МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-015526/01-310521
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 № 6

310521

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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, заболевания печени (в том числе, аденома печени) при нормальных показателях	**С осторожностью** следует применять препарат Дивигель при наличии таких заболеваний/состояний или факторов риска, как: миома матки, эндометриоз, факторов риска тромбозов/тромбоэмболических осложнений, факторов риска эстрогензависимых опухолей (рак молочной железы (РМЖ) у родственников 1-й линии родства), артериальная гипертензия, заболевания печени (в том числе, аденома печени)

Старая редакция	Новая редакция
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), серповидноклеточная анемия, хлоазма в анамнезе, гипертриглицеридемия в анамнезе, наследственный ангионевротический отек. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.	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, хроническая сердечная и почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), серповидноклеточная анемия, хлоазма в анамнезе, гипертриглицеридемия в анамнезе, ангионевротический отек (врожденный и приобретенный). Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.
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.	**Побочное действие** На протяжении первых нескольких месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения и болезненность или увеличение молочных желез. Как правило, эти нежелательные реакции носят преходящий характер и обычно исчезают на фоне продолжающегося

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 постмаркетинговый период).	лечения. Ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях эстрадиола (при трансдермальном применении в дозе 50 мкг или 100 мкг в сутки) или выявленные в пострегистрационный период наблюдения. В клинических исследованиях местные реакции и боль в молочных железах встречались более чем у 10% пациенток. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: Часто: ≥ 1/100, < 1/10 Нечасто: ≥ 1/1000, <1/100 Редко: ≥1/10 000, <1/1000 Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто* – доброкачественные новообразования молочной железы, доброкачественные новообразования эндометрия; *частота неизвестна* – миома матки. *Нарушения со стороны иммунной*

Старая редакция	Новая редакция
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,	*системы: нечасто* – реакции гиперчувствительности; *частота неизвестна* – обострение ангионевротического отека (врожденного и приобретенного). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто* – отеки, прибавка массы тела, снижение массы тела; *нечасто* – повышение аппетита, гиперхолестеринемия[1]. *Нарушения психики: часто* – депрессия, нервозность, сонливость; *нечасто* – тревога, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, изменения либидо и настроения, эйфория[1], возбуждение[1]. *Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головная боль, головокружение; *нечасто* – мигрень, парестезия, тремор[1]. *Нарушения со стороны органа зрения: нечасто* – нарушения зрения, синдром «сухого глаза»[1]; *редко* – непереносимость контактных линз. *Нарушения со стороны сердца: нечасто* – ощущение сердцебиения. *Нарушения со стороны сосудов: часто* – «приливы»; *нечасто* – повышение

Старая редакция	Новая редакция
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*	АД[1], поверхностный флебит[1], пурпура[1]; *редко* – венозная тромбоэмболия (в т.ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и малого таза и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)); *частота неизвестна* – церебральные ишемические расстройства. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто* – одышка[1], ринит[1]. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто* – тошнота, рвота, спазмы желудка, метеоризм; *нечасто* – 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: редко* – нарушения функции печени, холестаз; *частота неизвестна* – холестатическая желтуха. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто* – акне, алопеция, сухость кожи, патология ногтей[1], узловатая эритема,

Старая редакция	Новая редакция
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,	крапивница, кожные узелки[1], гирсутизм[1]; *редко* – сыпь; *частота неизвестна* – контактный дерматит, экзема. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто* – патология суставов, мышечные спазмы. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто* – учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания, недержание мочи[1], цистит[1], изменение цвета мочи[1], гематурия[1]. *Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто* – ациклические кровотечения из влагалища или «мажущие» кровянистые выделения, выделения из влагалища, вульвовагиниты, менструальные нарушения, боль или болезненность молочных желез; *нечасто* – увеличение молочных желез, болезненность при пальпации молочных желез, гиперплазия эндометрия, маточные нарушения[1]; *редко* – дисменорея, предменструальноподобный синдром. *Общие расстройства и нарушения в*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*месте введения: часто* – раздражение кожи, зуд в месте нанесения препарата, боль, повышенная потливость; *нечасто* – утомляемость, астения[1], лихорадка[1], гриппоподобный синдром[1], недомогание[1]. Лабораторные и инструментальные данные: *нечасто* – 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. - Нарушение функции желчного пузыря. - Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, многоформная эритема, узловая

Старая редакция	Новая редакция
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	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 РМЖ в 2 раза. В связи с содержанием в составе пропиленгликоля применение препарата Дивигель может вызывать раздражение кожи. Возможно появление чувства жжения при нанесении на поврежденные участки кожи из-за наличия этилового спирта в составе препарата. ***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,

Старая редакция	Новая редакция
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 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у 2 женщин из 2000 диагностировали рак яичников в течение 5 лет.	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 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у 2 женщин из 2000 диагностировали рак яичников в течение 5 лет.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для

Старая редакция	Новая редакция
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 удается избежать эффекта «первичного» прохождения через печень, таким образом, эффект от препаратов для ЗГТ при трансдермальном нанесении	наркоза, некоторыми противоэпилептическими средствами (фенобарбитал, 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. При одновременном назначении с половыми гормонами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинацию с ингибиторами вируса гепатита С, могут повышать или снижать плазменные концентрации эстрогена. В некоторых случаях такие

Старая редакция	Новая редакция
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.	эффекты могут оказаться клинически значимыми. Поэтому при совместном назначении с антивирусными препаратами ВИЧ и ВГС необходимо оценивать возможные варианты взаимодействия. Действие эстрадиола усиливается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов гормонов щитовидной железы. При трансдермальном применении 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 приеме, 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;

Старая редакция	Новая редакция
	гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.
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	**Особые указания** При лечении симптомов постменопаузы ЗГТ следует начинать только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Следует по меньшей мере 1 раз в год проводить тщательную оценку соотношения «пользы-риска» и продолжать 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 проведения ЗГТ должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии. ***Состояния, которые требуют наблюдения*** Если любое из нижеперечисленных состояний присутствует, встречалось ранее и/или обострялось во время беременности или предшествующей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти состояния могут

Старая редакция	Новая редакция
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. ***Причины немедленного прекращения терапии*** Терапия должна быть прекращена в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или ухудшение функции печени; выраженное	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 1-й линии родства с РМЖ); 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, ангионевротический отек (врожденный и приобретенный). ***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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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»	***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 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. По данным исследования «Миллион женщин» пятилетнее применение комбинированной ЗГТ (в циклическом или непрерывном режиме) не увеличивает рисков развития рака эндометрия. В течение первых месяцев лечения

Старая редакция	Новая редакция
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. ***Рак молочной железы*** Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о повышении риска рака молочной железы у женщин,	могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения появляются после некоторого периода лечения или продолжаются после прекращения ЗГТ, 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. ***РМЖ*** Имеющиеся данные в целом демонстрируют повышение риска

Старая редакция	Новая редакция
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* 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.	РМЖ у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты или монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ* В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании «Инициативы здоровья женщин» (WHI) и в мета-анализе проспективных эпидемиологических исследований получены совпадающие данные о повышении риска РМЖ у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ. При продолжительности комбинированной терапии более 5 лет сообщается о двукратном увеличении риска диагностирования РМЖ. Повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 (1-4) года лечения. *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген* В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития РМЖ у

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 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	женщин, перенесших гистерэктомию, и применяющих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген. В наблюдательных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска диагностирования РМЖ, который ниже, чем у женщин, применяющих комбинации эстрогенов и гестагена. По результатам крупных мета-анализов продемонстрировано, что после прекращения лечения дополнительные риски постепенно снижаются, а время возвращения к исходному уровню зависит от длительности ЗГТ. При продолжительности предшествующей терапии более 5 лет риски могут сохраняться в течение 10 лет и более. ЗГТ, в частности, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, приводит к повышению плотности маммографических изображений, что может затруднять рентгенологическую диагностику РМЖ. ***Рак яичников*** Рак яичников встречается с меньшей частотой, чем РМЖ. Эпидемиологические данные,

Старая редакция	Новая редакция
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*** 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. 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	полученные из большого мета-анализа свидетельствуют о повышении риска у женщин, принимающих монопрепараты эстрогена или комбинированную эстроген-гестаген ЗГТ по сравнению с женщинами, никогда не получавшими 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*** У женщин, получавших ЗГТ, наблюдается более высокий риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), в частности, ТГВ или ТЭЛА, 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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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 1-й линии родства, перенесших тромбозы в молодом возрасте, скрининг можно предложить после подробного обсуждения его ограничений (при скрининге

Старая редакция	Новая редакция
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	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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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***

Старая редакция	Новая редакция
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	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 хронической сердечной и 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

Старая редакция	Новая редакция
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	возникновения желчнокаменной болезни. ***Гипертриглицеридемия*** Необходимо внимательное наблюдение при проведении ЗГТ у 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	***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 применения препарата необходимо применять адекватные негормональные методы контрацепции.

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