

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Divina, 2 mg (biała), 2 mg + 10 mg (niebieska), tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna biała tabletki zawiera:

2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Jedna niebieska tabletki zawiera:

2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) i 10 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Divina, biała tabletki: 82 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Divina, niebieska tabletki: 68 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Divina białe tabletki: białe lub prawie białe, niepowlekane, okrągłe, wypukłe, oznaczone literą „D”, o średnicy 7 mm.

Divina niebieskie tabletki: jasno niebieskie, niepowlekane, okrągłe, płaskie, o ukośnych krawędziach, o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanego z menopauzą naturalną lub wywołaną interwencją chirurgiczną u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Divina jest estrogenowo-progestagenowym cyklicznym, dwufazowym produktem leczniczym składającym się z 21 tabletek. Zgodnie z informacjami zawartymi na opakowaniu kalendarzowym,

stosuje się jedną tabletkę na dobę w cyklach 28-dniowych, włączając 7-dniową przerwę w przyjmowaniu produktu leczniczego na końcu cyklu.

Dawkowanie zaczyna się od białych tabletek zawierających 2 mg estradiolu walerianianu stosując 1 tabletkę na dobę przez pierwsze 11 dni. Przez następne 10 dni produkt leczniczy podaje się po 1 tabletkę niebieskiej na dobę zawierającej 2 mg estradiolu walerianianu i 10 mg medroksyprogesteronu octanu, po czym następuje 7 dni przerwy w przyjmowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia z reguły ma miejsce w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Pacjentki po menopauzie mogą zacząć leczenie od razu. Pacjentki, które w dalszym ciągu miesiączkują, powinny zacząć leczenie w piątym dniu cyklu miesięczkowego.

U kobiet niestosujących HTZ lub w przypadku kobiet przechodzących z innego złożonego produktu leczniczego do HTZ stosowanego w sposób ciągły, leczenie produktem leczniczym Divina można rozpocząć dowolnego, dogodnego dnia.

U kobiet przechodzących z cyklicznego lub ciągłego sekwencyjnego leczenia HTZ, leczenie należy rozpocząć w dniu następnym po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia (trwającego 28 dni).

Jeśli pacjentka zapomniała przyjąć jedną tabletkę, tabletkę tę należy pominąć. Nieprzyjęcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo śródcyklicznego krwawienia i plamienia z dróg rodnych.

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

Sposób podawania:

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Złośliwe nowotwory estrogenozależne w wywiadzie lub podejrzewane, np. rak trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej macicy;
- Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obecna lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Znane zaburzenia związane z trombofilią (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, tak długo jak wyniki testów czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- 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 pacjentki. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowanego leczenia, a leczenie HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają to ryzyko.

Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże ze względu na niewielkie ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u kobiet starszych.

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 do potrzeb danej kobiety. Kobiety należy poinformować, by o wszelkich stwierdzonych zmianach w piersi informowały lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę (patrz poniżej, „Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie narzędzia obrazowania, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, modyfikowanymi zależnie od 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 podczas wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego, pacjentkę należy szczegółowo monitorować. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu w okresie leczenia produktem leczniczym Divina, 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. występowanie raka piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (silne) bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz niżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza;
- Obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny i nabyty).

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

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

- Żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby;
- Znaczące 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 okresów stosowania wyłącznie estrogenów. Zależnie od czasu stosowania leczenia oraz stosowanej dawki estrogenów obserwowane ryzyko raka endometrium wśród pacjentek stosujących wyłącznie estrogeny jest od dwu- do dwunastokrotnie większe w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów (patrz punkt

4.8). Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może utrzymywać się na zwiększonym poziomie przez co najmniej 10 lat.

- Dodanie progestagenów cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu w 28-dniowym cyklu 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 śródcykliczne krwawienia i plamienia z dróg rodnych. Jeżeli krwawienia śródcykliczne i plamienia pojawiają się po pewnym czasie 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.

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 leczniczymi 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, w szczególności zaś złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, wiąże się ze zwiększeniem radiologicznej gęstości obrazów mammograficznych, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo rzadziej niż rak 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 kg/m²), ciąża i (lub) okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus, SLE) oraz nowotwór. Nie ma zgodności 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 produkt leczniczy. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia 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 estrogeny 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 wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany chorobowe

- 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 oceny stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty 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 kortykoidy (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-renalina, 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.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, 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 środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących leczenie zawierające etynyloestradiol, takie jak doustne złożone środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, 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 ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, a także ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru. Patrz punkt 4.5.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów 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 przeciwniekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Będąc 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 lecznicze roślinne oraz inne produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

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

Wpływ HTZ z estrogenami na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny znacząco zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu podczas jednoczesnego podawania, z powodu indukcji glukuronizacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę napadów padaczkowych. Chociaż potencjalne interakcje między hormonalną terapią zastępczą i lamotryginą nie zostały zbadane, przypuszcza się, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów padaczkowych u kobiet przyjmujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu HCV produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, 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 środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, 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 ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, a także ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Divina jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Divina pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie to należy natychmiast przerwać. Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu produktu leczniczego Divina na płód. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczność rozrodczą produktu leczniczego (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

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

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Divina jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w czasie pierwszych miesięcy leczenia. Całkowity procent pacjentek leczonych produktem leczniczym Divina, u których można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych wynosi 15-20%. Działania niepożądane są zwykle łagodne i ustępują w trakcie leczenia. Podczas badań klinicznych, u ponad 10% pacjentek wystąpiły ból głowy i bolesność piersi.

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.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór piersi, łagodny nowotwór błony śluzowej trzonu macicy		Mięśniaki macicy
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Nasilenie obrzęku naczynioruchowego (dziedzicznego lub nabytego)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obrzęki, 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		

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie ¹ , zapalenie żył powierzchownych, plamica ¹	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa (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	Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększona częstość oddawania moczu i (lub) parcia na mocz, nietrzymanie moczu ¹ , zapalenie pęcherza moczowego ¹ , przebarwienie moczu ¹ , krwimocz ¹		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból i (lub) napięcie piersi, nieregularne krwawienia pochwove lub plamienie, upławy, choroby sromu i (lub) pochwy, zaburzenia cyklu menstruacyjnego	Powiększenie piersi, wrażliwość piersi, rozrost błony śluzowej trzonu macicy, choroba macicy ¹	Bolesne miesiączkowanie, zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększona intensywność pocenia	Zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ¹ , astenia ¹ , gorączka ¹ , objawy		

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		grypopodobne ¹ , złe samopoczucie ¹		

1) 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 punkty 4.3 i 4.4.

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

- Zawał mięśnia sercowego.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy.
- Prawdopodobieństwo ośpienia u osób w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).
- Zapalenie trzustki (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 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 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 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 wyjściowych wskaźników 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 1000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1000 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)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie + medroksyprogesteronu octan)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*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 trzonu macicy

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą.

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1000 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 1000 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]).

Rak jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogeny z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

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 1000 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 1000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
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 Departamentu 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. Nie zaobserwowano ciężkich objawów przedawkowania po spożyciu przez małe dzieci dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progestageny. W razie potrzeby leczenie powinno być objawowe.

Duże dawki medroksyprogesteronu octanu są stosowane w leczeniu raka. Nie powodowały one ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, preparaty złożone, kod ATC: G03FB06

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy naturalnej lub w wyniku usunięcia jajników. Estradiolu walerianian działa na swoiste receptory cytoplazmatyczne w tkankach wrażliwych na estrogen.

Medroksyprogesteronu octan (MPA) jest pochodną naturalnego progesteronu, 17-alfa-hydroksy-6-metylprogesteronu. MPA wiąże się ze swoistymi receptorami dla progestagenów i wpływa na endometrium zmieniając jego fazę z proliferacyjnej na wydzielniczą.

Estrogeny sprzyjają wzrostowi błony śluzowej trzonu macicy, dlatego podawane „bez ochrony” zwiększają ryzyko rozrostu i raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodanie medroksyprogesteronu octanu w dużym stopniu zmniejsza powodowane przez estrogeny ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy u kobiet, którym nie usunięto macicy.

Informacje dotyczące badań klinicznych

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie krwawień

- Złagodzenie objawów menopauzy uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Regularne krwawienia z odstawienia występowały u 86% kobiet, trwając średnio 5 dni.
- Krwawienie z odstawienia zwykle zaczynało się 2 – 3 dni po okresie przyjmowania tabletek zawierających 2 mg estradiolu walerianian + 10 mg medroksyprogesteronu octanu. Śródcykliczne krwawienia i (lub) plamienia występowały u około 24% kobiet w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz u około 34% w 10-12 miesiącu leczenia. U około 10% kobiet w pierwszym roku leczenia występował całkowity brak krwawień.

Przeciwdziałanie osteoporozie

- Niedobór estrogenów po menopauzie wiąże się ze zwiększonym metabolizmem kości oraz ze spadkiem 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 osteoporotycznych. HTZ może również

przeciwdziałać złamaniom u kobiet z małą masą kostną i (lub) rozwiniętą osteoporozą, jednak dowody na takie działanie nie są liczne.

- Po roku i po 2 latach leczenia produktem leczniczym Divina zwiększenie BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosiło odpowiednio 4,5 (\pm 2,9) i 6,5 (\pm 3,1). Procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 95,8% po 1 roku i 95,7% po 2 latach.
- Produkt leczniczy Divina wpływał również na BMD biodra. Zwiększenie BMD w obrębie szyjki kości udowej po roku i po 2 latach leczenia produktem leczniczym Divina wyniosło odpowiednio 1,0% (\pm 3,2) i 1,8% (\pm 3,9). Procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD w obrębie szyjki kości udowej wyniósł 58,3% i 60,9%. Odpowiednie wartości dla trójkąta Warda wynosiły 4,7% (\pm 5,9) i 7,0% (\pm 5,1) a procent kobiet, u których nastąpiło zwiększenie lub utrzymanie BMD wyniósł 83,3% i 100%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. W badaniach farmakokinetycznych z produktem leczniczym Divina, maksymalne stężenie (C_{max}) estradiolu w osoczu było osiągnięte po $6,7 \pm 2,9$ godzinach (t_{max}). Po dawce 2 mg (badanie dawki wielokrotnej) C_{max} wynosiło w przybliżeniu 234 ± 99 pmol/l, stężenie średnie ($C_{średnie}$) 180 ± 81 pmol/l, a stężenie minimalne (C_{min}) w przybliżeniu 135 ± 75 pmol/l. Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm odchylenie standardowe [SD].

Estradiol w ciele związany jest z wiążącymi hormony płciowe globuliną i albuminą. Wolny estradiol jest metabolizowany w wątrobie i częściowo przekształcony do mniej aktywnego estrogenu – estronu.

Maksymalne stężenie estronu w osoczu jest osiągane w $5,9 \pm 1,9$ godzin po podaniu (t_{max}). C_{max} estronu wynosiło w przybliżeniu $1\ 660 \pm 871$ pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l, a $C_{średnie}$ $1\ 120 \pm 674$ pmol/l.

Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm SD. Estron podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Większość estrogenów jest wydalana poprzez nerki jako koniugaty (siarczany lub glukuronidy).

Medroksyprogesteronu octan (MPA) jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i szybko ulega dystrybucji z krwioobiegu do tkanek pozanaczyniowych. Po podaniu jednej tabletki złożonego produktu leczniczego Divina maksymalne stężenie MPA następuje po $2,9 \pm 1,8$ godzinach (t_{max}). Po dawce 10 mg C_{max} wynosiło około 720 ± 285 pg/ml, C_{min} około 212 ± 82 pg/ml i $C_{średnie}$ około 311 ± 117 pg/ml. Wszystkie wyniki podane są jako średnia \pm SD. Okres półtrwania wynosi 50 do 60 godzin. Metabolizm MPA jest słabo określony. MPA jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci glukuronidów wraz z moczem i żółcią, głównie z kałem. Brak danych na temat aktywności farmakologicznej metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem estradiolu oraz medroksyprogesteronu octanu wykazano spodziewane działanie estrogenowe i progestagenowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Divina tabletki 2 mg (białe)

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Żelatyna
Talk
Magnezu stearynian

Divina tabletki 2 mg + 10 mg (niebieskie)

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana
Indygotyna (E 132)
Żelatyna
Poliwidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek w blistrze (11 tabletek białych + 10 tabletek niebieskich).
1 lub 3 blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6614

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 kwietnia 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO