МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015526/01- 060614
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № П N015526/01

Дата регистрации «14» января 2009 г.

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дивигель

наименование лекарственного препарата

гель для наружного применения 0,1 %

лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн, Финляндия

наименованиепроизводителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения«____» 060614 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакодинамика. Активный ингредиент, синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу (образующемуся в организме женщин, начиная с первой менструации, вплоть до менопаузы), вырабатываемому яичниками. В клетках органов, на которые направлено действие гормонов,	***Фармакодинамика*** Активное вещество препарата Дивигель, синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу, вырабатываемому в организме женщин яичниками, начиная с первой менструации и вплоть до менопаузы. Эстрогены образуют комплекс со

эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах - в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе), комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными протеинами, индуцирующими синтез и-РНК, протеинов и высвобождение цитокинов и факторов роста. Оказывает феминизирующее влияние на организм. Стимулирует развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствует своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывает гиперплазию эндометрия, подавляет лактацию, угнетает резорбцию	специфическими рецепторами, обнаруженными в клетках различных органов-мишеней - в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе. Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез и-РНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста. Оказывает феминизирующее влияние на организм. Стимулирует развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствует своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывает гиперплазию эндометрия, подавляет лактацию, угнетает резорбцию костной ткани, стимулирует синтез

костной ткани, стимулирует синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гомоны), фибриногена. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III. Повышает концентрации в крови тироксина, железа, меди и др. Оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина (уровень триглицеридов возрастает). Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулирует переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывает компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствует деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.	ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин; транскортин; трансферрин; глобулин, связывающий половые гомоны), фибриногена. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III. Повышает концентрации в крови тироксина, железа, меди и др. Оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина, повышает концентрацию триглицеридов. Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулирует переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывает компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствует деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы. После менопаузы в организме

После менопаузы в организме образуется только незначительное количество эстрадиола (из эстрона, находящегося в печени и в жировой ткани). Снижение содержания вырабатываемого в яичниках эстрадиола сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы.	После менопаузы в организме образуется только незначительное количество эстрадиола (из эстрона, находящегося в печени и в жировой ткани). Снижение содержания вырабатываемого в яичниках эстрадиола сопровождается у многих женщин вазомоторной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией слизистой оболочки органов мочеполовой системы.
Вследствие дефицита эстрогенов развивается остеопороз (главным образом позвоночника). После приема внутрь большее количество эстрадиола прежде, чем попасть в кровоток, метаболизируется в просвете (микрофлорой) и стенке кишечника, а также в печени (что приводит к нефизиологически высоким концентрациям эстрона в плазме, а при длительной терапии - к кумуляции эстрона и эстрона сульфата). Последствия накопления этих метаболитов в организме в течение длительного времени еще не выяснены. Известно, что пероральное	Вследствие дефицита эстрогенов развивается остеопороз (главным образом позвоночника). После приема внутрь большее количество эстрадиола прежде, чем попасть в кровоток, метаболизируется в просвете (микрофлорой) и стенке кишечника, а также в печени (что приводит к нефизиологически высоким концентрациям эстрона в плазме, а при длительной терапии - к кумуляции эстрона и эстрона сульфата). Последствия накопления этих метаболитов в организме в течение длительного времени еще не выяснены. Известно, что пероральное

применение эстрогенов вызывает повышение синтеза белков (в т.ч. ренина), что приводит к повышению АД. Дивигель представляет собой гель для наружного применения на спиртосодержащей основе. При нанесении на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу, попадая в кровеносную систему. Нанесение Дивигеля на площадь 200-400 $см^2$ (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако, если Дивигель наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается. В некоторой степени эстрадиол задерживается в подкожных тканях, откуда происходит постепенное высвобождение его в кровяное русло. Трансдермальное нанесение позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрогена в плазме крови при применении Дивигеля незначительны.	применение эстрогенов вызывает повышение синтеза белков (в т.ч. ренина), что приводит к повышению артериального давления (АД).

Фармакокинетика. *Метаболизм* подобен метаболизму естественных эстрогенов. В крови почти полностью связывается с белком-переносчиком. Подвергается эффекту «первого прохождения» через печень, где метаболизируется до менее активных продуктов - эстрона и эстриола. Выделяется желчью в просвет тонкого кишечника и повторно абсорбируется. Окончательно теряет активность в результате окисления в печени. Выделяется, в основном, почками в виде сульфатов и глюкуронидов, в моче также обнаруживаются небольшие количества эстрадиола, эстрона и эстриола. Во время лечения Дивигелем соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне 0,4 - 0,7. Биодоступность Дивигеля составляет 82 %. Трансдермальное нанесение Дивигеля в дозе 1,0 мг эстрадиола (1,0 г Дивигеля соответственно) создает максимальную концентрацию C_{max} в плазме крови приблизительно 157 пикомоль/л. Соответствующая	***Фармакокинетика*** Препарат Дивигель представляет собой гель для наружного применения на спиртосодержащей основе. При нанесении на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу, попадая в кровеносную систему. Нанесение препарата Дивигель на площадь 200-400 $см^2$ (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако, если препарат Дивигель наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается. В некоторой степени эстрадиол задерживается в подкожных тканях, откуда происходит постепенное высвобождение его в кровяное русло. Трансдермальное нанесение позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрадиола в плазме крови при применении препарата Дивигель незначительны. Трансдермальное введение 0.5, 1.0 и 1.5 мг эстрадиола (0.5, 1.0 и 1.5 г

средняя концентрация $C_{ср}$ за дозирующий интервал составляет 112 пикомоль/л. Соответствующая средняя свободная концентрация C_{min}в плазме крови составляет 82 пикомоль/л. Не кумулирует.	препарата Дивигель) сопровождается достижением средней максимальной концентрации C_{max} в плазме крови 143, 247 и 582 пкмоль/л, соответственно. Средние концентрации $C_{average}$ на протяжении интервала между дозами составляют 75, 124 и 210 пкмоль/л, соответственно. Средние минимальные концентрации C_{min} составляют 92, 101 и 152 пкмоль/л, соответственно. На фоне применения препарата Дивигель соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне от 0.4 до 0.7, тогда как при применении пероральных эстрогенов оно обычноснижается до < 0,2. Биодоступность эстрадиола при применении препарата Дивигель составляет 82 %. Метаболизм и выведение эстрадиола при трансдермальном введении подобен метаболизму натуральных эстрогенов. Не кумулирует.
Противопоказания: – Повышенная чувствительность к эстрадиолу и/или любому другому ингредиенту препарата.	**Противопоказания** – Повышенная чувствительность к эстрадиолу и/или любому из вспомогательных веществ препарата.

– Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе). – Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли яичников, матки, эндометрия. – Доброкачественные новообразования половых органов и молочных желез (рак шейки и тела матки, миома матки, рак вульвы, рак яичников) у женщин до 60 лет. – Вагинальные кровотечения неясной этиологии и склонность к маточным кровотечениям. – Гиперплазия эндометрия. – Опухоли гипофиза. – Диффузные заболевания соединительной ткани. – Воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит). – Гиперэстрогенная стадия климактерического периода. – Спонтанные тромбоэмболические заболевания вен, в том числе в анамнезе. – Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, в том числе в	– Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе). – Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли половых органов (в том числе, рак эндометрия). – Кровотечения из влагалища неясной этиологии. – Не леченная гиперплазия эндометрия. – Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S). – Венозные тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии). – Активные или недавно перенесенные артериальные тромбоэмболические заболевания (в том числе, стенокардия, инфаркт миокарда).

анамнезе. – Тромбофлебит и острый тромбофлебит, в том числе в анамнезе. – Врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора). – Опухоли печени (гемангиома, рак печени). – Нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт). – Сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия. – Серповидноклеточная анемия. – Нарушения жирового обмена. – Холестатическая желтуха или сильный холестатический зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема стероидных препаратов). – Отосклероз (в том числе его обострение во время беременности). **С осторожностью** следует назначать Дивигель при таких заболеваниях, как: бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, артериальная	– Врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора). – Доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. – Холестатическая желтуха или выраженный холестатический зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема половых препаратов). - Острое заболевание печени или наличие заболевания печени в анамнезе, если результаты функциональных проб печени не вернулись к норме. - Порфирия. **С осторожностью** следует применять препарат Дивигель при таких заболеваниях, как: миома матки, эндометриоз, наличие факторов риска тромбоэмболических расстройств, наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (рак молочной железы у родственников первой линии родства), артериальная

гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, печеночная и/или почечная недостаточность, отечный синдром, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, порфирия. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен. Дивигель не следует наносить на молочные железы, лицо, область гениталий, а также на раздраженные участки кожи.	гипертензия, заболевания печени (в том числе, аденома печени) при нормальных показателях функциональных проб печени, сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии, холелитиаз, мигрень или сильная головная боль, системная красная волчанка, гиперплазия эндометрия в анамнезе, эпилепсия, бронхиальная астма, отосклероз, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), серповидно-клеточная анемия, хлоазма в анамнезе, гипертриглицеридемия в анамнезе, наследственный ангионевротический отек. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.
	Применение при беременности и в период грудного вскармливания Препарат Дивигель не показан к применению во время беременности. Если во время лечения препаратом Дивигель наступает беременность, лечение следует немедленно прекратить. Результаты большинства

	эпидемиологических исследований, проведенных к настоящему времени и касающихся случайного воздействия эстрогенов на плод, не указывают на наличие тератогенного или фетотоксического эффекта. Препарат Дивигель не показан к применению во время грудного вскармливания.

Способ применения и дозы. Дивигель - гель для трансдермального применения. Дивигель может использоваться для длительной и циклической терапии. Обычная стартовая доза составляет 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля соответственно) в сутки, но выбор начальной дозы может основываться на выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2-3 циклов индивидуально от 0,5 г до 1,5 г в день, что соответствует от 0,5 до 1,5 мг эстрадиола в сутки. Пациенткам с «интактной» (неоперированной) маткой во время лечения Дивигелем рекомендуется назначать гестаген (например - медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, норэтистерона ацетат или дигидрогестрон) в течение 10-12 дней в каждый цикл. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует обязательно установить причину их возникновения.	**Способ применения и дозы** Препарат Дивигель - гель для трансдермального применения. Препарат Дивигель может применяться для длительной и циклической терапии. Обычная стартовая доза составляет 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля соответственно) в сутки, но выбор начальной дозы может основываться на выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2-3 циклов индивидуально от 0,5 г до 1,5 г в день, что соответствует от 0,5 до 1,5 мг эстрадиола в сутки. В начале и при продолжении лечения симптомов постменопаузы следует применять наименьшую эффективную дозу в течение наименее продолжительного периода. Применение препарата Дивигель без добавления гестагена возможно только у пациенток с удаленной маткой. Пациенткам с «интактной» (неоперированной) маткой во время лечения препаратом Дивигель рекомендуется назначать гестаген –

У пациенток в постменопаузальном периоде продолжительность цикла может быть увеличена до 3 месяцев. Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий, либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1-2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет (2-3 мин). Место нанесения геля нельзя ополаскивать в течение 1 часа. Следует избегать случайного попадания Дивигеля в глаза. Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля. Если пациентка забыла нанести гель, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента нанесения препарата по расписанию. Если прошло более 12 часов, то нанесение Дивигеля стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата	не менее 12-14 дней подряд в течение месяца или 28-дневного цикла. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует обязательно установить причину их возникновения. У женщин, перенесших гистерэктомию, добавление гестагена при отсутствии в анамнезе эндометриоза не рекомендуется. У женщин, не применявших ранее препараты для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), и у женщин, переходящих на препарат Дивигель с комбинированного препарата для ЗГТ с непрерывным режимом приема, лечение препаратом Дивигель можно начинать в любой удобный для пациентки день. У женщин, переходящих на препарат Дивигель с непрерывной последовательной схемы ЗГТ, лечение следует начинать после завершения предыдущей схемы. Если пациентка забыла нанести гель,

(пропущенные дозы) могут возникнуть менструальноподобные маточные кровотечения «прорыва».	следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента нанесения препарата. Если прошло более 12 часов, то нанесение препарата Дивигель стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата (пропущенные дозы) могут возникнуть«прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. *Способ применения* Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую сухую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий, либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Препарат Дивигель не следует наносить на молочные железы, лицо, область половых органов, а также на раздраженные участки кожи. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1-2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет (2-3 мин). Место нанесения геля нельзя

	ополаскивать в течение 1 часа. Следует избегать случайного попадания препарата Дивигель в глаза. Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля. *Дополнительная информация для особых групп пациенток* Опыт применения препарата Дивигель у женщин старше 65 лет ограничен. Показания к применению препарата Дивигель у детей отсутствуют.
Побочное действие. *Со стороны центральной и периферической нервной системы:* головная боль, мигрень, головокружения, депрессия, хорея; *со стороны сердечно-сосудистой системы:* повышение артериального давления, тромбофлебит; *со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, желудочные колики, метеоризм, боль в эпигастральной области; *аллергические реакции в месте нанесения:* сыпь, раздражение кожи, гиперемия кожи в месте нанесения геля, контактный дерматит; *со стороны репродуктивной*	**Побочное действие** На протяжении первых нескольких месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения и болезненность или увеличение молочных желез. Как правило, эти эффекты имеют преходящий характер и обычно исчезают на фоне продолжающегося лечения. Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы, в частности, в трех клинических исследованиях III фазы. Ниже перечислены нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в клинических исследованиях (только

системы: беспорядочные вагинальные кровотечения (метроррагия) или скудные кровянистые выделения, увеличение размеров лейомиомы матки, гиперплазия эндометрия (при назначении без комбинации с прогестероном), карцинома эндометрия (у женщин с интактной маткой после менопаузы), склероз яичников при длительном применении, изменение либидо; *со стороны эндокринной системы:* нагрубание (напряжение и/или увеличение) молочных желез, увеличение массы тела, снижение толерантности к углеводам; *нарушение функций печени и желчевыводящей системы:* холестатическая желтуха, холелитиаз, приступы порфирии; *со стороны водно-солевого обмена:* задержка Na+, Ca2+ и воды (отеки) при длительном применении; *Прочие:* нарушение зрения (изменение кривизны роговицы), хлоазма, меланодермия, вагинальный кандидоз.	те случаи, которые имели возможную связь с трансдермальным применением эстрадиола в дозе 50 мкг или 100 мкг в сутки), а также нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся в пост-маркетинговый период. В целом можно ожидать, что нежелательные лекарственные реакции могут иметь место у 76% пациентов. В клинических исследованиях местные реакции и боль в молочных железах встречались более чем у 10% пациенток. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: Частые: ≥ 1/100, < 1/10 Нечастые: ≥ 1/1000, <1/100 Редкие: ≥1/10 000, <1/1000 Частота неизвестна (отмечены в пост-маркетинговый период). *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* *нечастые* - доброкачественные новообразования молочной железы, доброкачественные новообразования

	эндометрия; *частота неизвестна* - миома матки. *Нарушения со стороны иммунной системы: нечастые* - реакции гиперчувствительности; *частота неизвестна* - обострение наследственного ангионевротического отека. *Нарушения питания и обмена веществ: частые* - отеки, прибавка массы тела, снижение массы тела; нечасто - повышение аппетита, гиперхолестеринемия[1]. *Нарушения психики: частые* - депрессия, нервозность, сонливость; *нечастые* - тревога, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, изменения либидо и настроения, эйфория[1], возбуждение[1]. *Нарушения со стороны нервной системы: частые* - головная боль, головокружение; *нечастые* - мигрень, парестезии, тремор[1]. *Нарушения со стороны органа зрения: нечастые* - нарушения зрения[1], синдром сухого глаза[1]; *редкие* - непереносимость контактных линз.

	Нарушения со стороны сердца: нечастые – ощущение сердцебиения. *Нарушения со стороны сосудов: частые* – «приливы»; *нечасто* – повышение АД[1], поверхностный флебит[1], пурпура[1]; *редкие* - венозная тромбоэмболия (в т.ч. тромбоз глубоких вен нижних конечностей и малого таза и тромбоэмболия легочной артерии); *частота неизвестна* - церебральные ишемические расстройства. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечастые* - одышка[1], ринит[1]. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частые* - тошнота, рвота, спазмы желудка, метеоризм; *нечастые* - запор, диспепсия[1], диарея[1], нарушения со стороны прямой кишки[1]; *частота неизвестна* - боль в животе, вздутие живота. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редкие* - нарушения функции печени, холестаз; *частота неизвестна* - холестатическая желтуха.

	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые - акне, алопеция, сухость кожи, патология ногтей[1], кожные узелки[1], гирсутизм[1] *редкие* – сыпь; *частота неизвестна* - контактный дерматит, экзема. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечастые* - патология суставов, мышечные спазмы. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые*– учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания, недержание мочи[1], цистит[1], изменение цвета мочи[1], гематурия. *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: частые* – ациклические кровотечения из влагалища или «мажущие» кровянистые выделения, выделения из влагалища, вульвовагиниты, менструальные нарушения, боль или болезненность молочных желез; *нечастые* - увеличение молочных желез, болезненность при пальпации молочных желез, гиперплазия

	эндометрия, маточные нарушения[1]; *редкие* - дисменорея, состояние напоминающее предменструальный синдром. *Общие расстройства и нарушения в месте введения: частые* - раздражение кожи, зуд в месте нанесения препарата, боль, повышенная потливость; *нечастые* - утомляемость, астения[1], лихорадка[1], гриппоподобный синдром[1], недомогание[1]. Лабораторные и инструментальные данные: *нечастые* - отклонения от нормы результатов лабораторных анализов[1]. 1) Наблюдались в клинических исследованиях в единичных случаях. Учитывая малый размер популяции (n=611), на основании этих результатов невозможно определить, были ли эти явления нечастыми или редкими. На фоне лечения эстрогенами/гестагенами наблюдались и другие нежелательные реакции: - Доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, в частности, рак эндометрия. - Инфаркт миокарда и инсульт. - Нарушения со стороны кожи и

	подкожной клетчатки: хлоазма, многоформная эритема, узловая эритема, тромбоцитопеническая пурпура. - Отмечается повышение риска развития деменции при начале ЗГТ в возрасте старше 65 лет. У женщин, применяющих комбинированные эстроген-гестагенные препараты свыше 5 лет, отмечается возрастание риска диагностирования рака молочной железы в 2 раза. В связи с содержанием в составе пропиленгликоля препарат Дивигель может вызывать раздражение кожи.
Передозировка. Симптомы: боли в молочных железах, вздутие живота или тазовой области, тревожность, раздражительность, тошнота, рвота, в некоторых случаях - метроррагия. Лечение - симптоматическое. Симптомы исчезают при снижении дозы или при отмене препарата.	**Передозировка** Симптомы: боли в молочных железах, чувство тревоги, раздражительность, тошнота, рвота, в некоторых случаях - метроррагия. При трансдермальном применении передозировка маловероятна. Лечение - симптоматическое. Гель должен быть смыт с кожи. Симптомы исчезают при снижении дозы или при отмене препарата.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Эстрадиол: - повышает эффективность гиполипидемических средств; - ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов; - снижает толерантность к глюкозе (корректировка дозы гипогликемических препаратов). Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, некоторыми противоэпилептическими средствами (карбамапзепин, фенитоин), индукторами микросомальных ферментов печени; растительными препаратами, содержащими траву зверобоя продырявленного (трава Святого Джона). Концентрация эстрадиола в крови также снижается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков	Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, некоторыми противоэпилептическими средствами (карбамазепин, фенитоин), индукторами микросомальных ферментов печени; растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный. Концентрация эстрадиола в крови также снижается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков и противовирусных препаратов (ампициллин, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз). Ритонавир и нелфинавир, известные также как сильные ингибиторы, при совместном применении с половыми гормонами, напротив, проявляют индуцирующие свойства. Действие эстрадиола усиливается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов гормонов щитовидной железы. При трансдермальном введении

(ампициллин, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз). Связано с изменениями микрофлоры кишечника. Действие эстрадиола повышается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов щитовидной железы.	удается избежать эффекта «первичного» прохождения через печень, таким образом, эффект от препаратов для ЗГТ при трансдермальном нанесении эстрогенов, возможно, в меньшей степени, чем при пероральном применении, зависит от действия индукторов микросомальных ферментов печени. В клинической практике усиленный метаболизм эстрогенов может вести к ослаблению эффекта и изменениям характера маточных кровотечений. Эстрадиол: - повышает эффективность гиполипидемических средств; - ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.
Особые указания. Перед началом или повторным назначением заместительной гормональной терапии необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Следует провести медицинское обследование с целью	**Особые указания** При лечении симптомов постменопаузы ЗГТ следует начинать только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Следует по меньшей мере один раз в год проводить

выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата (включая органы малого таза и грудные железы). В процессе лечения рекомендуется проводить периодические обследования, частота и набор методов, входящих в него, определяются для каждого конкретного случая индивидуально. Исследования, включая маммографию, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптируются к индивидуальным клиническим потребностям каждого отдельного случая. Во время приема пациенткой заместительной гормональной терапии должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии. **Состояния, которые требуют наблюдения** Если любое из нижеперечисленных условий присутствуют, встречались ранее и/или обострялись во время беременности или предшествующей гормональной терапии, пациент	детальную оценку рисков и пользы и назначать ЗГТ лишь в том случае, если польза превышает риск. Данные относительно рисков, связанных с проведением ЗГТ для лечения ранней менопаузы, ограничены. Однако, учитывая низкий абсолютный риск ЗГТ у женщин молодого возраста, соотношение пользы и рисков у таких женщин, возможно, более благоприятно, чем у женщин старшего возраста. Перед началом или повторным назначением ЗГТ необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Следует провести медицинское обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата (включая обследование органов малого таза и молочных желез). В процессе лечения рекомендуется проводить периодические обследования, частота и методы, входящие в него, определяются для каждого конкретного случая индивидуально.

должен находиться под постоянным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти условия могут, в редких случаях, рецидивировать или обостряться во время лечения Дивигелем, в частности: лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз; тромбоэмболические заболевания в анамнезе или факторы риска для них; факторы риска эстрогензависимых опухолей (1-я степень наследственности рака молочной железы); артериальная гипертензия; нарушения функции печени (аденома); сахарный диабет с поражениями сосудов или без них; холелитиаз; мигрень и/или (сильная) головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Причины немедленного прекращения терапии** Терапия должна быть прекращена в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или ухудшение функций печени; выраженное повышение	Исследования, включая маммографию, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптируются к индивидуальным клиническим потребностям каждого отдельного случая. Во время приема пациенткой препаратов для ЗГТ должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии. ***Состояния, которые требуют наблюдения*** Если любое из нижеперечисленных состояний присутствуют, встречались ранее и/или обострялись во время беременности или предшествующей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти состояния могут, в редких случаях, рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Дивигель, в частности: миома матки или эндометриоз; факторы риска развития тромбоэмболических заболеваний; факторы риска эстрогензависимых опухолей (наличие родственников первой

артериального давления; новые приступы мигренеподобной головной боли; беременность. *Гиперплазия эндометрия.* Риск возникновения гиперплазии эндометрия и карциномы повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. Для снижения степени риска необходимо комбинировать терапию эстрогенами у женщин с неудаленной маткой с прогестеронами как минимум 12 дней в течение цикла лечения. В случае наблюдения кровотечений «прорыва» и/или скудных кровянистых выделений после нескольких месяцев приема Дивигеля, должны быть проведены исследования по выявлению причин их возникновения. Исследования могут включать биопсию эндометрия (для исключения малигнизации эндометрия). Женщинам с удаленной маткой по причине эндометриоза (особенно в случаях остаточного эндометриоза) рекомендуется добавление прогестерона к эстрогензависимой	линии родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; заболевания печени (например, аденома печени); сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии; холелитиаз; мигрень и/или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз, наследственный ангионевротический отек. ***Причины немедленного прекращения терапии*** Терапия должна быть прекращена в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или ухудшение функции печени; выраженное повышение артериального давления; вновь возникшие приступы мигренеподобной головной боли; беременность. ***Гиперплазия и рак эндометрия*** Риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. По имеющимся данным, риск развития рака

терапии, вследствие премалигнантной или малигнантной трансформации очагов эндометриоза при эстрогенной стимуляции. *Рак молочной железы*. Риск развития рака молочной железы увеличивается при длительном применении заместительной гормональной терапии. По данным эпидемиологических исследований, среди женщин в возрасте от 50 до 70 лет в 45 случаях из 1000 диагностируется рак молочной железы. Подсчитано, что среди женщин, принимающих или недавно принимавших заместительную гормональную терапию, суммарное количество дополнительных случаев рака молочной железы в соответствующий период будет 1-3 (среднее значение = 2) дополнительных случая на 1000 для принимающих ЗГТ в течение 5 лет, 3-9 (среднее значение = 6) случая на 1000 для принимающих ЗГТ в течение 10 лет и 5-20 случаев (среднее значение = 12) на 1000 женщин, принимающих ЗГТ в течение 15 лет.	эндометрия у женщин, применяющих только эстрогены, возрастает в 2-12 раз в сравнении с женщинами, не применяющими эстрогены, в зависимости от длительности лечения и дозы эстрогенов. После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться на протяжении как минимум 10 лет. Для снижения степени риска необходимо комбинировать терапию эстрогенами у женщин с неудаленной маткой с гестагенами как минимум 12 дней в течение цикла лечения или принимать комбинированные эстроген-гестагенные препараты непрерывно. В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения появляются после некоторого периода лечения или продолжаются после отмены лечения, необходимо провести обследование для выявления причин их возникновения, включая биопсию эндометрия (для

Этот повышенный риск обнаружен в основном у женщин худощавого или нормального телосложения. У женщин полного телосложения (высокая предрасположенность к раку молочной железы) заместительная гормональная терапия не повышает дополнительно риск развития рака молочной железы. Дополнительный риск развития рака молочных желез повышается с длительностью приема заместительной гормональной терапии и возвращается к исходному приблизительно в течение 5 лет после прекращения лечения. Комбинированная эстроген-прогестагеновая заместительная гормональная терапия оказывает сходный или более высокий риск по сравнению с эстрогенной терапией. *Тромбофлебит.* У женщин, получавших заместительную гормональную терапию, наблюдается более высокий риск развития тромбоэмболических заболеваний вен (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и легочных вен), по сравнению с женщинами, не	исключения злокачественного новообразования эндометрия). Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, может приводить к предраковой или злокачественной трансформации остаточных очагов эндометриоза. Таким образом, у женщин, перенесших гистерэктомию в связи с эндометриозом, следует предусмотреть добавление гестагенов к заместительной терапии эстрогенами с целью профилактики рака эндометрия, если известно, что у них имеются резидуальные очаги эндометриоза. ***Рак молочной железы*** Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты и, возможно, также препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ*

получавшими ЗГТ, в 2-3 раза. Вероятность более высока в первый год заместительной гормональной терапии, чем в последующие годы. Основные факторы риска: индивидуальный или семейный анамнез, выраженное ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), системная красная волчанка. Пациентам, имеющим в анамнезе тромбоэмболии или недавние спонтанные выкидыши, необходимо провести дополнительные исследования с целью исключения предрасположенности к тромбофлебиту. Применение заместительной гормональной терапии в этом случае должно быть начато после полной оценки факторов тромбофлебита и начала антикоагулянтной терапии. Риск повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Прием заместительной гормональной терапии должен быть прекращен за 4-6 недель до планируемых хирургических операций на органах	В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (исследование «Инициативы здоровья женщин», WHI) и в эпидемиологических исследованиях получены совпадающие данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ; повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 года лечения. *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген* В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию и применяющих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген. В наблюдательных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска диагностирования рака молочной железы, который существенно ниже, чем у женщин, применяющих комбинации эстрогенов и гестагена. Дополнительный риск начинает проявляться после нескольких лет

брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности. При развитии тромбоэмболических симптомов (внезапные боли в грудной клетке, диспноэ) необходимо сразу обратиться к лечащему врачу, заместительная гормональная терапия может быть отменена. *Нарушение функции почек.* Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациенты с периодической почечной недостаточностью должны находиться под постоянным контролем врача вследствие повышения уровня эстрадиола и его метаболитов в крови. *Сахарный диабет.* Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Больным сахарным диабетом в первые месяцы заместительной гормональной терапии показан постоянный контроль уровня глюкозы в крови.	лечения, но возвращается к исходному уровню в течение нескольких (не более пяти) лет после прекращения лечения. ЗГТ, в частности, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, приводит к повышению плотности маммографических изображений, что может препятствовать рентгенологическому выявлению рака молочной железы. ***Рак яичников*** Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы. Длительное (не менее 5-10 лет) применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, ассоциируется с некоторым увеличением риска развития рака яичников. В некоторых исследованиях, отмечается, что длительное применение комбинированных препаратов для ЗГТ может обусловливать аналогичный или еще менее существенный дополнительный риск. ***Тромбоэмболии*** У женщин, получавших ЗГТ,

Желчнокаменная болезнь. Прием эстрогенов повышает риск возникновения хирургически подтвержденной желчнокаменной болезни. *Гипертриглицеридемия.* Редкие случаи резкого повышения уровня триглицеридов в крови на фоне приема эстрогенов могут привести к развитию панкреатита. *Заболевания щитовидной железы.* Эстрогены повышают уровень тиреоид-связывающего глобулина, увеличивая уровень циркулирующей суммы гормонов щитовидной железы. Следует избегать попадания геля на молочные железы и слизистые оболочки вульвы и влагалища.	наблюдается более высокий риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ, в 1,3-3 раза. Вероятность более высока в первый год ЗГТ, чем в последующие годы. Основные факторы риска: индивидуальный или семейный анамнез, применение эстрогенов, серьезные операции, длительная иммобилизация, выраженное ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), системная красная волчанка, пожилой возраст, беременность и послеродовый период, злокачественные новообразования. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Риск ВТЭ повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Прием препаратов для ЗГТ должен быть прекращен за 4-6 недель до

	планируемых хирургических операций на органах брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности. Женщинам, не имеющим ВТЭ в анамнезе, но имеющим родственников первой линии родства, перенесших тромбозы в молодом возрасте, скрининг можно предложить после подробного обсуждения его ограничений (при скрининге выявляются лишь некоторые тромбофилические расстройства). Если выявляется тромбофилическое расстройство, проявлявшееся тромбозами у членов семьи, а также при наличии «тяжелых» дефектов (таких как дефицит антитромбина, протеина S или протеина С, или комбинации дефектов), проведение ЗГТ противопоказано. У женщин, уже получающих постоянное лечение антикоагулянтами, требуется тщательная оценка соотношения

	пользы и риска ЗГТ. Если после начала лечения развивается ВТЭ, препарат следует отменить. Пациенткам следует указать на необходимость немедленно связаться с врачом при появлении потенциальных симптомов тромбоэмболии (болезненность и/или отечность нижней конечности, внезапные боли в грудной клетке, одышка). ***Ишемическая болезнь сердца*** В рандомизированных контролируемых исследованиях не получены данные о профилактическом эффекте в отношении инфаркта миокарда у женщин с или без ИБС, которые получали комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ или только эстрогены. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ* При применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ отмечается небольшое увеличение относительного риска ИБС. Поскольку исходный

	абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов в сочетании с гестагенами, у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, крайне мало, однако увеличивается с возрастом. *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген* В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено данных о повышении риска ИБС у пациенток, перенесших гистерэктомию и получающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген. ***Ишемический инсульт*** ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами и только эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта почти в 1,5 раза. Относительный риск не меняется с возрастом и в зависимости от времени, прошедшего после наступления менопаузы. Однако, поскольку исходный риск инсульта в значительной степени зависит от

	возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет увеличиваться с возрастом. ***Нарушение функции почек*** Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациентки с сердечной или почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача. ***Сахарный диабет*** Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Пациенткам с сахарным диабетом в первые месяцы ЗГТ показан постоянный контроль концентрации глюкозы в крови. ***Желчнокаменная болезнь*** Прием эстрогенов повышает риск возникновения желчнокаменной болезни. ***Гипертриглицеридемия*** Необходимо внимательное наблюдение при проведении ЗГТу женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе, поскольку при этом состоянии на фоне терапии эстрогенами описаны редкие случаи

	резкого повышения концентрации триглицеридов в плазме, приводящие к развитию панкреатита. ***Влияние на функцию щитовидной железы*** Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к увеличению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы. ***Хлоазма*** В некоторых случаях может развиваться хлоазма, в особенности у женщин, имеющих в анамнезе хлоазму во время беременности. Женщинам, имеющим склонность к развитию хлоазмы, на фоне применения ЗГТ следует свести к минимуму воздействие солнечного или ультрафиолетового облучения. ***Влияние на когнитивную функцию*** ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Отмечается некоторое повышение риска развития деменции при начале ЗГТ в возрасте старше 65 лет. Препарат Дивигель не является контрацептивным средством, во время приема препарата необходимо

	применять адекватные негормональные методы контрацепции.
Представительство в Москве 113093, Москва, ул. Люсиновская, д. 36, стр. 1 тел.: (095) 363-50-73 тел./факс: (095) 363-50-74	*Представительство в Москве* 119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр.3 тел.: (495) 363-50-71/72/73, факс: (495) 363-50-74

Старший менеджер по регистрации и фармаконадзору Борисова А.В.