aumento de 1,3 a 3 veces del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal (ver sección 4.4). Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo (intervalo de confianza 95%)	Casos adicionales por cada 1 000 usuarias de THS
Estrógeno solo oral*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinación oral de estrógeno-progestágeno			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Ensayo en mujeres sin útero.

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada estrógeno-progestágeno a partir de los 60 años de edad (ver sección 4.4).

Riesgo de ictus isquémico

La terapia con estrógeno solo y las terapias combinadas de estrógeno + progestágeno, están asociadas con un aumento del riesgo relativo de ictus isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de ictus hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad o de la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de ictus en mujeres en THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo (intervalo de confianza 95%)	Casos adicionales por cada 1 000 usuarias de THS en un período de 5 años
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

* No se diferenció entre el ictus isquémico y el ictus hemorrágico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda no indicaron un riesgo de efectos adversos agudos en relación con sobredosis inadvertidas varias veces superiores a la dosis recomendada. En algunas mujeres puede causar náuseas, cefalea, vómitos y sangrado por deprivación.

Numerosos informes sobre casos de dosis elevadas de estrógenos de anticonceptivos orales ingeridas por niños indican que no se han producido efectos graves. El tratamiento de la sobredosis por estrógenos es sintomático.

Es poco probable que se produzca sobredosis con la aplicación transdérmica. No existe un antídoto específico. El tratamiento de una sobredosis deberá ser sintomático. Se debe lavar el gel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos, código ATC: G03CA03

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o la ovariectomía.

Resultados de ensayos clínicos

Alivio de los síntomas causados por la deficiencia de estrógenos

Los síntomas de la menopausia se vieron reducidos durante las primeras semanas de tratamiento.

Prevención de la osteoporosis

La deficiencia de estrógenos en la menopausia está asociada con el aumento de la resorción ósea y reducción de la masa ósea. El efecto de los estrógenos en la densidad mineral ósea es dosis dependiente. La protección parece efectiva mientras se sigue el tratamiento. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea se pierde en una tasa similar a la de mujeres que no han sido tratadas.

La evidencia del ensayo WHI y de ensayos metaanalizados muestra que el uso actual de THS, sola o en combinación con un progestágeno – administrada a mujeres predominantemente sanas – reduce el riesgo de fracturas de cadera, de vértebra u otras fracturas debidas a la osteoporosis. La HRT también puede prevenir fracturas en mujeres con baja densidad ósea y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para estos casos es limitada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Divigel es un gel a base de alcohol. Cuando se aplica el gel sobre la piel, el alcohol se evapora rápidamente y el estradiol se absorbe a través de la piel hasta la sangre. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos varían poco tras la aplicación de estradiol sobre la piel, ya que se almacena en la piel hasta cierto punto y se va liberando de ésta. Además, el estradiol aplicado por vía transdérmica evita el metabolismo por el primer paso hepático.

Tras la aplicación transdérmica de dosis de Divigel (0,5, 1,0 y 1,5 mg de estradiol), las concentraciones plasmáticas de estrógeno fueron las siguientes:

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

Durante el tratamiento con Divigel, el ratio estradiol-estrógeno permanece entre 0,4 y 0,7, mientras que en terapia oral suele reducirse por debajo de 0,2. La biodisponibilidad de Divigel en comparación con una dosis oral equivalente de estradiol valerato es del 82% en estado estacionario.

El metabolismo y la excreción de estradiol administrado por vía transdérmica son similares a los del estrógeno natural.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El estradiol es una hormona sexual femenina natural de uso clínico establecido. Los ensayos de irritación de la piel en conejo y cobaya mostraron que Divigel raramente causa irritación leve que puede reducirse cambiando diariamente el lugar de aplicación. En ensayos clínicos, la irritación de la piel ha ocurrido muy raramente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbómero 974P
Trolamina
Propilenglicol
Etanol (96%)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase unidosis de aluminio laminado.

28 sobres de 0,5 g

91 sobres de 0,5 g

28 sobres de 1 g

91 sobres de 1 g

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Divigel 0,5 mg Gel transdérmico en sobre EFG. 89.907

Divigel 1 mg Gel transdérmico en sobre EFG. 89.908

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>