Дивигель



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эстрадиол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Гель для наружного применения 0.1% однородный, опалесцирующий.

	1 пак. (0.5 г)
эстрадиол (в форме гемигидрата)	500 мкг

Вспомогательные вещества: карбомеры (карбопол 974Р), троламин, пропиленгликоль, этанол 96%, вода очищенная - до 0.5 г.

Пакеты многослойные (28) - пачки картонные.
Пакеты многослойные (91) - пачки картонные.

Гель для наружного применения 0.1% однородный, опалесцирующий.

	1 пак. (1 г)
эстрадиол (в форме гемигидрата)	1 мг

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

Пакеты многослойные (28) - пачки картонные.
Пакеты многослойные (91) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Эстрогенный препарат для наружного применения. Активный ингредиент - синтетический 17β-эстрадиол, химически

и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу (образующемуся в организме женщин начиная с первой менструации вплоть до менопаузы), вырабатываемому яичниками. В клетках органов, на которые направлено действие гормонов, эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах - в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе); комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстрогенэффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными протеинами, индуцирующими синтез и-РНК, протеинов и высвобождение цитокинов и факторов роста.

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

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При нанесении геля спирт быстро испаряется, и эстрадиол проникает через кожу, при этом его большая часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожной клетчатке и высвобождается в системный кровоток постепенно. Нанесение Дивигеля на площадь 200-400 $см^2$ (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако если Дивигель наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается.

Биодоступность Дивигеля составляет 82%.

При трансдермальном применении Дивигеля в дозе 1 мг эстрадиола (1 г Дивигеля) C_{max} в плазме крови составляет приблизительно 157 пмоль/л, средняя концентрация - 112 пмоль/л, минимальная концентрация - 82 пмоль/л.

Не кумулирует.

Метаболизм и выведение

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

Метаболизм 17β-эстрадиола подобен метаболизму естественных эстрогенов. В крови почти полностью связывается с белком-переносчиком. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, где метаболизируется до менее активных продуктов - эстрона и эстриола. Выделяется с желчью в просвет тонкой кишки и повторно абсорбируется. Окончательно теряет активность в результате окисления в печени.

Во время лечения Дивигелем соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне 0.4-0.7.

Выведение

Выводится в основном почками в виде сульфатов и глюкуронидов, в моче также обнаруживаются небольшие количества эстрадиола, эстрона и эстриола.

Показания к применению:

— заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогена;

— лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства.

Противопоказания:

— рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);

— диагностированные или подозреваемые эстрогенозависимые злокачественные опухоли яичников, матки, эндометрия;

— доброкачественные и злокачественные новообразования половых органов (рак шейки и тела матки, миома матки, рак вульвы, рак яичников) у женщин в возрасте до 60 лет;

— доброкачественные новообразования молочной железы у женщин в возрасте до 60 лет;

— вагинальные кровотечения неясной этиологии и склонность к маточным кровотечениям;

— гиперплазия эндометрия;

— опухоли гипофиза;

— диффузные заболевания соединительной ткани;

— воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит);

— гиперэстрогенная стадия климактерического периода;

— спонтанные тромбоэмболические заболевания вен (в т.ч. в анамнезе);

— тромбоз глубоких вен, легочная эмболия (в т.ч.в анамнезе);

— тромбофлебит и острый тромбофлебит (в т.ч. в анамнезе);

— врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора);

— опухоли печени (гемангиома, рак печени);

— нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт);

— сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия;

— серповидно-клеточная анемия;

— нарушения жирового обмена;

— холестатическая желтуха или сильный холестатический зуд (в т.ч. усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема стероидных препаратов);

— отосклероз (в т.ч. его обострение во время беременности);

— повышенная чувствительность к эстрадиолу и/или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ИБС, печеночная и/или почечная недостаточность, отечный синдром, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, порфирия. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

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

Способ применения и дозы:

Дивигель назначают для длительной и циклической терапии. Начальная доза, как правило, составляет 1 г геля (что соответствует 1 мг эстрадиола) в сутки, но определяется степенью выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2-3 циклов индивидуально от 500 мг до 1.5 г геля в сутки (что соответствует от 500 мкг до 1.5 мг эстрадиола в сутки).

Пациенткам с интактной (неоперированной) маткой во время лечения Дивигелем рекомендуется назначать гестаген

(например - медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, норэтистерона ацетат или дигидрогестерон) в течение 10-12 дней в каждый цикл. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует обязательно установить причину их возникновения.

У пациенток в постменопаузном периоде продолжительность цикла может быть увеличена до 3 мес.

Гель наносят 1 раз/сут на чистую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1-2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет (2-3 мин).

Место нанесения геля нельзя ополаскивать в течение 1 ч. Следует избегать случайного попадания Дивигеля в глаза. Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля.

В случае пропуска очередного применения геля следует сделать это как можно скорее, однако не позднее чем в течение 12 ч с момента нанесения препарата по схеме. Если прошло более 12 ч, то применение Дивигеля стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата (пропущенные дозы) могут возникнуть менструальноподобные маточные прорывные кровотечения.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, мигрень, головокружения, депрессия, хорея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тромбофлебит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, желудочные колики, метеоризм, боль в эпигастральной области, холестатическая желтуха, холелитиаз.

Аллергические реакции: в месте нанесения - сыпь, раздражение кожи, гиперемия кожи, контактный дерматит.

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

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

Со стороны обмена веществ: задержка натрия, кальция и воды (отеки) при длительном применении; приступы порфирии.

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

Передозировка:

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

Лечение: проведение симптоматической терапии.

Симптомы исчезают при снижении дозы или при отмене препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Дивигель противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), опиоидными анальгетиками, средствами для наркоза, некоторыми противоэпилептическими

средствами (карбамазепин, фенитоин), индукторами микросомальных ферментов печени; растительными препаратами, содержащими траву зверобоя продырявленного (трава святого Джона).

Концентрация эстрадиола в крови также снижается при одновременном применении фенилбутазона и некоторых антибиотиков (ампициллин, рифампицин, рифабутин) и противовирусных препаратов (невирапин, эфавиренз), что связано с изменениями микрофлоры кишечника.

Действие эстрадиола повышается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов щитовидной железы.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом или повторным назначением заместительной гормональной терапии необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Следует провести медицинское обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при применении препарата (включая органы малого таза и грудные железы).

В процессе лечения рекомендуется проводить периодические обследования, частота и набор методов, входящих в него, определяются для каждого конкретного случая индивидуально. Исследования, включая маммографию, следует проводить в соответствии с принятыми нормами и с учетом индивидуальных клинических особенностей в каждом отдельном случае.

Во время проведения ЗГТ следует тщательно оценить все преимущества и риск терапии.

Пациентка должна находиться под постоянным контролем врача в случае любого из следующих заболеваний или состояний, которые наблюдались ранее и/или обострялись при беременности или предшествующей гормональной терапии: лейомиома (фибромиома матки), эндометриоз; тромбоэмболические заболевания в анамнезе или факторы риска их возникновения; факторы риска эстрогенозависимых опухолей (1-я степень наследственности рака молочной железы); артериальная гипертензия; нарушения функции печени (аденома); сахарный диабет с поражениями сосудов или без них; холелитиаз; мигрень и/или (сильная) головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. Следует иметь в виду, что на фоне лечения Дивигелем в редких случаях возможны рецидив или обострение перечисленных заболеваний.

Терапию следует немедленно прекратить в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или ухудшение функций печени; выраженное повышение АД; новые приступы мигренеподобной головной боли; беременность.

При приеме эстрогенов в течение длительного времени повышается риск развития гиперплазии эндометрия и карциномы. Для снижения степени риска необходимо комбинировать терапию эстрогенами у женщин с неоперированной маткой с прогестеронами как минимум 12 дней в течение цикла лечения.

В случае возникновения прорывных кровотечений и/или скудных кровянистых выделений после нескольких месяцев приема Дивигеля следует провести исследования для выявления причин их возникновения. Исследования могут включать биопсию эндометрия (для исключения малигнизации эндометрия).

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

При длительном применении ЗГТ повышается риск развития рака молочной железы. По данным эпидемиологических исследований среди женщин в возрасте от 50 до 70 лет в 45 случаях из 1000 диагностируется рак молочной железы. Установлено, что среди женщин, принимающих или недавно принимавших ЗГТ, суммарное количество дополнительных случаев рака молочной железы в соответствующий период составляет 1-3 (в среднем - 2) дополнительных случая на 1000 человек, получающих ЗГТ в течение 5 лет; 3-9 (в среднем - 6) случаев на 1000 человек, получающих ЗГТ в течение 10 лет и 5-20 (в среднем - 12) случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ в течение 15 лет. Повышение такого риска обнаружено в основном у женщин худощавого или нормального телосложения. У женщин полного телосложения (высокая предрасположенность к раку молочной железы) ЗГТ не повышает дополнительно риск развития рака молочной железы.

Дополнительный риск развития рака молочных желез появляется с увеличением длительности приема ЗГТ и возвращается к исходному приблизительно в течение 5 лет после прекращения лечения.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая ЗГТ вызывает сходный или более высокий риск по сравнению с эстрогенной терапией.

У женщин, получавших ЗГТ, риск развития тромбоэмболических заболеваний вен (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и легочных вен), повышен в 2-3 раза по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ. Вероятность более высока в первый год проведения ЗГТ, чем в последующие годы.

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

Пациенткам с указаниями в анамнезе на тромбоэмболии или недавние спонтанные выкидыши необходимо провести дополнительные исследования с целью исключения предрасположенности к тромбофлебиту. Применение ЗГТ в этом случае должно быть начато после полной оценки факторов риска развития тромбофлебита и начала антикоагулянтной терапии. Риск повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. ЗГТ следует прекратить за 4-6 недель до планируемых хирургических операций на органах брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности. При развитии тромбоэмболических симптомов (внезапные боли в грудной клетке, диспноэ) может потребоваться отмена ЗГТ.

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

Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Больным сахарным диабетом в первые месяцы ЗГТ показан постоянный контроль уровня глюкозы в крови.

Прием эстрогенов повышает риск возникновения хирургически подтвержденной желчнокаменной болезни.

В редких случаях резкого повышения уровня триглицеридов в крови на фоне приема эстрогенов возможно развитие панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тиреоид-связывающего глобулина, увеличивая уровень общего количества циркулирующих гормонов щитовидной железы.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Терапия Дивигелем не оказывает влияния на способность заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают при почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают при печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Divigel