

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ДИВІГЕЛЬ**  
**(DIVIGEL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* естрадіол; 1 пакетик містить естрадіолу гемігідрат, що еквівалентно 0,5 мг або 1 мг естрадіолу;

*допоміжні речовини:* карбопол 974Р, троламін, пропіленгліколь, етанол (96 %), вода очищена.

**Лікарська форма.** Гель.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени. Код АТС G03C A03.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів, при природній або штучній менопаузі, а також для профілактики постменопаузального остеопорозу.

**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 наявні або в анамнезі (тромбоз глибоких вен (ТГВ), емболія легеневої артерії).

Гостра тромбоемболія артерій наявна або в анамнезі (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).

Гострі захворювання печінки наявні або в анамнезі (до нормалізації лабораторних показників функцій печінки).

Підвищена чутливість до активного інгредієнта чи допоміжних речовин в анамнезі.

Порфірія.

**Спосіб застосування та дози.**

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-х циклів дозу можна коригувати: від 0,5 до 1,5 г гелю на добу, що відповідає 0,5–1,5 мг естрадіолу на добу).

У пацієток з інтактною маткою необхідно комбінувати Дивігель із адекватною дозою прогестерону відповідно до тривалості прийому, наприклад, 12–14 днів підряд протягом місяця або постійно, для запобігання розвитку естроген-стимульованої гіперплазії ендометрія.

Доза Дивігелю наноситься 1 раз на добу на шкіру нижньої частини передньої стінки живота або по черзі на праву чи ліву сідницю. Площа нанесення дорівнює за розміром

1–2 долоням. 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. Треба уникати випадкового потрапляння Дивігелю в очі. Необхідно мити руки відразу після нанесення гелю. Якщо пацієнтка забула вчасно нанести гель, потрібно зробити це якомога швидше, однак не пізніше ніж через 12 годин від моменту нанесення препарату згідно встановленого часу. Якщо минуло більше 12 годин, нанесення Дивігелю слід відкласти до наступного разу. При нерегулярному застосуванні препарату можуть виникнути менструальноподібні маткові кровотечі.

### **Побічні реакції.**

Побічна дія, як правило, виражена слабо і дуже рідко потребує припинення лікування. Якщо вона все ж таки виникає, то звичайно лише в перші місяці лікування.

	<b>Часто</b> ( $>1/100$ , $1/10$ )	<b>Нечасто</b> ( $>1/1000$ ; $< 1/100$ )	<b>Рідко</b> ( $>1/10\ 000$ ; $<1/1000$ )
Порушення метаболізму	Набряки, збільшення маси тіла		
Розлади психіки		Зміни настрою та порушення лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль	Мігрень	
З боку серцево-судинної системи			Підвищення артеріального тиску, тромбоемболія вен
З боку травного тракту	Нудота, блювання, шлункові коліки		Порушення функції печінки та відтоку жовчі
З боку шкіри			Висип
З боку репродуктивної системи	Невпорядковані вагінальні кровотечі або виділення		
Новоутворення в молочних залозах		Рак молочної залози	
Реакції в місці застосування	Подразнення шкіри		

Повідомляють про вкрай поодинокі випадки хлоазми, мультиформної еритеми, вузлуватої еритеми й геморагічного висипу у жінок, які застосовували замісну гормональну терапію (ЗГТ). Венозні тромбоемболії (наприклад, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок або тромбоз вен таза й емболія легеневих артерій), частіше зустрічаються в пацієнток, які застосовували ЗГТ, ніж в тих, які ЗГТ не застосовували.

### **Передозування.**

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

У більшості випадків естрогени добре переносяться, навіть у великих дозах. Симптомами передозування звичайно є болі в молочних залозах, здуття живота, тривожність, дратівливість. Ці симптоми зникають при відміні препарату або зниженні дози.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Застосування Дивігелю у період вагітності та годування груддю не показане. Проте необхідність подальшого застосування препарату при діагностуванні вагітності вирішує лікар.

### **Особливості застосування.**

Дивігель необхідно застосовувати тільки за призначенням лікаря.

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

У процесі лікування рекомендується проводити періодичні обстеження. Частота і вид методів, що входять до нього, визначаються для кожної пацієнтки індивідуально. Жінок треба інформувати, про які зміни в їхніх молочних залозах слід повідомляти лікарю. Дослідження, включаючи мамографію, повинні проводитися відповідно до прийнятих норм і адаптуватися до індивідуальних клінічних потреб кожної пацієнтки.

Якщо будь-який з нижчеперелічених станів наявний, зустрічався раніше і/або загострювався під час 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, зокрема лейоміома (фіброміома) матки або ендометріоз, тромбоемболічні захворювання, якщо вони були в анамнезі, фактори ризику естрогензалежних пухлин (наприклад, 1-й 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.

Терапія повинна бути припинена у випадку, якщо були виявлені протипоказання і при виникненні таких станів: жовтяниця або погіршення функції печінки, виражене підвищення артеріального тиску, нові напади мігреноподібного головного болю.

Тривале застосування естрадіолу без додавання гестагенних препаратів може спричинити гіперплазію ендометрія, що збільшує ризик розвитку раку ендометрія. Таким чином, у пацієнок з інтактною маткою застосування Дивігелю обов'язково повинне супроводжуватися циклічним призначенням гестагенів.

Під час прийому Дивігелю у комбінації з прогестагеном у 80–90 % жінок спостерігаються регулярні менструальноподібні кровотечі із середньою тривалістю 5–6 днів. Менструальноподібні кровотечі починаються звичайно протягом 1–7 днів після останнього прийому прогестагену. Кровотечі "прориву" і/або незначні кров'яністі виділення спостерігаються під час лікування приблизно в 4–5 % жінок. Аменорея зустрічається у 3–5 % жінок у 1-й рік лікування.

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі, тому пацієнтки з порушенням функції серця й нирок повинні перебувати під особливим контролем. Пацієнтки з нирковою недостатністю потребують особливо уважного спостереження, оскільки слід очікувати підвищення рівня діючих речовин Дивігелю в крові.

Зміни толерантності до глюкози спостерігалися в деяких пацієнок, які приймали естроген/прогестагенові препарати. Дивігель може підвищувати чутливість до інсуліну й прискорювати його елімінацію. У хворих на цукровий діабет слід уважно стежити за рівнем глюкози крові в перші місяці ЗГТ.

Відомо про підвищення ризику виникнення хірургічно підтвердженої жовчнокам'яної хвороби в постменопаузі у жінок, які приймали естрогени.

Застосування естрогенів може змінити результати деяких ендокринологічних тестів, показників

функцій печінки.

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

Естрогени підвищують рівень тиреоїд-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення рівня циркулюючої кількості гормонів щитовидної залози, вимірюваного за допомогою протеїн-зв'язаного йоду, концентрації Т4 (колоночний або радіоімунний метод дослідження) або концентрації Т3 (радіоімунний метод дослідження). Підвищення рівня Т3 знижується, що відображає підвищений ТЗГ, концентрації вільних Т4 і Т3 змінюються.

Можуть підвищуватися концентрації в сироватці крові й інших зв'язуючих протеїнів, наприклад, кортикоїд-зв'язуючий глобулін (КЗГ), глобулін, 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).

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Терапія Дивігелем не впливає на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Є посилання на те, що естрогени можуть знижувати ефект антигіпертензивних і протидіабетичних препаратів та антикоагулянтів. Супутнє застосування препаратів, індукторів печінкових ферментів (барбітуратів, карбамазепіну, гризеофульвіну і рифампіцину) може знижувати рівень естрадіолу в плазмі крові. Ритонавір і нелфінавір, хоча й є потужними інгібіторами, при одночасному застосуванні з естрогенами виявляють, навпаки, індукуючий ефект. Рослинні препарати, що містять траву звіробою продірявленого, можуть підсилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів. При трансдермальному застосуванні препарат минає ефект "першого проходження" через печінку, отже, трансдермально нанесені естрогени і прогестагени меншою мірою піддаються впливу індукторів ферментів, ніж гормони, прийняті внутрішньо.

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

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

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

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

##### *Фармакокінетика.*

При нанесенні гелю на шкіру спирт швидко випаровується і естрадіол проникає через шкіру, потрапляючи в кровоносну систему. Нанесення препарату на площу 200–400 см<sup>2</sup> (розмір однієї або двох долонь) не впливає на кількість абсорбованого естрадіолу. Однак, якщо препарат наноситься на велику площу, ступінь всмоктування значно знижується. Деяка кількість естрадіолу затримується в підшкірній клітковині, звідки поступово проникає в кров'яне русло. Трансдермальне застосування

Сторінка 5 з 5. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України дозволяє уникнути першої стадії печінкового метаболізму. З цієї причини коливання концентрації естрогену в плазмі крові при застосуванні Дивігелю виражені значно менше, ніж при використанні пероральних естрогенів.

При трансдермальній нанесенні естрадіолу в дозі 1 мг (1 г Дивігелю) створюється максимальна концентрація (С<sub>макс</sub>) у плазмі крові приблизно 157 пікомоль/л. Відповідна середня концентрація (С<sub>ср</sub>) за інтервал між прийманням препарату становить 112 пікомоль/л. Відповідна середня вільна концентрація (С<sub>мін</sub>) у плазмі крові становить 82 пікомоль/л. Під час лікування препаратом співвідношення естрадіол/естрон зберігається на рівні 0,4–0,7, тоді як при пероральному прийомі естрогенів воно звичайно падає до рівня менше 0,2. Стійкий показник біодоступності становить 82 % порівнянно з еквівалентною пероральною дозою естрадіолу валерату.

**Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** ніжний, опалесцювальний гель.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** По 0,5 г або 1 г гелю у пакетику; по 28 пакеतिकів в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

**Місцезнаходження.** Орїонінтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.