ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Дивина (Divina®)

Регистрационный номер: П№013993/01

Торговое название: ДИВИНА

Международное непатентованное название: эстрадиол, медроксипрогестерон.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

Белые таблетки 11 шт.:	в 1 таблетке эстрадиола валерата	2 мг
	вспомогательные вещества q.s.	
Голубые таблетки 10 шт.:	в 1 таблетке эстрадиола валерата	2 мг
	Медроксипрогестерона ацетата	10 мг
	вспомогательные вещества q.s.	

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, магния стеарат, тальк, коллидон К 25, индигокармин (Е 132), вода очищенная.

Описание.
Таблетки белые. Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, на одной стороне нанесен код «D».
Таблетки голубые. Голубые таблетки: круглые, плоские со скошенной кромкой таблетки голубого цвета.

Фармакологические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство (эстроген+прогестаген).

Код АТХ: G03FB.

Фармакодинамика.
Эстрадиол валерат является эфиром естественного эстрогена – эстрадиола. Фармакологические эффекты эстрадиола осуществляются через специфические рецепторы эстрогенов в тканях-мишенях. Связываясь со специфическими рецепторами, эстрогены, среди прочих эффектов, стимулируют рост эндометрия и способствуют развитию вторичных половых признаков.
Медроксипрогестерона ацетат является производным естественного прогестерона – 17-альфа-гидрокси-6-метилпрогестерона. Медроксипрогестерона ацетат связывается с

прогестин-специфическими рецепторами и воздействует на эндометрий, переводя его из пролиферативной в секреторную фазу.
Эстрадиол стимулирует рост эндометрия, одновременно увеличивая риск возникновения гиперплазии эндометрия и рака. Медроксипрогестерона ацетат добавляется к лечению для противодействия этому эффекту.

Фармакокинетика.
После приема внутрь эстрадиола валерат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается гидролизу до эстрадиола с помощью эстераз в печени и стенке тонкого кишечника. Максимум концентрации эстрадиола в плазме достигается через 4–6 часов. Циркулирующий эстрадиол связывается с белками плазмы, в основном с глобулином, связывающим половые гормоны, и альбумином сыворотки крови.
Метаболиты выводятся с мочой в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Незначительная часть дозы экскретируется с фекалиями.
После приема внутрь одной таблетки препарата Дивисек максимальная концентрация медроксипрогестерона ацетата в плазме крови достигается в течение 1–2 часов.
Медроксипрогестерона ацетат связывается с белками плазмы крови более, чем на 90% (в основном с альбумином). При пероральном применении период полувыведения медроксипрогестерона ацетата составляет 24-48 ч. Медроксипрогестерона ацетат подвергается интенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и конъюгации. Медроксипрогестерона ацетат выводится с мочой и желчью.

Показания.
Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) симптомов дефицита эстрогена и прогестерона.

Противопоказания:
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тромбоэмболические нарушения в настоящее время или в анамнезе;
- наличие в настоящее время или в анамнезе желтухи или тяжелых форм заболеваний печени, в том числе наличие опухолей печени в настоящее время или в анамнезе;
- диагностированный или подозреваемый рак молочной железы в анамнезе;
- врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора);
- гормонозависимые опухоли эндометрия и молочной железы или других органов;
- острый гепатит;
- эндометриоз;
- маточные кровотечения неясной этиологии;
- серповидно-клеточная анемия;
- тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей;
- опухоли гипофиза;
- беременность (известная или предполагаемая);
- период лактации.

С осторожностью: рассеянный склероз, волчаночный синдром, эпилепсия, эпилептический синдром, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями,, доброкачественные

новообразования молочной железы, артериальная гипертензия (резистентная к терапии), хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, порфирия, отосклероз с осложнениями во время предшествующей беременности, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, желчно-каменная болезнь, выраженное ожирение (в том числе в анамнезе), мигрень, герпетическая инфекция в анамнезе.

Способ применения и дозы.
По 1 таблетке в сутки (предпочтительнее - вечером) в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, после чего вновь начинают прием. В течение первых 11 дне1 принимают белые таблетки, содержащие только эстроген, затем в течение 10 дней - голубые таблетки, содержащие комбинацию эстрогена с прогестероном. Прием препарата можно начинать в любое время, если нормальный менструальный цикл прекратился или если он нерегулярен, а также на 5 день после начала менструации. Менструальноподобное кровотечение начинается в течение недели, свободной от приема Дивины. В климактерическом периоде могут отмечаться различия в продолжительности менструального цикла. Кровотечение может начаться во время приема голубых таблеток (в этом случае прием должен быть сразу же прекращен, а после остановки кровотечения может быть возобновлен прием белых таблеток).
В случае пропуска приема таблетки ее следует принять не позднее 12 часов и далее принимать препарат по обычной схеме.

Побочное действие.
Со стороны нервной системы: головная боль; изменение настроения, включая тревожное и депрессивное настроение; головокружение; мигрень; расстройства сна.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, диспепсия, рвота, метеоризм, холецистит, желчно-каменная болезнь, диарея или запор.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, редко - тромбоз, ощущение сердцебиения.
Со стороны эндокринной системы: алопеция, гирсутизм, нагрубание молочных желез, увеличение миоматозных узлов.
Аллергические реакции: сыпь, зуд, мультиформная экссудативная эритема, узловая эритема.
Прочие: маточные кровотечения, вагинальный кандидоз, колебания массы тела, периферические отеки, изменение либидо, судороги в мышцах нижних конечностей, нарушения зрения, повышение в плазме крови активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы, волчаночный синдром.

Передозировка.
Симптомы передозировки: тошнота, головная боль и маточные кровотечения. Специфического антидота нет. Лечение – симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.
Эстрогенный эффект Дивины может снижаться при одновременном приеме с гипотензивными препаратами, непрямыми антикоагулянтами, пероральными гипогликемическими средствами; баобитуратами, гидантоином, рифампицином, ампициллином, тет-

рациклином, а также с препаратами-индукторами микросомального окисления (в т.ч. фенитоин, противоэпилептические средства, гризеофульвин).
Эстрогенный эффект Дивины может увеличиваться при одновременном приеме с препаратами, угнетающими микросомальное окисление (кетоконазол, циклоспорин).

Особые указания.
Перед началом или повторным назначением ЗГТ необходимо собрать полный личный и семейный анамнез, а также провести тщательное общее и гинекологическое обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата. Перед началом лечения необходимо исключить наличие беременности. Если беременность наступила во время лечения, препарат должен быть немедленно отменен. Дивина не может использоваться для контрацепции.
В процессе лечения также рекомендуется проводить дополнительные обследования. Частота обследований и применяемые методики определяются для каждой конкретной пациентки индивидуально. Обследование молочных желез и маммография проводятся в соответствии с принятыми нормами.
Прорывные вагинальные кровотечения и не резко выраженные менструальноподобные кровотечения могут отмечаться в первые месяцы лечения. Если, несмотря на корректировку дозы, подобные кровотечения не прекращаются, прием препарата должен быть отменен до установления причины кровотечения. Если кровотечение рецидивирует после периода аменореи или продолжается после отмены лечения, следует установить его этиологию. Это может потребовать биопсии эндометрия.
Особенно тщательно нужно взвесить пользу от лечения и возможный риск от него, если присутствуют, возникали когда-либо прежде и/или имели место во время беременности или предшествовали курсам гормональной терапии состояния, описанные в разделе «С осторожностью». В этих случаях пациентка должна находиться под пристальным наблюдением.
Под особым контролем должны находиться пациенты с сердечной недостаточностью и нарушением функции, т.к. эстрогены могут вызывать задержку жидкости. Пациентки в терминальной стадии заболеваний почек нуждаются в особо внимательном наблюдении, поскольку следует ожидать повышения уровня действующих веществ Дивины в крови.
У некоторых пациенток, получающих эстроген/прогестагенную терапию, могут возникать изменения толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом следует внимательно следить за уровнем глюкозы в крови в первые месяцы ЗГТ.
Данные эпидемиологических исследований дают основания предполагать, что заместительная гормональная терапия связана с относительно высоким риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболии легочных сосудов. Факторами риска для развития тромбоэмболических заболеваний являются: их наличие в персональном и семейном анамнезе, выраженное ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2) и системная красная волчанка. Единого мнения касательно возможной роли варикозного расширения вен нет.
Назначение ЗГТ пациенткам с рецидивирующим или с установленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, получающим антикоагулянтную терапию, требует тщательной оценки соотношения риска и пользы от ЗГТ. Для исключения предрасположенности к возникновению тромбозов следует тщательно изучить анамнез на наличие рецидивирующих тромбозов или рецидивирующих спонтанных абортов. До

постановки вышеуказанного диагноза или начала антикоагулянтной терапии, назначение ЗГТ следует считать противопоказанным.
Риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей может временно увеличиваться при длительной иммобилизации, обширных травмах или «больших» хирургических операциях. У всех послеоперационных больных повышенное внимание должно быть уделено профилактическим мероприятиям, направленным на предотвращение тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств. В случаях, когда длительная иммобилизация необходима после хирургических операций, в частности после операций на органах брюшной полости и операциях на нижних конечностях, следует рассмотреть возможность временного прекращения ЗГТ за 4-6 недель до операции. Решение о возобновлении ЗГТ принимается индивидуально для каждого конкретного случая.
Если тромбозы развиваются после начала ЗГТ, Дивину следует отменить. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении следующих симптомов: боль и отечность нижних конечностей, внезапно возникшие боли в грудной клетке, одышка.
Данные эпидемиологических исследований показали некоторое увеличение вероятности развития рака молочной железы у женщин получавших ранее или получающих в настоящее время ЗГТ. Выявление рака молочной железы может быть связано с ранней диагностикой, биологическими эффектами ЗГТ или комбинацией обоих факторов. Вероятность диагностирования рака молочной железы увеличивается вместе с длительностью лечения и возвращается к норме через пять лет после прекращения ЗГТ.
У женщин в постменопаузальном периоде, получающих эстрогены, увеличивается риск возникновения подтвержденной желчно-каменной болезни.
При приеме ЗГТ также увеличивается риск развития СКВ.
Использование эстрогенов может влиять на результаты определенных лабораторных показателей (активность печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы).
Эстрогенная терапия может приводить к увеличению уровня триглицеридов плазмы крови, что в некоторых случаях способствует развитию панкреатита и других осложнений у пациенток с врожденными дефектами метаболизма липопротеинов.
Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами.
Не влияет.

Форма выпуска.
21 таблетка в блистере (11 белых и 10 голубых). По 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по медицинскому применению).

Условия хранения.
При температуре от 15 до 25°С в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Срок годности.
5 лет
Не использовать после срока, указанного на упаковке!

Отпуск из аптек: По рецепту.

Производитель: Орион Корпорейшн ОРИОН ФАРМА
20360, Турку, Финляндия.
Представительство в Москве
119002, Москва, Троилинский пер., д.3.
тел.: (095) 363-50-73
тел./факс: (095) 363-50-74

Директор ИДКЭЛС,
профессор _____ Чельцов В.В.

Орион Корпорейшн
Менеджер по регистрации лекарственных средств
Васильева Е.В.