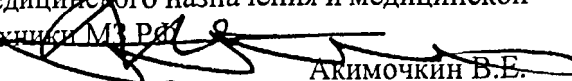


Утверждаю
Руководитель Департамента Государственного
контроля лекарственных средств, средств
медицинского назначения и медицинской
техники МЗ РФ


Акимошкин В.Е.
« 25 » декабря 2004 г.

«Одобрено»
Фармакологическим комитетом
МЗ РФ

« 22 » декабря 2003 г.
протокол № 148

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ДИВИГЕЛЬ
(DIVIGEL)[®]

Регистрационный номер: П N 015526/01

Торговое название препарата: ДИВИГЕЛЬ

Международное непатентованное название: эстрадиол

Лекарственная форма: гель для наружного применения

Состав:

Активный ингредиент эстрадиола гемигидрат, соответ. эстрадиола 1 мг;

Вспомогательные вещества: карбомеры (карбопол 974 Р), троламин, пропиленгликоль, этиловый спирт (96%), вода очищенная до 1,0 г.

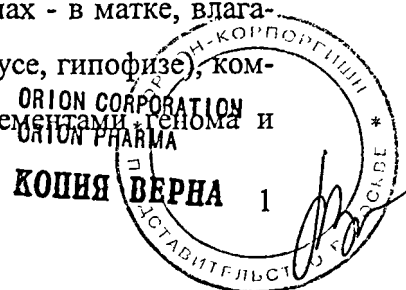
Описание: однородный опалесцирующий гель.

Фармакотерапевтическая группа: эстроген.

Код АТХ - G03CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Активный ингредиент, синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу (образующемуся в организме женщин, начиная с первой менструации, вплоть до менопаузы), вырабатываемому яичниками. В клетках органов, на которые направлено действие гормонов, эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах - в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе), комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и



специфическими внутриклеточными протеинами, индуцирующими синтез и-РНК, протеинов и высвобождение цитокинов и факторов роста.

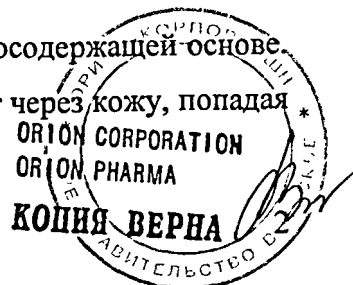
Оказывает феминизирующее влияние на организм. Стимулирует развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствует своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывает гиперплазию эндометрия, подавляет лактацию, угнетает резорбцию костной ткани, стимулирует синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны), фибриногена. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.

Повышает концентрации в крови тироксина, железа, меди и др. Оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина (уровень триглицеридов возрастает). Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулирует переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывает компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствует деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.

После менопаузы в организме образуется только незначительное количество эстрадиола (из эстрона, находящегося в печени и в жировой ткани). Снижение содержания вырабатываемого в яичниках эстрадиола сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы.

Вследствие дефицита эстрогенов развивается остеопороз (главным образом позвоночника). После приема внутрь большее количество эстрадиола прежде, чем попасть в кровоток, метаболизируется в просвете (микрофлорой) и стенке кишечника, а также в печени (что приводит к нефизиологически высоким концентрациям эстрона в плазме, а при длительной терапии - к кумуляции эстрона и эстрона сульфата). Последствия накопления этих метаболитов в организме в течение длительного времени еще не выяснены. Известно, что пероральное применение эстрогенов вызывает повышение синтеза белков (в т.ч. ренина), что приводит к повышению АД.

Дивигель представляет собой гель для наружного применения на спиртосодержащей основе. При нанесении на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу, попадая



в кровеносную систему. Нанесение Дивигеля на площадь 200-400 см² (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако, если Дивигель наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается. В некоторой степени эстрадиол задерживается в подкожных тканях, откуда происходит постепенное высвобождение его в кровяное русло.

Трансдермальное нанесение позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрогена в плазме крови при применении Дивигеля незначительны.

Фармакокинетика.

Метаболизм подобен метаболизму естественных эстрогенов. В крови почти полностью связывается с белком-переносчиком. Подвергается эффекту «первого прохождения» через печень, где метаболизируется до менее активных продуктов - эстрона и эстриола. Выделяется желчью в просвет тонкого кишечника и повторно абсорбируется. Окончательно теряет активность в результате окисления в печени. Выделяется, в основном, почками в виде сульфатов и глюкуронидов, в моче также обнаруживаются небольшие количества эстрадиола, эстрона и эстриола.

Во время лечения Дивигелем соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне 0,4 - 0,7. Биодоступность Дивигеля составляет 82 %.

Трансдермальное нанесение Дивигеля в дозе 1,0 мг эстрадиола (1,0 г Дивигеля соответственно) создает максимальную концентрацию C_{max} в плазме крови приблизительно 157 пикомоль/л. Соответствующая средняя концентрация C_{cp} за дозирующий интервал составляет 112 пикомоль/л. Соответствующая средняя свободная концентрация C_{min} в плазме крови составляет 82 пикомоль/л.

Не кумулирует.

Показания к применению.

Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогена; лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к эстрадиолу и/или любому другому ингредиенту препарата.

ORION CORPORATION
ORION PHARMA

КОПИЯ ВЕРНА

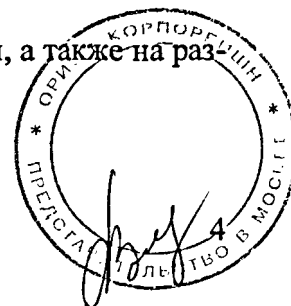


- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли яичников, матки, эндометрия.
- Доброкачественные новообразования половых органов и молочных желез (рак шейки и тела матки, миома матки, рак вульвы, рак яичников) у женщин до 60 лет.
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии и склонность к маточным кровотечениям.
- Гиперплазия эндометрия.
- Опухоли гипофиза.
- Диффузные заболевания соединительной ткани.
- Воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит).
- Гиперэстрогенная стадия климактерического периода.
- Спонтанные тромбоэмболические заболевания вен, в том числе в анамнезе.
- Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, в том числе в анамнезе.
- Тромбофлебит и острый тромбофлебит, в том числе в анамнезе.
- Врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора).
- Опухоли печени (гемангиома, рак печени).
- Нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт).
- Сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия.
- Серповидноклеточная анемия.
- Нарушения жирового обмена.
- Холестатическая желтуха или сильный холестатический зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема стероидных препаратов).
- Отосклероз (в том числе его обострение во время беременности).

С осторожностью следует назначать Дивигель при таких заболеваниях, как: бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, печеночная и/или почечная недостаточность, отечный синдром, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, порфирия. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Дивигель не следует наносить на молочные железы, лицо, область гениталий, а также на раздраженные участки кожи.

ORION CORPORATION
ORION PHARMA
КОПИЯ ВЕРНА



Способ применения и дозы.

Дивигель - гель для трансдермального применения. Дивигель может использоваться для длительной и циклической терапии. Обычная стартовая доза составляет 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля соответственно) в сутки, но выбор начальной дозы может основываться на выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2-3 циклов индивидуально от 0,5 г до 1,5 г в день, что соответствует от 0,5 до 1,5 мг эстрадиола в сутки.

Пациенткам с «интактной» (неоперированной) маткой во время лечения Дивигелем рекомендуется назначать гестаген (например - медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, норэтистерона ацетат или дигидрогестрон) в течение 10-12 дней в каждый цикл. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует обязательно установить причину их возникновения.

У пациенток в постменопаузальном периоде продолжительность цикла может быть увеличена до 3 месяцев.

Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий, либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1-2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет (2-3 мин). Место нанесения геля нельзя ополаскивать в течение 1 часа. Следует избегать случайного попадания Дивигеля в глаза. Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля.

Если пациентка забыла нанести гель, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента нанесения препарата по расписанию. Если прошло более 12 часов, то нанесение Дивигеля стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата (пропущенные дозы) могут возникнуть менструальноподобные маточные кровотечения «прорыва».

Побочное действие.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, мигрень, головокружения, депрессия, хорея;

со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт;

ORION CORPORATION
ORION PHARMA

КОПИЯ ВЕРНА



со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, желудочные колики, метеоризм, боль в эпигастральной области;

аллергические реакции в месте нанесения: сыпь, раздражение кожи, гиперемия кожи в месте нанесения геля, контактный дерматит;

со стороны репродуктивной системы: беспорядочные вагинальные кровотечения (метроррагия) или скудные кровянистые выделения, увеличение размеров лейомиомы матки, гиперплазия эндометрия (при назначении без комбинации с прогестероном), карцинома эндометрия (у женщин с интактной маткой после менопаузы), склероз яичников при длительном применении, изменение либидо;

со стороны эндокринной системы: нагрубание (напряжение и/или увеличение) молочных желез, увеличение массы тела, снижение толерантности к углеводам;

нарушение функций печени и желчевыводящей системы: холестатическая желтуха, холели-тиаз, приступы порфирии;

со стороны водно-солевого обмена: задержка Na^+ , Ca^{2+} и воды (отеки) при длительном применении;

Прочие: нарушение зрения (изменение кривизны роговицы), хлоазма, меланодермия, вагинальный кандидоз.

Передозировка.

Симптомы: боли в молочных железах, вздутие живота или тазовой области, тревожность, раздражительность, тошнота, рвота, в некоторых случаях - метроррагия.

Лечение - симптоматическое.

Симптомы исчезают при снижении дозы или при отмене препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

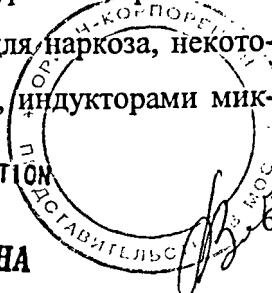
Эстрадиол:

- повышает эффективность гиполипидемических средств;
- ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов;
- снижает толерантность к глюкозе (корректировка дозы гипогликемических препаратов).

Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, некоторыми противосудорожными средствами (карбамазепин, фенитоин), индукторами мик-

ORION CORPORATION
ORION PHARMA

КОПИЯ ВЕРНА



Гиперплазия эндометрия. Риск возникновения гиперплазии эндометрия и карциномы повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. Для снижения степени риска необходимо комбинировать терапию эстрогенами у женщин с удаленной маткой с прогестеронами как минимум 12 дней в течение цикла лечения.

В случае наблюдения кровотечений «прорыва» и/или скудных кровянистых выделений после нескольких месяцев приема Дивигеля, должны быть проведены исследования по выявлению причин их возникновения. Исследования могут включать биопсию эндометрия (для исключения малигнизации эндометрия).

Женщинам с удаленной маткой по причине эндометриоза (особенно в случаях остаточного эндометриоза) рекомендуется добавление прогестерона к эстрогензависимой терапии, вследствие премалигнантной или малигнантной трансформации очагов эндометриоза при эстрогенной стимуляции.

Рак молочной железы. Риск развития рака молочной железы увеличивается при длительном применении заместительной гормональной терапии. По данным эпидемиологических исследований, среди женщин в возрасте от 50 до 70 лет в 45 случаях из 1000 диагностируется рак молочной железы. Подсчитано, что среди женщин, принимающих или недавно принимавших заместительную гормональную терапию, суммарное количество дополнительных случаев рака молочной железы в соответствующий период будет 1-3 (среднее значение = 2) дополнительных случая на 1000 для принимающих ЗГТ в течение 5 лет, 3-9 (среднее значение = 6) случаев на 1000 для принимающих ЗГТ в течение 10 лет и 5-20 случаев (среднее значение = 12) на 1000 женщин, принимающих ЗГТ в течение 15 лет.

Этот повышенный риск обнаружен в основном у женщин худощавого или нормального телосложения. У женщин полного телосложения (высокая предрасположенность к раку молочной железы) заместительная гормональная терапия не повышает дополнительно риск развития рака молочной железы.

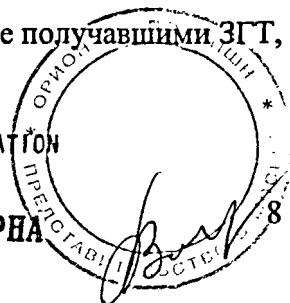
Дополнительный риск развития рака молочных желез повышается с длительностью приема заместительной гормональной терапии и возвращается к исходному приблизительно в течение 5 лет после прекращения лечения.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая заместительная гормональная терапия оказывает сходный или более высокий риск по сравнению с эстрогенной терапией.

Тромбофлебит. У женщин, получавших заместительную гормональную терапию, наблюдается более высокий риск развития тромбозов вен (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и легочных вен), по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ,

ORION CORPORATION
ORION PHARMA

КОПИЯ ВЕРНА



в 2-3 раза. Вероятность более высока в первый год заместительной гормональной терапии, чем в последующие годы.

Основные факторы риска: индивидуальный или семейный анамнез, выраженное ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), системная красная волчанка.

Пациентам, имеющим в анамнезе тромбоэмболии или недавние спонтанные выкидыши, необходимо провести дополнительные исследования с целью исключения предрасположенности к тромбозам. Применение заместительной гормональной терапии в этом случае должно быть начато после полной оценки факторов тромбоза и начала антикоагулянтной терапии. Риск повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Прием заместительной гормональной терапии должен быть прекращен за 4-6 недель до планируемых хирургических операций на органах брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности.

При развитии тромбоэмболических симптомов (внезапные боли в грудной клетке, диспноэ) необходимо сразу обратиться к лечащему врачу, заместительная гормональная терапия может быть отменена.

Нарушение функции почек. Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациенты с периодической почечной недостаточностью должны находиться под постоянным контролем врача вследствие повышения уровня эстрадиола и его метаболитов в крови.

Сахарный диабет. Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Больным сахарным диабетом в первые месяцы заместительной гормональной терапии показан постоянный контроль уровня глюкозы в крови.

Желчнокаменная болезнь. Прием эстрогенов повышает риск возникновения хирургически подтвержденной желчнокаменной болезни.

Гипертриглицеридемия. Редкие случаи резкого повышения уровня триглицеридов в крови на фоне приема эстрогенов могут привести к развитию панкреатита.

Заболевания щитовидной железы. Эстрогены повышают уровень тиреоид-связывающего глобулина, увеличивая уровень циркулирующей суммы гормонов щитовидной железы.

Следует избегать попадания геля на молочные железы и слизистые оболочки вульвы и влагалища.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Не влияет.

ORION CORPORATION
ORION PHARMA
КОПИЯ ВЕРНА



Форма выпуска

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 0,5 или 1,0 г однодозовому пакету в картонной коробке со вложенной инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить препарат при температуре не выше +25°C.

Хранить в местах, недосягаемых для детей.

Срок годности: 3 года.

Не использовать после срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Орион Корпорейшн

П.Я. 65, 02101 Эспоо, Финляндия.

Представительство в Москве

113093, Москва, ул. Люсиновская, д. 36, стр. 1

тел.: (095) 363-50-73

тел./факс: (095) 363-50-74

Директор ИДКЭЛС,

профессор

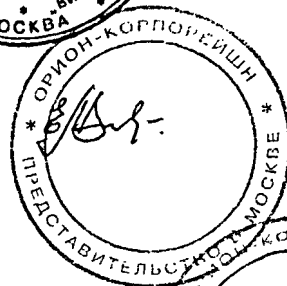
Орион Корпорейшн

Менеджер по регистрации лекарственных средств

Васильева Е.В.



Чельцов В.В.



ORION CORPORATION
ORION PHARMA
КОПИЯ ВЕРНА

