П N015526/01 от 05.05.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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 № 8

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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 – 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, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента	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 – 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, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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 с водой и мылом сразу же после нанесения геля. Как только гель высох, место нанесения необходимо покрыть одеждой. В случае ожидаемого контакта места нанесения геля с кожей другого человека, это место должно быть промыто. Если другой человек или животное случайно дотронулись до места нанесения геля, область их кожи следует промыть с водой и мылом незамедлительно. Если не принять никаких мер предосторожности, гель	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 с водой и мылом сразу же после нанесения геля. Как только гель высох, место нанесения необходимо покрыть одеждой. В случае ожидаемого контакта места нанесения геля с кожей другого человека, это место должно быть промыто. Если другой человек или животное случайно дотронулись до места нанесения геля, область их кожи следует промыть с водой и мылом незамедлительно. Если не принять никаких мер предосторожности, гель

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

эстрадиола может быть случайно передан через тесный кожный контакт другим людям (например, ребенку, супругу) или домашним животным, что может вызвать у них нежелательные лекарственные реакции. В случае появления каких-либо признаков наличия симптомов нежелательных реакций следует связаться с врачом или ветеринаром. *Дополнительная информация для особых групп пациенток* Опыт применения препарата Дивигель у женщин старше 65 лет ограничен. Показания к применению препарата Дивигель у детей отсутствуют.	эстрадиола может быть случайно передан через тесный кожный контакт другим людям (например, ребенку, супругу) или домашним животным, что может вызвать у них нежелательные лекарственные реакции. В случае появления каких-либо признаков наличия симптомов нежелательных реакций следует связаться с врачом или ветеринаром. Пациентки должны быть проинформированы о том, что дети не должны контактировать с тем участком тела, на который был нанесен гель эстрадиола (см. раздел «Особые указания»). *Дополнительная информация для особых групп пациенток* Опыт применения препарата Дивигель у женщин старше 65 лет ограничен. Показания к применению препарата Дивигель у детей отсутствуют.
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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 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 рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Дивигель, в частности: миома матки или эндометриоз; факторы риска развития	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 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 рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Дивигель, в частности: миома матки или эндометриоз; факторы риска развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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).	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.	***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 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	***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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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 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	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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

повышение риска РМЖ у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты или монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ.	повышение риска 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	*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.	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	*Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген*
В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития РМЖ у женщин, перенесших гистерэктомию, и применяющих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген.	В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития РМЖ у 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.	В наблюдательных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска диагностирования РМЖ, который ниже, чем у женщин, применяющих комбинации эстрогенов и гестагена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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, 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	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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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, 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 выявляются лишь некоторые тромбофилические расстройства). Если выявляется тромбофилическое расстройство, проявлявшееся тромбозами у членов семьи, а	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, 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 выявляются лишь некоторые тромбофилические расстройства). Если выявляется тромбофилическое расстройство, проявлявшееся тромбозами у членов семьи, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

женщин, приближающихся к менопаузе, крайне мало, однако увеличивается с возрастом.	женщин, приближающихся к менопаузе, крайне мало, однако увеличивается с возрастом.
Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген	*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.	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	***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.	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	***Нарушение функции почек***
Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача.	Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача.
Сахарный диабет	***Сахарный диабет***
Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Пациенткам с сахарным диабетом в первые месяцы ЗГТ показан постоянный контроль	Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Пациенткам с сахарным диабетом в первые месяцы ЗГТ показан постоянный контроль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

концентрации глюкозы в крови.	концентрации глюкозы в крови.
Желчнокаменная болезнь	***Желчнокаменная болезнь***
Прием эстрогенов повышает риск возникновения желчнокаменной болезни.	Прием эстрогенов повышает риск возникновения желчнокаменной болезни.
Гипертриглицеридемия	***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.	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	***Влияние на функцию щитовидной железы***
Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к увеличению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы.	Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к увеличению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы.
Хлоазма	***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.	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	***Влияние на когнитивную функцию***
ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Отмечается некоторое повышение риска развития деменции при начале ЗГТ в возрасте старше 65 лет.	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	Препарат Дивигель не является контрацептивным средством, во время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

применения препарата необходимо применять адекватные негормональные методы контрацепции.	применения препарата необходимо применять адекватные негормональные методы контрацепции.
Ангионевротический отек	***Ангионевротический отек***
Экзогенные эстрогены способны индуцировать или обострять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.	Экзогенные эстрогены способны индуцировать или обострять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.
Повышение уровня АЛТ	***Повышение уровня АЛТ***
Во время клинических исследований у пациентов, получающих лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, при помощи комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ, более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы, значимо чаще возникало у женщин, применяющих содержащие этинилэстрадиол препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. Кроме того, среди пациентов, получавших глекапревир/пибрентасвир, наблюдалось повышение уровня АЛТ у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, в том числе комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, в том числе эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен пациентам, не принимавшим эстрогены; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих эти эстрогены, следует	Во время клинических исследований у пациентов, получающих лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, при помощи комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ, более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы, значимо чаще возникало у женщин, применяющих содержащие этинилэстрадиол препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. Кроме того, среди пациентов, получавших глекапревир/пибрентасвир, наблюдалось повышение уровня АЛТ у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, в том числе комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, в том числе эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен пациентам, не принимавшим эстрогены; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих эти эстрогены, следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

соблюдать осторожность при одновременном применении с комбинированным режимом приема препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также с режимом глекапревир/пибрентасвир.	соблюдать осторожность при одновременном применении с комбинированным режимом приема препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также с режимом глекапревир/пибрентасвир. ***Потенциальная передача эстрадиола детям*** Гель эстрадиола может быть случайно передан детям с участка кожи, на который он был нанесен. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось об увеличении размера молочных желез у девочек препубертатного возраста, а также о преждевременном половом созревании, гинекомастии и об увеличении размера молочных желез у мальчиков препубертатного возраста после непреднамеренного вторичного воздействия геля эстрадиола. В большинстве случаев состояние разрешалось при устранении воздействия эстрадиола. Пациенток следует проинструктировать: • не допускать контакта окружающих, особенно детей, с местом нанесения геля на кожу, а также закрывать этот участок одеждой (при необходимости). В случае контакта кожа ребенка должна быть вымыта с мылом и водой как можно скорее. • проконсультироваться с врачом в случае появления признаков и симптомов (увеличения размера молочных желез или других половых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.05.2023 № 8503
(Входящий МЗ №4239739)

	изменениях) у ребенка, который мог случайно подвергнуться воздействию геля эстрадиола.

Старший менеджер по регистрации
ООО «Орион Фарма» Федина К.Г.