МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015526/01- 040716
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для ~~медицинского применения~~

Дивигель
наименование лекарственного препарата

гель для наружного применения 0,1 %
лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн, Финляндия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 040716 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 те случаи, которые имели возможную связь с трансдермальным применением эстрадиола в дозе 50 мкг или 100 мкг в сутки), а также нежелательные	**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 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.	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:	Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:
Частые: ≥ 1/100, < 1/10	Частые: ≥ 1/100, < 1/10
Нечастые: ≥ 1/1000, <1/100	Нечастые: ≥ 1/1000, <1/100
Редкие: ≥1/10 000, <1/1000	Редкие: ≥1/10 000, <1/1000
Частота неизвестна (отмечены в пост-маркетинговый период).	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.	*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 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 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	*Нарушения психики: частые* - депрессия, нервозность, сонливость; *нечастые* - тревога, бессонница, апатия, эмоциональная

лабильность, нарушение концентрации внимания, изменения либидо и настроения, эйфория[1], возбуждение[1].	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 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 органа зрения: нечастые* - нарушения зрения[1], синдром сухого глаза[1]; *редкие* - непереносимость контактных линз.
Нарушения со стороны сердца: нечастые – ощущение сердцебиения.	*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 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 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 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	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редкие* - нарушения функции печени, холестаз; *частота неизвестна* - холестатическая

желтуха.	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 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 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 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.	*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].	*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.	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.	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. ***Риск развития рака яичников*** Применение ЗГТ в виде монотерапии

	эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном-гестагеном было связано со слегка повышенным риском развития рака яичников (см. раздел Особые указания). Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований указывает на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали ЗГТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). Среди женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимающих ЗГТ на протяжении 5 лет, это приводит приблизительно к 1 дополнительному случаю на 2000 женщин. Среди женшин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у 2 женщин из 2000 диагностировали рак яичников в течение 5 лет.
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 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	**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 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. 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	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. 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 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.	матки или эндометриоз; факторы риска развития тромбоэмболических заболеваний; факторы риска эстрогензависимых опухолей (наличие родственников первой 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	***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.	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	***Гиперплазия и рак эндометрия***
Риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. По имеющимся данным, риск развития рака 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 возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. По имеющимся данным, риск развития рака 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.	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 исключения злокачественного новообразования эндометрия).	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 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.	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	***Рак молочной железы***
Имеющиеся данные в целом	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.	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	*Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ*
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.	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	*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 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.	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 лечения, но возвращается к исходному уровню в течение нескольких (не более пяти) лет после прекращения лечения.	Дополнительный риск начинает проявляться после нескольких лет 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.	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***
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.	Рак яичников встречается с меньшей частотой, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные из большого мета-анализа свидетельствуют о несколько повышенным риске у женщин, принимающих монопрепараты эстрогена или комбинированную эстроген-гестаген ЗГТ; риск становится явным в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения приема. Некоторые другие исследования, включая исследование WHI, предполагают, что применение комбинированной ЗГТ может быть связано с аналогичным или немного меньшим риском (см. раздел Побочное действие).
Тромбоэмболии	***Тромбоэмболии***
У женщин, получавших ЗГТ, 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.	У женщин, получавших ЗГТ, наблюдается более высокий риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии
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	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

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,	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

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	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.

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	***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.

контрацептивным средством, во время приема препарата необходимо применять адекватные негормональные методы контрацепции.	***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 119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр.3 тел.: (495) 363-50-71/72/73, факс: (495) 363-50-74	*Представитель и организация, уполномоченная принимать претензии потребителей в России* ООО «Орион Фарма» 119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3 тел.: (495) 363-50-73, факс: (495) 363-50-74

Специалист по регистрации и качеству  Самкова О.С.