# ИНСТРУКЦИЯ
**для медицинского применения препарата**

# ДИВИГЕЛЬ
# (DIVIGEL)

***Состав:***
*действующее вещество:* эстрадиол; 1 пакетик содержит эстрадиола гемигидрат, что эквивалентно 0,5 мг или 1 мг эстрадиола;
*вспомогательные вещества:* карбомер 974Р, триэтаноламин, пропиленгликоль, этанол 96 %, вода очищенная.

**Лекарственная форма.** Гель.

**Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой сферы. Эстрогены. Код АТС G03C A03.

**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 наличии или 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 наличии или в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда).
Острые заболевания печени, в наличии или в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функций печени).
Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
Порфирия.

***Способ применения и дозы.***
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-х 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, используя, например, медроксипрогестерона ацетат, норэтиндрон, норетиндронацетат или дидрогестерон, продолжительностью не менее 12-14 дней.

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

***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 (≥ 1/100 < 1/10); нечасто (≥ /1000 < 1/100); редко (≥ 1/10000 < 1/1000); частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

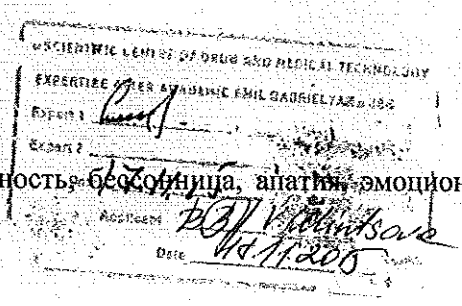
*Побочные реакции, которые возникали при трансдермальном применении эстрадиола.*
Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

*Нечасто:* доброкачественные опухоли молочной железы и эндометрия.
*Частота неизвестна:* миома.

Нарушения со стороны иммунной системы.
*Частота неизвестна:* обострение наследственного ангионевротического отека.

Нарушения метаболизма и питания.
*Часто:* отек, увеличение массы тела.
*Нечасто:* повышение аппетита.
*Частота неизвестна:* гиперхолестеринэмия[1].

Психические расстройства.
*Часто:* депрессия, нервозность, сонливость.
*Нечасто:* изменения либидо и настроения, тревожность, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания.
*Частота неизвестна:* эйфория[1], возбуждение[1].



Нарушения со стороны нервной системы.
*Часто:* головная боль, головокружение.
*Нечасто:* мигрень, парестезии.
*Частота неизвестна*: тремор[1].

Нарушения со стороны органов зрения.
*Частота неизвестна*: нарушения зрения[1], сухость глаз[1].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.
*Часто:* приливы.
*Нечасто:* усиленное сердцебиение.
*Редко:* повышение артериального давления, тромбоэмболия вен.
*Частота неизвестна*: нарушение мозгового кровообращения, поверхностный флебит[1], пурпура[1].

Нарушения со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.
*Частота неизвестна*: затрудненное дыхание[1], насморк[1].

Нарушения со стороны пищеварительного тракта.
*Часто:* тошнота, рвота, желудочные колики, метеоризм.
*Нечасто:* запор.
*Частота неизвестна*: боль в животе, вздутие живота, диспепсия[1], диарея[1], ректальные симптомы[1].

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.
*Редко:* сыпь
*Частота неизвестна*: контактный дерматит, экзема, изменения ногтевой пластины[1], узелковые изменения кожи [1], гирсутизм[1].

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.
*Нечасто:* суставные симптомы, мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочеполовой системы.
*Нечасто:* увеличение частоты позывов и частоты мочеиспускания.
*Частота неизвестна*: недержание мочи[1], цистит[1], обесцвечивание мочи[1], гематурия[1].

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.
*Частота неизвестна:* маточные симптомы[1].

«SCIENTIFIC CENTER OF DRUG AND MEDICAL TECHNOLOGY
EXPERTISE AFTER ACADEMIC EMIL GABRIELYAN» CJSC
Expert 1
Expert 2
Date 17.11.15
Applicant
Date 18.11.2015

Общие нарушения и реакции в месте введения.
*Часто:* раздражение, зуд в месте нанесения, боль, гипергидроз.
*Нечасто:* усталость.
*Частота неизвестна:* отклонение лабораторных показателей от нормы[1], астения[1],

гипертермия[1], гриппозные симптомы[1], недомогание [1].

[1]Отдельные 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.

Другие побочные реакции, которые возникали при комбинированной терапии эстроген-прогестагенами:
Эстроген-зависимые доброкачественные и злокачественные опухоли, например, рак эндометрия.
Венозная тромбоэмболия (например, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тромбоз вен таза и эмболия легочных артерий), которые чаще возникают у пациенток, применяющих ЗГТ, чем у тех, которые не применяют.
Возможно развитие инфаркта миокарда и инсульта.
Возможны другие нарушения работы желчного пузыря.
Сообщалось об одиночных случаях хлоазмы, мультиформной эритемы, узловатой эритемы и геморрагической сыпи.
Возможно развитие деменции после 65 лет.

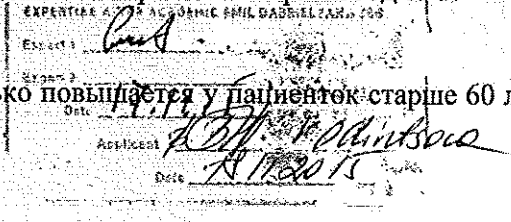
Риск развития рака молочных желез.
Риск развития рака молочных желез возрастает у женщин, которые применяли комбинацию эстрогена и прогестагена более пяти лет. Риск значительно меньше у женщин, которые применяли монотерапию эстрогеном, чем у применявших эстроген-прогестагенную комбинацию. Степень риска 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.
По результатам эпидемиологических исследований, увеличения риска развития рака эндометрия зависит от длительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена и составляет от 5 до 55 дополнительных случаев на тысячу женщин с 50 до 65 лет.
Добавление прогестагенов к терапии эстрогенами по крайней мере на 12 дней в течение каждого периода предотвращает увеличение этого риска.
Согласно исследованиям, применение комбинированной ЗГТ (циклической или непрерывной) в течение 5 лет не увеличивает риск развития рака эндометрия.

Риск развития рака яичников.
Долговременное применение ЗГТ ассоциируется с незначительным увеличением риска развития рака яичников. Согласно исследованиям, за 5 лет ЗГТ зафиксирован только один дополнительный случай рака на 2500 пациенток.

Риск развития эмболии вен.
ЗГТ связана с 1,3-3-кратным риском 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 естрогенами, 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.

***Передозировка.***
Передозировка эстрогенов может вызывать тошноту, головную боль и вагинальное кровотечение. Согласно нескольким сообщениям, никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось у детей, которые приняли пероральные контрацептивы с большой дозой эстрогенов. Лечение симптоматическое.

***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. Однако необходимость последующего применения препарата при диагностировании беременности решает врач.
По результатам большинства эпидемиологических исследований, случайное применение эстрогена во время беременности не имеет тератогенного или фетотоксического эффектов.

***Дети.*** Препарат детям не применять.

***Особенности применения.***
Опыт заместительной гормональной терапии в лечении женщин старше 65 лет незначительный.
ЗГТ следует использовать только для лечения постменопаузальних симптомов, которые негативно влияют на качество жизни.
Следует тщательным образом оценивать (по крайней мере ежегодно) соотношение риска и пользы терапии.
ЗГТ 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.
Обследование.
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, которые входят в него, 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.
Условия, требующие контроля.
Если любое из нижеперечисленных состояний имеется, встречалось раньше и/или заострялось в период беременности или предыдущей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным присмотром врача. Эти состояния в некоторых случаях могут рецидивировать или заостряться во время лечения Дивигелем, в частности лейомиома (миоматозные метки) или эндометриоз, тромбоэмболические заболевания, если они были в анамнезе, или их угроза, факторы риска эстрогензависимых опухолей (например, I-я 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 при возникновении таких состояний: желтуха или ухудшение функции печени, выраженное повышение артериального давления, новые приступы мигренеподобной головной боли, беременность.

Гиперплазия эндометрия и карцинома.

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

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 добавление прогестагена во время терапии эстрогенами пациенткам, которые перенесли гистерэктомию из-за эндометриоза, особенно у пациенток с обнаруженными очагами эндометриоза.

Рак молочных желез.

Риск развития рака молочной железы повышается как у пациентов, 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.

Очевидное 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, которая 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

Date 18.11.2021

комбинированной ЗГТ может быть связано с аналогичным или даже меньшим риском.

Венозная тромбоэмболия.

ЗГТ связана с 1,3-3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии, например, тромбоза глубоких вен или легочной эмболии. Развитие болезни вероятнее всего в первый год заместительной гормональной терапии.

У пациенток со склонностью к тромбозам риск развития венозной тромбоэмболии является большим. Поскольку ЗГТ может его увеличить, она противопоказана таким пациенткам.

Общие факторы риска развития венозной тромбоэмболии включают прием эстрогенов, преклонный возраст, большие оперативные вмешательства, длительную иммобилизацию, ожирение (ИМТ > 30 кг/м$^2$), беременность/послеродовый 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 по борьбе с послеоперационной тромбоэмболией. Если пациентку необходимо иммобилизировать в течение длительного времени 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 в анамнезе у пациентки нет венозной тромбоэмболии, но она имеет близких родственников, которые перенесли тромбоэмболию в молодом возрасте, может быть предложен скрининг, когда ограничения будут тщательным образом пересмотрены.

Пациентам, которые длительное время принимают антикоагулянты, следует хорошо взвесить преимущества и риски заместительной гормональной терапии.

Лечение следует прекратить, если венозная тромбоэмболия развивается в начале терапии. Пациентка должен знать, при возникновении каких симптомов тромбоэмболии следует немедленно обратиться к врачу (например, болезненный отек ноги, внезапная боль в груди, затруднено 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 использовании 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 гистерэктомии, которые применяли только эстроген.

Ишемический инсульт.

Эстроген-прогестерон комбинированная терапия и монотерапия естрогенами связана с 1,5-кратным риском 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.

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, которые применяют ЗГТ. Известно несколько случаев резкого повышения уровня триглицеридов в плазме крови при применении эстрогенов такими пациентками, что может привести к развитию панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тиреоид-связуемого глобулина (ТСГ), который приводит к повышению уровня циркулирующего количества 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 ТЗГ, концентрации свободных Т4 и Т3 изменяются. Могут повышаться концентрации в сыворотке крови и других связывающих протеинов, например, кортикоид-связывающий глобулин (КСГ), глобулин, 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 привести 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 не является контрацептивом, поэтому необходимо применять надлежащие средства контрацепции.

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

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***
Сопутствующее применение препаратов-индукторов печеночных ферментов, особенно цитохрома Р450, (барбитуратов, карбамазепина, гризеофульвина и рифампицина) могут ускорять метаболизм эстрадиола.
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 и прогестагенов. При трансдермальном применении препарат минует эффект «первого прохождения» через печень, следовательно, трансдермально нанесенные эстрогены и прогестагены в меньшей мере подвержены влиянию индукторов ферментов, чем гормоны, принятые внутрь.
Клинически повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффекта и изменению характера влагалищного кровотечения.

**Фармакологические свойства.**
*Фармакодинамика.*
Эстрадиола валерат, который является синтетическим 17□-естрадиолом, 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 холестерин-ЛПВЩ. 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 спиртной основе.
При нанесении геля на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу,

попадая в кровеносную систему. Нанесение препарата на площадь 200-400 $см^2$ (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 | $C_{макс}$ (пикомоль/л) | $C_{среднее}$ (пикомоль/л) | $C_{мин}$ (пикомоль/л) |
|---|---|---|---|
| 0,5 мг | 143 | 75 | 92 |
| 1 мг | 247 | 124 | 101 |
| 1,5 мг | 582 | 210 | 152 |

Во время лечения препаратом соотношения 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 естественным эстрогенам.

**Фармацевтические характеристики.**
***Основные физико-химические свойства*:** однородный опалесцирующий гель.

***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 (завод в Эспоо)/Orion Corporation (Espoo site) – выпуск серий.

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

**Производитель.** Орион Корпорейшн (Завод в Турку)/Orion Corporation (Turku site) – производство балк, первичная упаковка, вторичная упаковка, контроль качества.

**Местонахождение.** Тенгстроминкату 8, 20360 Турку, Финляндия/Tengströminkatu 8, 20360 Turku, Finland.

**Дата последнего пересмотра.** 05.07.2013.

«SCIENTIFIC CENTER OF DRUG AND MEDICAL TECHNOLOGY»
Expert 1
Expert 2
Date 17.11.2015
Applicant
Date 17.11.2015