

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: карбомер 974Р, триетаноламін, 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.

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

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

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 діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

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 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, використовуючи, наприклад, медроксипрогестерону ацетат, норетиндрон, норетиндронацетат або дидрогестерон тривалістю не менше 12-14 днів.

Прогестагени не рекомендовані жінкам, які зазнали гістеректомії, якщо в них не був діагностований ендометріоз.

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.

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.

Побічні реакції.

Протягом перших кількох місяців лікування можливі проривні кровотечі і кров'яністі 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 наступну 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.

Частота невідома: загострення спадкового ангіоневротичного набряку.

Порушення метаболізму та харчування.

Часто: набряк, збільшення 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.

Частота невідома: порушення зору¹, сухість очей¹.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Часто: припливи.

Нечасто: посилене серцебиття.

Рідко: підвищення артеріального тиску, тромбоемболія вен.

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.

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.

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.

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

Естроген-залежні доброякісні та злоякісні пухлини, наприклад, рак ендометрія.

Венозна тромбоемболія (наприклад, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок або тромбоз вен таза та емболія легених артерій), які частіше виникають у пацієнток, які застосовують ЗГТ, ніж у тих, які не застосовують.

Можливий розвиток інфаркту міокарда та інсульту.

Можливі інші порушення роботи жовчного міхура.

Повідомлялося про поодинокі випадки хлоазми, мультиформної еритеми, вузлуватої еритеми та геморагічного висипу.

Можливий розвиток деменції у віці після 65 років.

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.

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.

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 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, застосування комбінованої ЗГТ (циклічної або безперервної) протягом 5 років не збільшує ризик розвитку раку ендометрія.

Ризик розвитку раку яєчників.

Довготривале застосування ЗГТ асоційоване з незначним збільшенням ризику розвитку раку яєчників.

Згідно з дослідженнями, за 5 років ЗГТ зафіксовано тільки один додатковий випадок раку на 2500 пацієнток.

Ризик розвитку емболії вен.

ЗГТ пов'язана з 1,3-3-кратним ризиком 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 комбіновану терапію естроген-прогестагенами. 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, котрі застосовують ЗГТ.

Передозування.

Передозування естрогенів може викликати нудоту, головний біль та вагінальну кровотечу. Відповідно до кількох повідомлень, ніяких серйозних побічних ефектів не спостерігалось у дітей, які прийняли пероральні контрацептиви з великою дозою естрогенів. Лікування симптоматичне.

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. Проте необхідність подальшого застосування препарату при діагностуванні вагітності вирішує лікар.

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

Діти. Препарат дітям не застосовувати.

Особливості застосування.

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

ЗГТ слід використовувати тільки для лікування постменопаузальних симптомів, які негативно впливають на якість життя.

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

ЗГТ 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, що входять до нього, 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.

Умови, які потребують контролю.

Якщо будь-який із нижчезазначених станів наявний, зустрічався 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, зокрема лейоміома (фіброміома) матки або ендометріоз, тромбоемболічні захворювання, якщо вони були в анамнезі, або їх загроза, фактори ризику естрогензалежних пухлин (наприклад, I-й ступінь спадковості раку молочної залози), артеріальна гіпертензія, захворювання печінки (наприклад, аденома печінки), цукровий діабет з ураженням судин або без ураження, холелітаз, 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 при виникненні таких станів: 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. Про 2-12-кратне збільшення ризику раку ендометрія, відповідно до тривалості лікування і дози естрогенів, повідомлялося у пацієнтів, які використовують естрогени порівняно з тими, які не використовують.

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'янисті виділення. Якщо кровотеча або кров'янисті 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 злоякісну трансформацію клітин.

Лікування естрогенами без додавання прогестагену може призвести до передракових або злоякісних змін у вогнищі ендометріозу. Таким чином, потрібно розглянути додавання прогестагену під час терапії естрогенами пацієнткам, які перенесли гістеректомію через ендометріоз, особливо у 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 використовує 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.

Моноterapia 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 використанні естроген-прогестагенної комбінації.

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.

Венозна тромбоемболія.

ЗГТ пов'язана з 1,3-3-кратним ризиком розвитку венозної тромбоемболії, наприклад, тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Розвиток хвороби найімовірніший у перший рік замісної гормональної терапії. У пацієток зі схильністю до тромбозів ризик розвитку венозної тромбоемболії є значним. Оскільки ЗГТ може його збільшити, вона протипоказана таким пацієнткам.

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 по боротьбі з післяопераційною тромбоемболією. Якщо пацієнтку необхідно іммобілізувати протягом тривалого часу 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 в анамнезі у пацієнтки немає венозної тромбоемболії, але вона має близьких родичів, які перенесли тромбоемболію у молодому віці, може бути запропонований скринінг, коли обмеження будуть ретельно переглянуті.

Пацієнтам, які тривалий час приймають антикоагулянти, слід добре зважити переваги і ризики замісної гормональної терапії.

Лікування має бути припинено, якщо венозна тромбоемболія розвивається на початку терапії. Пацієнтка 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 використанні 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.

Монотерапія естрогенами.

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

Ішемічний інсульт.

Естроген-прогестерон комбінована терапія і монотерапія естрогенами пов'язана з 1,5-кратним ризиком ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком або після менопаузи. Оскільки ризик інсульту значно залежить від віку, у жінок, які застосовують ЗГТ, загальний ризик інсульту з віком зростає.

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, які застосовують ЗГТ. Відомо кілька випадків різкого підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові при застосуванні 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 зв'язаного з білком 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 у сироватці крові та 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). 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 не є контрацептивом, тому необхідно застосовувати належні засоби контрацепції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє застосування препаратів-індукторів печінкових ферментів, особливо цитохрому Р450, (барбітуратів, карбамазепіну, гризеофульвіну і рифампіцину) може прискорювати метаболізм естрадіолу. 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 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, застосовані внутрішньо.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіолу валерат, який є синтетичним 17b-естрадіолом, хімічно і біологічно ідентичний ендогенному 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 овариоектомії.

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 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 наступними:

Доза Дивігелю	C _{макс} (пікомоль/л)	C _{середнє} (пікомоль/л)	C _{мін} (пікомоль/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 природним естрогенам.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідний опалесцюючий гель.

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 пакетику; по 28 пакетиків у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн (завод в Еспоо)/Orion Corporation (Espoo site).

Місцезнаходження. Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Виробник. Оріон Корпорейшн (Завод в Турку)/Orion Corporation (Turku site)

Місцезнаходження. Тенгстромінкату 8, 20360 Турку, Фінляндія/Tengströminkatu 8, 20360 Turku, Finland