

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.10.2018 № 1809
Реєстраційне посвідчення
№ UA/7892/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИВІГЕЛЬ
(DIVIGEL)

Склад:

діюча речовина: естрадіол;

1 пакетик містить естрадіолу гемігідрату еквівалентно 0,5 мг або 1 мг естрадіолу;

допоміжні речовини: карбомер 974Р, триетаноламін, пропіленгліколь, етанол 96 %, вода очищена.

Лікарська форма. Гель.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідний опалесцюючий гель.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати природних і напівсинтетичних естрогенів. Естрадіол. Код АТХ G03C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіолу валерат, який є синтетичним 17 β -естрадіолом, хімічно і біологічно ідентичний ендogenousму людському естрадіолу. Він компенсує знижені рівні естрогенів у жінок у період менопаузи, полегшуючи в такий спосіб симптоми менопаузи. Естрогени запобігають втраті кісткової маси, що виникає у період менопаузи або після оваріоектомії.

Трансдермальне застосування естрадіолу сумісно з медроксипрогестерону ацетатом сприяє зниженню рівня загального холестерину без зміни показників холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Ефективність Дивігелю для корекції зниження щільності кісткової тканини у постменопаузальному періоді така ж, як і при застосуванні пероральних естрогенних препаратів.

Фармакокінетика.

Дивігель являє собою гель естрадіолу на спиртовій основі.

При нанесенні гелю на шкіру спирт швидко випаровується і естрадіол проникає через шкіру, потрапляючи у кровоносну систему. Нанесення препарату на площу 200–400 см² (розмір однієї або двох долонь) не впливає на кількість абсорбованого естрадіолу. Однак, якщо препарат наносити на велику площу, ступінь всмоктування значно знижується. Деяка кількість естрадіолу затримується у підшкірній клітковині, звідки поступово проникає у системний кровотік. Трансдермальне застосування дозволяє уникнути першої стадії печінкового метаболізму. З цієї причини коливання концентрації естрогену у плазмі крові при застосуванні Дивігелю виражені значно менше, ніж при застосуванні пероральних естрогенів.

При трансдермальному нанесенні Дивігелю концентрації естрадіолу у плазмі були такими:

Доза Дивігелю	C _{макс} (пмоль/л)	C _{середнє} (пмоль/л)	C _{мін} (пмоль/л)
0,5 мг	143	75	92
1 мг	247	124	101
1,5 мг	582	210	152

Під час лікування препаратом співвідношення естрадіол/естрон зберігається на рівні 0,4-0,7, тоді як при пероральному прийомі естрогенів воно зазвичай падає до рівня менше 0,2. Стійкий

показник біодоступності становить 82 % порівняно з еквівалентною пероральною дозою естрадіолу валерату.

Метаболізм та екскреція Дивігелю при трансдермальному застосуванні аналогічні таким у природних естрогенів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів, при природній або штучній менопаузі.

Для профілактики постменопаузального остеопорозу з високим ризиком перелому, коли інші лікарські засоби для профілактики остеопорозу протипоказані або непридатні.

Протипоказання.

Рак молочної залози (діагностований, підозрюваний або в анамнезі).

Діагностовані або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія).

Вагінальні кровотечі нез'ясованої етіології.

Гіперплазія ендометрія, що не лікувалася.

Тромбоемболічні захворювання вен, у тому числі в анамнезі (тромбоз глибоких вен (ТГВ), емболія легеневої артерії).

Виявлене підвищене згортання крові (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну).

Гостра тромбоемболія артерій, у тому числі в анамнезі (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).

Гострі захворювання печінки, у тому числі в анамнезі (до нормалізації лабораторних показників функцій печінки).

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє застосування препаратів – індукторів печінкових ферментів, особливо цитохрому P450, може прискорювати метаболізм естрадіолу. Ці речовини включають протисудомні лікарські засоби (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) та протимікробні лікарські засоби (наприклад, рифампіцин, рифабутін, невірапін, ефавіренз).

Ритонавір і нелфінавір, хоча і є потужними інгібіторами, при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами проявляють, навпаки, індукуючий ефект.

Рослинні препарати, що містять траву звіробою продірявленого, можуть підсилювати метаболізм естрогенів. Клінічно значуще підвищення метаболізму естрогенів може спричинити зниження ефективності вказаних гормонів і провокувати зміни періодичності менструальних кровотеч.

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може призвести до зниження ефекту і зміни характеру вагінальної кровотечі.

Особливості застосування.

Досвід замісної гормональної терапії (ЗГТ) у лікуванні жінок віком від 65 років незначний.

ЗГТ слід застосовувати тільки за наявності постменопаузальних симптомів, які негативно впливають на якість життя.

Слід ретельно оцінювати (принаймні щорічно) співвідношення ризику і користі терапії.

ЗГТ можна продовжувати, поки її користь переважає ризики.

Інформація про побічні ефекти, пов'язані з замісною гормональною терапією передчасної менопаузи, обмежена. Через низький абсолютний ризик побічних реакцій у молодих жінок співвідношення ризику і користі для цих жінок може бути більш сприятливим, ніж у жінок літнього віку.

Обстеження.

Перед початком або повторним призначенням замісної гормональної терапії (ЗГТ) лікарю необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, слід провести медичне обстеження (включаючи органи малого таза і молочні залози) з метою виявлення можливих протипоказань і дотримання необхідної обережності при призначенні препарату.

У процесі лікування рекомендується проводити періодичні обстеження. Частота і вид методів обстеження визначаються для кожної пацієнтки індивідуально. Жінок треба інформувати, про які зміни у молочних залозах слід повідомляти лікарю. Дослідження, включаючи мамографію, слід проводити відповідно до прийнятих норм та адаптувати до індивідуальних клінічних потреб кожної пацієнтки.

Стани, які потребують контролю.

Якщо будь-який із нижчезазначених станів наявний, виникав раніше і/або загострювався у період вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнтка повинна знаходитися під постійним наглядом лікаря. Ці стани у деяких випадках можуть рецидивувати або загострюватися під час лікування Дивігелем: лейоміома (фіброміома) матки або ендометріоз, тромбоемболічні захворювання, якщо вони були в минулому, або їх загроза, фактори ризику естрогензалежних пухлин (наприклад, I ступінь спадковості раку молочної залози), артеріальна гіпертензія, захворювання печінки (наприклад, аденома печінки), цукровий діабет з ураженням судин або без ураження, холелітіаз, мігрень або сильний головний біль, системний червоний вовчак, гіперплазія ендометрія в анамнезі, епілепсія, астма, отосклероз, спадковий набряк Квінке.

Причини негайного припинення терапії.

Терапія повинна бути припинена у випадку, якщо були виявлені протипоказання і якщо виникли такі стани: жовтяниця або погіршення функції печінки, виражене підвищення артеріального тиску, нові напади мігреноподібного головного болю, вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома.

Ризик гіперплазії ендометрія і раку збільшується, якщо пацієнтки з інтактною маткою лікуються тільки естрогенами протягом тривалого часу. Повідомлялося про 2–12-кратне збільшення ризику раку ендометрія, відповідно до тривалості лікування і дози естрогенів, у пацієнтів, які застосовували естрогени, порівняно з тими, які не застосовували.

Після припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом принаймні 10 років.

У жінок з інтактною маткою безперервна комбінована терапія естрогену і гестагену або циклічне додавання прогестагену, принаймні на 12 днів протягом одного місяця або протягом 28 днів, запобігає ризику, пов'язаному зі збільшенням естрогену.

Протягом першого місяця лікування можуть виникати проривні кровотечі і кров'яністі виділення. Якщо кровотеча або кров'яністі виділення з'являються через деякий час після початку лікування або якщо це продовжується і після припинення лікування, причини кровотечі мають бути вивчені. При необхідності слід зробити біопсію ендометрія, щоб виключити злякисну трансформацію клітин.

Лікування естрогенами без додавання прогестагену може призвести до передракових або злякисних змін у вогнищі ендометріозу. Таким чином, потрібно розглянути доцільність додавання прогестагену під час терапії естрогенами для пацієнток, які перенесли гістеректомію через ендометріоз, особливо для пацієнток з виявленими вогнищами ендометріозу.

Рак молочних залоз.

Ризик розвитку раку молочної залози підвищується як у пацієнтів, які застосовують комбінацію естрогену і гестагену, так і в тих, хто застосовує тільки естроген.

Естроген-прогестагенна комбінована терапія.

Рандомізовані, плацебо-контрольовані та епідеміологічні дослідження показали, що застосування комбінації естрогену і прогестагену для замісної гормональної терапії підвищує ризик розвитку раку молочних залоз. Ефект проявляється приблизно через 3 роки.

Монотерапія естрогенами.

У жінок, які перенесли гістеректомію, застосування естрогенів для замісної гормональної терапії не призводить до підвищення ризику виникнення раку молочних залоз.

Інші спостереження показують незначне збільшення ризику розвитку раку молочної залози, однак це збільшення є набагато меншим, ніж при застосуванні естроген-прогестагенної комбінації (див. розділ «Побічні реакції»).

Очевидне збільшення ризику ракових захворювань при кількарічній терапії естрогенами. Проте ризик повертається до початкового рівня через кілька (не більше п'яти) років після припинення лікування.

ЗГТ, особливо естроген-прогестагенні комбінації, збільшують щільність тканин молочної залози, що може призвести до погіршення радіологічної діагностики раку молочної залози.

Рак яєчників.

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочної залози. Тривале застосування (принаймні 5–10 років) естрогенної ЗГТ було пов'язане з невеликим збільшенням ризику розвитку раку яєчників. За даними деяких досліджень, тривале застосування комбінованої ЗГТ може бути пов'язане з аналогічним або навіть меншим ризиком (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія.

ЗГТ пов'язана з 1,3–3-кратним збільшенням ризику розвитку венозної тромбоемболії, наприклад тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Розвиток хвороби найімовірніший у перший рік замісної гормональної терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієток зі схильністю до тромбозів ризик розвитку венозної тромбоемболії є значним. Оскільки ЗГТ може його збільшити, вона протипоказана таким пацієткам (див. розділ «Протипоказання»).

Загальні фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії включають у себе прийом естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, тривалу іммобілізацію, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²), вагітність/ післяпологовий період, системний червоний вовчак та рак. Не було досягнуто консенсусу у питанні про можливу роль варикозу вен у розвитку венозної тромбоемболії.

Для всіх хірургічних хворих повинна бути розглянута необхідність спеціальних профілактичних заходів, щоб запобігти з післяопераційній тромбоемболії. Якщо пацієтку необхідно іммобілізувати на тривалий час після планової операції, рекомендоване припинення замісної гормональної терапії за 4–6 тижнів до оперативного втручання. Лікування не слід продовжувати до відновлення належної рухової активності.

Якщо родичі жінки першого ступеня у молодому віці хворіли на венозну тромбоемболію, слід розглянути доцільність проведення скринінгового дослідження тромбофілії. Перед цим необхідно повідомити жінці, що вказане дослідження має обмежену інформативність (ідентифікується лише частина порушень, що можуть призвести до тромбофілії). Якщо встановлено підвищену схильність до утворення тромбів, відомо про випадки тромбозу у родичів або встановлене порушення є серйозним (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S та/або C або має місце комбінація вказаних станів), проведення ЗГТ протипоказано.

Якщо пацієтка тривалий час приймає антикоагулянти, слід добре зважити переваги і ризику замісної гормональної терапії.

Лікування має бути припинено, якщо венозна тромбоемболія розвивається на початку терапії. Пацієтка повинна знати, при виникненні яких симптомів тромбоемболії слід негайно звернутися до лікаря (наприклад, болючий набряк ноги, раптовий біль у грудях, утруднене дихання).

Ішемічна хвороба серця.

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не було виявлено захисного ефекту замісної гормональної терапії естроген-прогестагенною комбінацією або монотерапією естрогенами у жінок з ішемічною хворобою серця або в інших жінок.

Естроген-прогестагенна комбінована терапія.

Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця трохи підвищується при застосуванні естроген-прогестагенної комбінованої терапії. Абсолютний ризик розвитку ішемічної хвороби серця залежить від віку. Кількість випадків ішемічної хвороби серця у результаті естроген-прогестагенної комбінованої терапії у здорових жінок, близьких до менопаузи, дуже мала, але з віком збільшується.

Моноterapia естрогенами.

Рандомізовані контрольовані випробування не виявили підвищеного ризику розвитку ішемічної хвороби серця у жінок після гістеректомії, які застосовували тільки естроген.

Ішемічний інсульт.

Естроген-прогестагенна комбінована терапія і моноterapia естрогенами пов'язана з 1,5-кратним збільшенням ризику ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком або після менопаузи. Оскільки ризик інсульту значно залежить від віку, у жінок, яким застосовують ЗГТ, загальний ризик інсульту з віком зростає (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші особливості.

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі, тому пацієнтки з порушенням функції серця і нирок повинні перебувати під особливим контролем.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтками з гіпертригліцеридемією, яким застосовують ЗГТ. Відомо кілька випадків різкого підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові при застосуванні естрогенів таким пацієнткам, що може призвести до розвитку панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень тиреоїдзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення рівня циркулюючих гормонів щитовидної залози, вимірюваного за допомогою зв'язаного з білком йоду, концентрації Т4 (колонковий або радіоімунний метод дослідження) або концентрації Т3 (радіоімунний метод дослідження). Підвищення рівня Т3 знижується, що відображає підвищений рівень ТЗГ, концентрації вільних Т4 і Т3 змінюються.

Можуть підвищуватися концентрації у сироватці крові й інших зв'язуючих протеїнів, наприклад кортикоїдзв'язуючого глобуліну (КЗГ), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що призводить до підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих стероїдних гормонів відповідно. Концентрації вільного або біологічно активного гормону залишаються незмінними. Концентрація інших протеїнів плазми може підвищуватися (ангіотензин/ренін-субстрат, альфа-1-трипсин, церулоплазмін).

Зрідка може виникати хлоазма, особливо у жінок з наявністю в анамнезі хлоазми під час вагітності. Жінкам зі схильністю до хлоазми слід звести до мінімуму вплив сонячного світла або ультрафіолетового випромінювання під час ЗГТ.

ЗГТ не покращує когнітивні функції. Існує ряд доказів, що ризик розвитку деменції збільшується у жінок віком від 65 років на початку та впродовж терапії естрогенами.

Дивігель містить пропіленгліколь, який може подразнювати шкіру.

Дивігель не є контрацептивом, тому необхідно застосовувати належні засоби контрацепції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Дивігелю у період вагітності або годування груддю не показане. Якщо пацієнтка завагітніла під час терапії, лікування Дивігелем слід негайно припинити.

За результатами більшості епідеміологічних досліджень, випадкове застосування естрогену під час вагітності не має тератогенного або фетотоксичного ефекту.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Дивігель – це гель для трансдермального застосування, призначений для тривалого або циклічного лікування. Звичайна початкова доза становить 1 г гелю на добу, що відповідає 1 мг естрадіолу. Тривалість застосування і дози підбирає лікар з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки (залежно від клінічного стану, після 2–3 циклів дозу можна коригувати: від 0,5 г до 1,5 г гелю на добу, що відповідає 0,5–1,5 мг естрадіолу на добу).

Для пацієнток з інтактною маткою Дивігель необхідно комбінувати з терапією прогестагенами з інтервалом в 1 місяць, застосовуючи, наприклад, медроксипрогестерону ацетат, норетиндрон, норетиндрону ацетат або дидрогестерон протягом не менше 12–14 днів.

Прогестагени не рекомендовані жінкам, які перенесли гістеректомію, якщо в них не був діагностований ендометріоз.

Пацієнтки, які не застосовували раніше замісну гормональну терапію (ЗГТ) або переходять на Дивігель після тривалої комбінованої терапії, можуть розпочати лікування Дивігелем у будь-який день. Пацієнтки, які переходять на Дивігель з безперервної замісної гормональної терапії, можуть розпочати лікування Дивігелем після закінчення останнього лікувального циклу.

При лікуванні постменопаузальних симптомів слід застосовувати найменшу ефективну дозу, і тривалість лікування повинна бути якомога коротшою.

Якщо пацієнтка забула вчасно нанести гель, слід продовжити лікування, як зазвичай, наступного дня.

При нерегулярному застосуванні препарату можуть виникнути менструальноподібні маткові кровотечі.

Спосіб застосування.

Дивігель слід наносити на чисту суху шкіру.

Дозу Дивігелю наносити 1 раз на добу на шкіру стегон або нижньої частини тулуба, регулярно змінюючи місце нанесення. Площа нанесення за розміром – 1–2 долоні. Дивігель не слід наносити на молочні залози, обличчя, геніталії, а також на ділянки шкіри з подразненням. Після нанесення препарату потрібно почекати кілька хвилин, доки гель не підсохне. Місце нанесення не слід мити протягом однієї години. Слід уникати випадкового потрапляння Дивігелю в очі. Необхідно вимити руки одразу після нанесення гелю.

Діти. Препарат дітям не застосовувати.

Передозування.

Дослідження гострої токсичності не вказують на ризик гострих побічних реакцій після застосування дози, що у кілька разів більше рекомендованої.

У деяких жінок може виникати нудота, головний біль, блювання, кровотеча відміни.

Відповідно до кількох повідомлень, ніяких серйозних побічних ефектів не спостерігалось у дітей, які прийняли пероральні контрацептиви з великою дозою естрогенів.

Лікування симптоматичне.

При трансдермальному застосуванні передозування естрадіолу малоімовірно. Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне. Гель слід змити.

Побічні реакції.

Протягом перших кількох місяців лікування можливі проривні кровотечі і кров'янисті виділення, чутливість або збільшення грудей. Ці симптоми зазвичай є короткочасними та зникають упродовж лікування.

Дані, наведені нижче, отримані при проведенні клінічних випробувань та у післяреєстраційному періоді. Побічні реакції можуть виникнути приблизно у 76 % пацієнтів. Побічними реакціями, що були зафіксовані у більш ніж 10 % пацієнтів під час клінічних досліджень, були реакції у місці нанесення та біль у молочних залозах.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Побічні реакції, що виникали при трансдермальному застосуванні естрадіолу.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Нечасто: доброякісні пухлини молочної залози та ендометрія.

Частота невідома: міома.

Порушення з боку імунної системи.

Нечасто: реакції гіперчутливості.

Частота невідома: загострення спадкового ангіоневротичного набряку.

Порушення метаболізму та харчування.

Часто: набряк, збільшення маси тіла, зниження маси тіла.

Нечасто: підвищення апетиту.

Частота невідома: гіперхолестеринемія¹.

Психічні розлади.

Часто: депресія, нервозність, сонливість.

Нечасто: зміни лібідо і настрою, тривожність, безсоння, апатія, емоційна лабільність, порушення концентрації уваги.

Частота невідома: ейфорія¹, збудження¹.

Порушення з боку нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: мігрень, парестезії.

Частота невідома: тремор¹.

Порушення з боку органів зору.

Нечасто: порушення зору.

Рідко: непереносимість контактних лінз.

Частота невідома: сухість очей¹.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Часто: припливи.

Нечасто: посилене серцебиття.

Рідко: підвищення артеріального тиску, тромбоемболія вен (наприклад, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок або тромбоз вен таза), легенева емболія².

Частота невідома: порушення мозкового кровообігу, поверхневий флебіт¹, пурпура¹.

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Частота невідома: утруднене дихання¹, нежить¹.

Порушення з боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання, шлункові коліки, метеоризм.

Нечасто: запор.

Частота невідома: біль у животі, здуття живота, диспепсія¹, діарея¹, ректальні симптоми¹.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Рідко: порушення функції печінки та відтоку жовчі.

Частота невідома: холестатична жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Нечасто: акне, облісіння, сухість шкіри, вузлова еритема, кропив'янка.

Рідко: висип.

Частота невідома: контактний дерматит, екзема, зміни нігтьової пластини¹, вузлуваті зміни шкіри¹, гірсутизм¹.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

Нечасто: суглобові симптоми, м'язові судоми.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: збільшення частоти позивів та частоти сечовипускання.

Частота невідома: нетримання сечі¹, цистит¹, знебарвлення сечі¹, гематурія¹.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: чутливість/біль/напруження у молочних залозах, проривні кровотечі або кров'яністі виділення, вагінальні виділення, вульварні/вагінальні симптоми, менструальні розлади.

Нечасто: збільшення молочних залоз, підвищена чутливість молочних залоз, гіперплазія ендометрія.

Рідко: болісні менструації, передменструальний синдром.

Частота невідома: маткові симптоми¹.

Загальні порушення і реакції у місці введення.

Часто: подразнення, свербіж у місці нанесення, біль, гіпергідроз.

Нечасто: втома.

Частота невідома: відхилення лабораторних показників від норми¹, астенія¹, гіпертермія¹, грипозні симптоми¹, нездужання¹.

¹Окремі повідомлення. Зважаючи на невелику кількість людей, які брали участь у дослідженнях (n = 611), на підставі отриманих результатів наведені побічні реакції не можна класифікувати як такі, що виникають нечасто або рідко.

² Див. розділи «Противопоказання» та «Особливості застосування».

Інші побічні реакції, що виникали при естроген-прогестагенній комбінованій терапії:

Естрогензалежні доброякісні та злоякісні пухлини, наприклад рак ендометрія.

Розвиток інфаркту міокарда та інсульту.

Порушення роботи жовчного міхура.

Поодинокі випадки хлоазми, мультиформної еритеми.

Розвиток деменції у віці після 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик розвитку раку молочних залоз.

Ризик розвитку раку молочних залоз зростає у жінок, які застосовували комбінацію естрогену і прогестагену більше п'яти років. Ризик значно менший у жінок, які застосовували монотерапію естрогеном, ніж у тих, хто застосовував естроген-прогестагенну комбінацію. Ступінь ризику залежить від тривалості лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик розвитку раку ендометрія.

Пацієнтки з інтактною маткою у постменопаузі.

Ризик розвитку раку ендометрія у жінок з інтактною маткою, які не застосовують ЗГТ, становить 5 : 1000.

Монотерапія естрогенами не рекомендована для ЗГТ жінкам з інтактною маткою, оскільки зростає ризик раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»).

За результатами епідеміологічних досліджень, збільшення ризику розвитку раку ендометрія залежить від тривалості монотерапії естрогенами та дози естрогену і становить від 5 до 55 додаткових випадків на 1 тисячу жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання прогестагенів до терапії естрогенами принаймні на 12 днів протягом кожного періоду запобігає збільшенню цього ризику.

Відповідно до досліджень MWS («Дослідження мільйона жінок»), застосування комбінованої ЗГТ (циклічної або безперервної) протягом 5 років не збільшує ризик розвитку раку ендометрія [(відносний ризик 1,0 (95 % ДІ 0,8–1,2))].

Ризик розвитку раку яєчників.

Застосування ЗГТ при монотерапії або у комбінації з прогестагенами асоційоване з незначним збільшенням ризику розвитку раку яєчників.

Згідно з дослідженнями, за 5 років ЗГТ у жінок віком від 50 до 54 років зафіксовано приблизно 1 випадок раку яєчників на 2000 пацієнток, які отримували ЗГТ, та 2 випадки раку яєчників на 2000 пацієнток, які не отримували ЗГТ.

Ризик розвитку емболії вен.

ЗГТ пов'язана з 1,3– 3-кратним підвищенням ризику розвитку венозної тромбоемболії, наприклад тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Розвиток хвороби найімовірніший у перший рік ЗГТ.

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищується у пацієнток віком від 60 років, котрі застосовують ЗГТ.

Ризик розвитку ішемічного інсульту.

Відносний ризик ішемічного інсульту зростає у 1,5 раза у пацієнток, котрі застосовують як монотерапію естрогенами, так і естроген-прогестагенну комбіновану терапію. Ризик геморагічного інсульту упродовж ЗГТ не підвищується.

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості лікування, проте ризик як такий, очевидно, залежить від віку, тому загальний ризик розвитку інсульту з віком підвищується у пацієнток, які застосовують ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище + 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 0,5 г або 1 г гелю у пакутику; по 28 пакутиків у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/ Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Орїонінтїє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/ Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата останнього перегляду. 04.10.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
04.10.2018 № 1809
Регистрационное удостоверение
№ UA/7892/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного средства

ДИВИГЕЛЬ
(DIVIGEL)

Состав:

действующее вещество: эстрадиол;

1 пакетик содержит эстрадиола гемигидрата эквивалентно 0,5 мг или 1 мг эстрадиола;

вспомогательные вещества: карбомер 974Р, триэтанолламин, пропиленгликоль, этанол 96 %, вода очищенная.

Лекарственная форма. Гель.

Основные физико-химические свойства: однородный опалесцирующий гель.

Фармакотерапевтическая группа. Простые препараты природных и полусинтетических эстрогенов. Эстрадиол. Код АТХ G03C A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эстрадиола валерат, который является синтетическим 17β-эстрадиолом, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он компенсирует сниженные уровни эстрогенов у женщин в период менопаузы, облегчая таким способом симптомы менопаузы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, которая возникает в период менопаузы или после овариоэктомии.

Трансдермальное применение эстрадиола совместно с медроксипрогестерона ацетатом способствует снижению уровня общего холестерина без изменения показателей холестерина липопротеидов высокой плотности. Эффективность Дивигеля для коррекции снижения плотности костной ткани в постменопаузальном периоде такая же, как и при применении пероральных эстрогенных препаратов.

Фармакокинетика.

Дивигель представляет собой гель эстрадиола на спиртовой основе.

При нанесении геля на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу, попадая в кровеносную систему. Нанесение препарата на площадь 200–400 см² (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако, если препарат наносить на большую площадь, степень всасывания значительно снижается. Некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожной клетчатке, откуда постепенно проникает в системный кровоток. Трансдермальное применение позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма. По этой причине колебания концентрации эстрогена в плазме крови при применении Дивигеля выражены гораздо меньше, чем при применении пероральных эстрогенов.

При трансдермальном нанесении Дивигеля концентрации эстрадиола в плазме были следующими:

Доза Дивигеля	C _{макс} (пмоль/л)	C _{среднее} (пмоль/л)	C _{мин} (пмоль/л)
0,5 мг	143	75	92
1 мг	247	124	101
1,5 мг	582	210	152

Во время лечения препаратом соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне 0,4–0,7, тогда как при пероральном приеме эстрогенов оно обычно падает к уровню менее 0,2. Стойкий показатель биодоступности составляет 82 % сравнительно с эквивалентной пероральной дозой эстрадиола валерата.

Метаболизм и экскреция Дивигеля при трансдермальном применении аналогичны таковым у естественных эстрогенов.

Клинические характеристики.

Показания.

Симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, при естественной или искусственной менопаузе.

Для профилактики постменопаузального остеопороза с высоким риском перелома, когда другие лекарственные средства для профилактики остеопороза противопоказаны или непригодны.

Противопоказания.

Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).

Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия).

Влагалищные кровотечения невыясненной этиологии.

Не подвергавшаяся лечению гиперплазия эндометрия.

Тромбоэмболические заболевания вен, в том числе в анамнезе (тромбоз глубоких вен (ТГВ), эмболия легочной артерии).

Диагностированное повышенное свертывание крови (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина).

Острая тромбоэмболия артерий, в том числе в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда).

Острые заболевания печени, в том числе в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функций печени).

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Порфирия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Одновременное применение препаратов– индукторов печеночных ферментов, особенно цитохрома Р450, может ускорять метаболизм эстрадиола. Эти вещества включают противосудорожные лекарственные средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и противомикробные лекарственные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Ритонавир и нелфинавир, хотя и являются мощными ингибиторами, при одновременном применении с эстрогенами проявляют, наоборот, индуцирующий эффект.

Растительные препараты, которые содержат траву зверобоя продырявленного, могут усиливать метаболизм эстрогенов. Клинически значимое повышение метаболизма эстрогенов может привести к снижению эффективности указанных гормонов и провоцировать изменения периодичности менструальных кровотечений.

Клинически повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффекта и изменению характера влагалищного кровотечения.

Особенности применения.

Опыт заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в лечении женщин старше 65 лет незначительный.

ЗГТ следует применять только при наличии постменопаузальных симптомов, которые негативно влияют на качество жизни.

Следует тщательным образом оценивать (по крайней мере ежегодно) соотношение риска и пользы терапии.

ЗГТ можно продолжать до тех пор, пока ее польза превышает риски.

Информация о побочных эффектах, связанных с заместительной гормональной терапией преждевременной менопаузы, ограничена. Из-за низкого абсолютного риска побочных реакций у молодых женщин соотношение риска и пользы для этих женщин может быть более благоприятным, чем у пожилых.

Обследования.

Перед началом или повторным назначением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) врачу необходимо собрать полный личный и семейный анамнез пациентки, следует провести медицинское обследование (включая органы малого таза и молочные железы) с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимой осторожности при назначении препарата.

В процессе лечения рекомендуется проводить периодические обследования. Частота и вид методов обследования определяются для каждой пациентки индивидуально. Женщин нужно информировать, о каких изменениях в молочных железах следует сообщать врачу. Исследования, включая маммографию, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптироваться к индивидуальным клиническим потребностям каждой пациентки.

Состояния, требующие контроля.

Если какое-либо из нижеперечисленных состояний имеется, возникало раньше и/или обострялось в период беременности или предыдущей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным присмотром врача. Эти состояния в некоторых случаях могут рецидивировать или обостряться во время лечения Дивигелем: лейомиома (фибромиома) матки или эндометриоз, тромбоз эмболические заболевания, если они были в прошлом, или их угроза, факторы риска эстрогензависимых опухолей (например, I степень наследственности рака молочной железы), артериальная гипертензия, заболевание печени (например, аденома печени), сахарный диабет с поражением сосудов или без поражения, холелитиаз, мигрень или сильная головная боль, системная красная волчанка, гиперплазия эндометрия в анамнезе, эпилепсия, астма, отосклероз, наследственный отек Квинке.

Причины немедленного прекращения терапии.

Терапию следует прекратить в случае, если были обнаружены противопоказания и если возникли такие состояния: желтуха или ухудшение функции печени, выраженное повышение артериального давления, новые приступы мигреноподобной головной боли, беременность.

Гиперплазия эндометрия и карцинома.

Риск гиперплазии эндометрия и рака увеличивается, если пациентки с интактной маткой лечатся только эстрогенами в течение длительного времени. Сообщалось о 2–12-кратном увеличении риска рака эндометрия, в соответствии с длительностью лечения и дозой эстрогенов, у пациентов, которые применяли эстрогены, в сравнении с теми, которые не применяли.

После прекращения лечения риск может оставаться повышенным в течение по крайней мере 10 лет.

У женщин с интактной маткой непрерывная комбинированная терапия эстрогена и гестагена или циклическое добавление прогестагена, по крайней мере на 12 дней в течение одного месяца или в течение 28 дней, предотвращает риск, связанный с увеличением эстрогена.

В течение первого месяца лечения могут возникать прорывные кровотечения и кровянистые выделения. Если кровотечение или кровянистые выделения появляются через некоторое время после начала лечения или если это продолжается и после прекращения лечения, причины

кровотечения должны быть изучены. При необходимости следует сделать биопсию эндометрия, чтобы исключить злокачественную трансформацию клеток.

Лечение эстрогенами без добавления прогестагена может привести к передраковым или злокачественным изменениям в очаге эндометриоза. Таким образом, нужно рассмотреть целесообразность добавления прогестагена во время терапии эстрогенами для пациенток, которые перенесли гистерэктомию из-за эндометриоза, особенно для пациенток с обнаруженными очагами эндометриоза.

Рак молочных желез.

Риск развития рака молочной железы повышается как у пациенток, которые применяют комбинацию эстрогена и гестагена, так и у тех, которые применяют только эстроген.

Эстроген-прогестагенная комбинированная терапия.

Рандомизированные, плацебо-контролируемые и эпидемиологические исследования показали, что применение комбинации эстрогена и прогестагена для заместительной гормональной терапии повышает риск развития рака молочных желез. Эффект проявляется приблизительно через 3 года.

Монотерапия эстрогенами.

У женщин, которые перенесли гистерэктомию, применение эстрогенов для заместительной гормональной терапии не приводит к повышению риска возникновения рака молочных желез.

Другие наблюдения показывают незначительное повышение риска развития рака молочной железы, однако это повышение намного меньше, чем при применении эстроген-прогестагенной комбинации (см. раздел «Побочные реакции»).

Очевидно увеличение риска раковых заболеваний в случае многолетней терапии эстрогенами. Однако риск возвращается к исходному уровню через несколько (не больше пяти) лет после прекращения лечения.

ЗГТ, особенно эстроген-прогестагенные комбинации, увеличивают плотность тканей молочной железы, что может привести к ухудшению радиологической диагностики рака молочной железы.

Рак яичников.

Рак яичников встречается намного реже, чем рак молочной железы. Длительное применение (по меньшей мере 5-10 лет) эстрогенной ЗГТ было связано с небольшим увеличением риска развития рака яичников. По данным некоторых исследований, длительное применение комбинированной ЗГТ может быть связано с аналогичным или даже меньшим риском (см. раздел «Побочные реакции»).

Венозная тромбоэмболия.

ЗГТ связана с 1,3-3-кратным увеличением риска развития венозной тромбоэмболии, например тромбоза глубоких вен или легочной эмболии. Развитие болезни вероятнее всего в первый год заместительной гормональной терапии (см. раздел «Побочные реакции»).

У пациенток со склонностью к тромбозам риск развития венозной тромбоэмболии является большим. Поскольку ЗГТ может его увеличить, она противопоказана таким пациенткам (см. раздел «Побочные реакции»).

Общие факторы риска развития венозной тромбоэмболии включают прием эстрогенов, преклонный возраст, обширные оперативные вмешательства, длительную иммобилизацию, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), беременность/ послеродовой период, системную красную волчанку и рак. Не было достигнуто консенсуса в вопросе о возможной роли варикоза вен в развитии венозной тромбоэмболии.

Для всех хирургических больных должна быть рассмотрена необходимость специальных профилактических мероприятий, чтобы предупредить послеоперационную тромбоэмболию. Если пациентке необходимо иммобилизовать на длительное время после плановой операции, рекомендуется прекращение заместительной гормональной терапии за 4–6 недель до оперативного вмешательства. Лечение не следует продолжать до возобновления надлежащей двигательной активности.

Если родственники женщины первой степени в молодом возрасте болели венозной

тромбоэмболией, следует рассмотреть целесообразность проведения скринингового исследования тромбофилии. Перед этим необходимо сообщить женщине, что указанное исследование имеет ограниченную информативность (идентифицируется только часть нарушений, которые могут привести к тромбофилии). Если установлена повышенная склонность к образованию тромбов, известно о случаях тромбоза у родственников или установленное нарушение является серьезным (например, дефицит антитромбина, протеина S и/или C или имеет место комбинация указанных состояний), проведение ЗГТ противопоказано. Если пациентка длительное время принимает антикоагулянты, следует хорошо взвесить преимущества и риски заместительной гормональной терапии.

Лечение следует прекратить, если венозная тромбоэмболия развивается в начале терапии. Пациентка должна знать, при возникновении каких симптомов тромбоэмболии следует немедленно обратиться к врачу (например, болезненный отек ноги, внезапная боль в груди, затрудненное дыхание).

Ишемическая болезнь сердца.

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не было обнаружено защитного эффекта заместительной гормональной терапии эстроген-прогестагенной комбинацией или монотерапией эстрогенами у пациенток с ишемической болезнью сердца или у других женщин.

Эстроген-прогестагенная комбинированная терапия.

Относительный риск развития ишемической болезни сердца немного повышается при применении эстроген-прогестагенной комбинированной терапии. Абсолютный риск развития ишемической болезни сердца зависит от возраста. Количество случаев ишемической болезни сердца в результате эстроген-прогестагенной комбинированной терапии у здоровых женщин, близких к менопаузе, очень мало, но с возрастом увеличивается.

Монотерапия эстрогенами.

Рандомизированные контролируемые испытания не обнаружили повышенного риска развития ишемической болезни сердца у женщин после гистеректомии, которые применяли только эстроген.

Ишемический инсульт.

Эстроген-прогестагенная комбинированная терапия и монотерапия эстрогенами связана с 1,5-кратным увеличением риска ишемического инсульта. Относительный риск не изменяется с возрастом или после менопаузы. Поскольку риск инсульта значительно зависит от возраста, у женщин, которые применяют ЗГТ, общий риск инсульта с возрастом растет (см. раздел «Побочные реакции»).

Другие особенности.

Эстрогены могут повлечь задержку жидкости в организме, поэтому пациентки с нарушением функции сердца и почек должны находиться под особым контролем.

Следует тщательным образом наблюдать за пациентками с гипертриглицеридемией, которым применяют ЗГТ. Известно несколько случаев резкого повышения уровня триглицерида в плазме крови при применении эстрогенов таким пациенткам, что может привести к развитию панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тиреоидсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, измеряемого с помощью связанного с белком йода, концентрации Т4 (колоночный или радиоиммунный метод исследования) или концентрации Т3 (радиоиммунный метод исследования). Повышение уровня Т3 снижается, что отображает повышенный уровень ТСГ, концентрации свободных Т4 и Т3 изменяются.

Могут повышаться концентрации в сыворотке крови и других связывающих протеинов, например кортикоидсвязывающего глобулина (КСГ), глобулина, который связывает половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых стероидных гормонов соответственно. Концентрации свободного или биологически активного гормона остаются неизменными. Концентрация других протеинов плазмы может повышаться (ангиотензин/ренин-субстрат, альфа-1-трипсин, церулоплазмин).

Изредка может возникать хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы во время беременности. Женщинам со склонностью к хлоазме следует свести к минимуму влияние солнечного света или ультрафиолетового излучения во время ЗГТ.

ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Существует ряд доказательств, что риск развития деменции увеличивается у женщин старше 65 лет в начале и на протяжении терапии эстрогенами.

Дивигель содержит пропиленгликоль, который может раздражать кожу.

Дивигель не является контрацептивом, поэтому необходимо применять надлежащие средства контрацепции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение Дивигеля в период беременности или кормления грудью не показано.

Если пациентка забеременела во время терапии, лечение Дивигелем следует немедленно прекратить.

По результатам большинства эпидемиологических исследований, случайное применение эстрогена во время беременности не имеет тератогенного или фетотоксического эффектов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Дозировка.

Дивигель – это гель для трансдермального применения, предназначенный для продолжительного или циклического лечения. Обычная начальная доза составляет 1 г геля в сутки, что соответствует 1 мг эстрадиола. Длительность применения и дозы подбирает врач с учетом индивидуальных особенностей пациентки (в зависимости от клинического состояния, после 2–3 циклов дозу можно корректировать: от 0,5 г до 1,5 г геля в сутки, что соответствует 0,5–1,5 мг эстрадиола в сутки).

Для пациенток с интактной маткой Дивигель необходимо комбинировать с терапией прогестагенами с интервалом в 1 месяц, применяя, например, медроксипрогестерона ацетат, норэтиндрон, норэтиндрона ацетат или дидрогестерон, в течение не менее 12–14 дней.

Прогестагены не рекомендованы женщинам после гистерэктомии, если у них не был диагностирован эндометриоз.

Пациентки, которые не применяли раньше заместительную гормональную терапию (ЗГТ) или переходят на Дивигель после длительной комбинированной терапии, могут начать лечение Дивигелем в любой день. Пациентки, которые переходят на Дивигель после непрерывной заместительной гормональной терапии, могут начать лечение Дивигелем после окончания последнего лечебного цикла.

При лечении постменопаузальных симптомов следует применять наименьшую эффективную дозу, и длительность лечения должна быть как можно короче.

Если пациентка забыла вовремя нанести гель, следует продолжить лечение, как обычно, на следующий день.

При нерегулярном применении препарата могут возникнуть менструальноподобные маточные кровотечения.

Способ применения.

Дивигель следует наносить на чистую сухую кожу.

Дозу Дивигеля наносить 1 раз в сутки на кожу бедер или нижней части туловища, регулярно изменяя место нанесения. Площадь нанесения по размеру — 1–2 ладони. Дивигель не следует наносить на молочные железы, лицо, гениталии, а также на участки кожи с раздражением. После нанесения препарата нужно подождать несколько минут, пока гель не подсохнет. Место нанесения не следует мыть в течение одного часа. Следует избегать случайного попадания Дивигеля в глаза. Необходимо вымыть руки сразу после нанесения геля.

Дети. Препарат детям не применять.

Передозировка.

Исследования острой токсичности не указывают на риск острых побочных реакций после применения дозы, которая в несколько раз больше рекомендованной.

У некоторых женщин может возникать тошнота, головная боль, рвота, кровотечение отмены.

Согласно нескольким сообщениям, никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось у детей, которые приняли пероральные контрацептивы с большой дозой эстрогенов.

Лечение симптоматическое.

При трансдермальном применении передозировка эстрадиола маловероятна. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Гель следует смыть.

Побочные реакции.

В течение первых нескольких месяцев лечения возможны прорывные кровотечения и кровянистые выделения, чувствительность или увеличение груди. Эти симптомы обычно являются кратковременными и исчезают на протяжении лечения.

Нижеприведенные данные получены при проведении клинических испытаний и в пострегистрационном периоде. Побочные реакции могут возникнуть приблизительно у 76 % пациентов. Побочными реакциями, которые были зафиксированы у более чем 10 % пациентов во время клинических исследований, были реакции в месте нанесения и болезненность молочных желез.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию:

часто ($\geq 1/100 < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 < 1/1000$); частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

Побочные реакции, которые возникали при трансдермальном применении эстрадиола.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

Нечасто: доброкачественные опухоли молочной железы и эндометрия.

Частота неизвестна: миома.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Частота неизвестна: обострение наследственного ангионевротического отека.

Нарушения метаболизма и питания.

Часто: отек, увеличение массы тела, снижение массы тела.

Нечасто: повышение аппетита.

Частота неизвестна: гиперхолестеринемия¹.

Психические расстройства.

Часто: депрессия, нервозность, сонливость.

Нечасто: изменения либидо и настроения, тревожность, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания.

Частота неизвестна: эйфория¹, возбуждение¹.

Нарушения со стороны нервной системы.

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: мигрень, парестезии.

Частота неизвестна: тремор¹.

Нарушения со стороны органов зрения.

Нечасто: нарушение зрения.

Редко: непереносимость контактных линз.

Частота неизвестна: сухость глаз¹.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: приливы.

Нечасто: усиленное сердцебиение.

Редко: повышение артериального давления, тромбоз вен (например, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тромбоз вен таза), легочная эмболия².

Частота неизвестна: нарушение мозгового кровообращения, поверхностный флебит¹, пурпура¹.

Нарушения со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.

Частота неизвестна: затрудненное дыхание¹, насморк¹.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта.

Часто: тошнота, рвота, желудочные колики, метеоризм.

Нечасто: запор.

Частота неизвестна: боль в животе, вздутие живота, диспепсия¹, диарея¹, ректальные симптомы¹.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Редко: нарушение функции печени и оттока желчи.

Частота неизвестна: холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Нечасто: акне, облысение, сухость кожи, узловая эритема, крапивница.

Редко: сыпь.

Частота неизвестна: контактный дерматит, экзема, изменения ногтевой пластины¹, узелковые изменения кожи¹, гирсутизм¹.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.

Нечасто: суставные симптомы, мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы.

Нечасто: увеличение частоты позывов и частоты мочеиспускания.

Частота неизвестна: недержание мочи¹, цистит¹, обесцвечивание мочи¹, гематурия¹.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Часто: чувствительность/боль/напряжение молочных желез, прорывные кровотечения или кровянистые выделения, вагинальные выделения, вульварные/влагалищные симптомы, менструальные расстройства.

Нечасто: увеличение молочных желез, повышенная чувствительность молочных желез, гиперплазия эндометрия.

Редко: болезненные менструации, предменструальный синдром.

Частота неизвестна: маточные симптомы¹.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Часто: раздражение, зуд в месте нанесения, боль, гипергидроз.

Нечасто: усталость.

Частота неизвестна: отклонение лабораторных показателей от нормы¹, астения¹, гипертермия¹, гриппозные симптомы¹, недомогание¹.

¹Отдельные сообщения. Ввиду небольшого количества людей, которые принимали участие в исследованиях (n = 611), на основании полученных результатов приведенные побочные реакции нельзя классифицировать как возникающие нечасто или редко.

² См. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

Другие побочные реакции, которые возникали при эстроген-прогестагенной комбинированной терапии:

Эстрогензависимые доброкачественные и злокачественные опухоли, например рак эндометрия.

Развитие инфаркта миокарда и инсульта.

Нарушения работы желчного пузыря.

Одиночные случаи хлоазмы, мультиформной эритемы.

Развитие деменции после 65 лет.

Риск развития рака молочных желез.

Риск развития рака молочных желез возрастает у женщин, которые применяли комбинацию эстрогена и прогестагена более пяти лет. Риск значительно меньше у женщин, которые применяли монотерапию эстрогеном, чем у применявших эстроген-прогестагенную комбинацию. Степень риска зависит от длительности лечения.

Риск развития рака эндометрия.

Пациентки с интактной маткой в постменопаузе.

Риск развития рака эндометрия у женщин с интактной маткой, не применяющих ЗГТ, составляет 5 : 1000.

Монотерапия эстрогенами не рекомендуется для ЗГТ женщинам с интактной маткой, так как увеличивается риск рака эндометрия (см. раздел «Особенности применения»).

По результатам эпидемиологических исследований, увеличение риска развития рака эндометрия зависит от длительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена и составляет от 5 до 55 дополнительных случаев на тысячу женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестагенов к терапии эстрогенами по крайней мере на 12 дней в течение каждого периода предотвращает увеличение этого риска.

Согласно исследованию MWS («Исследование миллиона женщин»), применение комбинированной ЗГТ (циклической или непрерывной) в течение 5 лет не увеличивает риск развития рака эндометрия [(относительный риск 1,0 (95 % ДИ 0,8–1,2))].

Риск развития рака яичников.

Применение ЗГТ при монотерапии или в комбинации с прогестагенами ассоциировано с незначительным увеличением риска развития рака яичников.

Согласно исследованиям, за 5 лет ЗГТ у женщин в возрасте от 50 до 54 лет зафиксирован примерно 1 случай рака яичников на 2000 пациенток, получавших ЗГТ, и 2 случая рака яичников на 2000 пациенток, не получавших ЗГТ.

Риск развития эмболии вен.

ЗГТ связана с 1,3–3-кратным увеличением риска развития венозной тромбоэмболии, например тромбоза глубоких вен или легочной эмболии. Развитие болезни более вероятно в первый год ЗГТ.

Риск развития ишемической болезни сердца.

Риск развития ишемической болезни сердца несколько повышается у пациенток старше 60 лет, которые применяют ЗГТ.

Риск развития ишемического инсульта.

Относительный риск ишемического инсульта вырастает в 1,5 раза у пациенток, которые применяют как монотерапию эстрогенами, так и комбинированную эстроген-прогестагенную терапию. Риск геморрагического инсульта на протяжении ЗГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или длительности лечения, однако риск как таковой, очевидно, зависит от возраста, поэтому общий риск развития инсульта с возрастом повышается у пациенток, которые применяют ЗГТ.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше + 25 °С в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 0,5 г или 1 г геля в пакетике; по 28 пакетиков в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/ Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/ Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата последнего пересмотра. 04.10.2018.