МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛП-015526/01-181220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Дивигель

наименование лекарственного препарата

гель трансдермальный, 0,1 %

лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн, Финляндия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

181220

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственная форма: гель для наружного применения	**Лекарственная форма:** гель трансдермальный
Состав: 1 г геля для наружного применения содержит: *действующее вещество:* эстрадиола гемигидрат в пересчете на эстрадиол - 1,0 мг; *вспомогательные вещества:* карбомеры (карбопол 974Р), троламин, пропиленгликоль,	**Состав:** 1 г трансдермального геля содержит: *действующее вещество:* эстрадиола гемигидрат в пересчете на эстрадиол - 1,0 мг; *вспомогательные вещества:* карбомеры (карбопол 974Р), троламин, пропиленгликоль, этиловый спирт (96 %), вода очищенная.

Старая редакция	Новая редакция
этиловый спирт (96 %), вода очищенная. ***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	***Фармакокинетика*** Препарат Дивигель представляет собой гель трансдермальный 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

Старая редакция	Новая редакция
незначительны. Трансдермальное введение 0.5, 1.0 и 1.5 мг эстрадиола (0.5, 1.0 и 1.5 г 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.	1.5 мг эстрадиола (0.5, 1.0 и 1.5 г 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 обычно снижается до < 0,2. Биодоступность эстрадиола при применении препарата Дивигель составляет 82 %. Метаболизм и выведение эстрадиола при трансдермальном введении подобен метаболизму натуральных эстрогенов. Не кумулирует.

Старая редакция	Новая редакция
Форма выпуска Гель для наружного применения, 0,1 %. *Первичная упаковка:* по 0,5 или 1,0 г геля в однодозовые трехслойные пакеты из ламинированного алюминия (внутренний слой - полиэтилен, средний слой - алюминий, наружный слой - полиэстер). *Вторичная упаковка:* по 28 или 91 однодозовому пакету в картонной пачке со вложенной инструкцией по применению.	**Форма выпуска** Гель трансдермальный, 0,1 %. *Первичная упаковка:* По 0,5 или 1,0 г геля в однодозовые трехслойные пакеты из ламинированного алюминия (внутренний слой - полиэтилен, средний слой - алюминий, наружный слой - полиэстер). По 40 доз по 1,5 г геля в пластиковый флакон с внутренним ламинированным мешочком и с помпой-дозатором, снабженным защитным пластиковым колпачком и пластиковой крышкой. *Вторичная упаковка:* По 28 или 91 однодозовому пакету в картонной пачке со вложенной инструкцией по применению. По 1 флакону с помпой-дозатором в картонной пачке со вложенной инструкцией по применению.
Срок годности 3 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.	**Срок годности** 3 года – для препарата в однодозовых трехслойных пакетах; 2 года – для препарата в пластиковом флаконе с помпой-дозатором. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Старая редакция	Новая редакция
(Раздел отсутствует)	**Инструкция по эксплуатации в случае использования упаковки в виде флакона с помпой-дозатором:** - Снимите крышку и защитный колпачок с помпы-дозатора; - Нажмите несколько раз на помпу-дозатор пока не начнет появляться гель; - Не используйте дозу геля, которая высвобождается при первом нажатии, так как она может быть неточной и содержать недостаточное количество эстрадиола. Данную первую дозу рекомендуется выбросить; - Все последующие дозы содержат 1,5 г геля, что соответствует 1,5 мг эстрадиола; - После использования закрывайте помпу-дозатор защитным колпачком и крышкой; - Флакон рассчитан на 40 доз. После 40 нажатий количество геля, которое высвобождается при одном нажатии может быть меньше, чем нужно, поэтому не рекомендуется использовать флакон после 40 нажатий на помпу-дозатор, даже если во флаконе еще присутствует некоторое

Старая редакция	Новая редакция
	количество геля.

Менеджер по регистрации
ООО «Орион Фарма» Федина К.Г.