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 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 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 см^2 (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 Р450, 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 мігренеподібного 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’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 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 пацієнток зі схильністю до тромбозів ризик розвитку венозної тромбоемболії є значним. Оскільки ЗГТ може його збільшити, вона протипоказана таким пацієнткам (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/м^2), вагітність/ післяпологовий період, системний червоний вовчак та рак. Не було досягнуто консенсусу у питанні про можливу роль варикозу вен у розвитку венозної тромоемболії.

Для всіх хірургічних хворих повинна бути розглянута необхідність спеціальних профілактичних заходів, щоб запобігти з післяопераційній тромбоемболії. Якщо пацієнтку 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 треомбоемболію, 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 пацієнтка тривалий час приймає 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 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.

Монотерапія 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 монотерапія 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 гормона 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.

Потенційне потрапляння естрадіолу в організм дитини

Гель, що містить естрадіол, може випадково потрапити в організм дитини через контакт із ділянкою шкіри, на яку його наносили.

В постреєстраційний період повідомлялося про випадки збільшення грудей у дівчат препубертатного віку, передчасне статеве дозрівання та гінекомастію у хлопців препубертатного віку після ненавмисного вторинного впливу гелю, що містить естрадіол. У більшості випадків стан нормалізувався після припинення впливу естрадіолу.

Пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність:

- не допускати контакту інших осіб, особливо дітей, з відкритими ділянками шкіри та за потреби накривати місце нанесення одягом. У разі контакту місця нанесення препарату зі шкірою дитини необхідно якомога швидше вимити її водою з милом;

- проконсультуватися з лікарем у разі появи у дитини, яка могла випадково піддаватися впливу гелю, що містить естрадіол, ознак і симптомів, таких як збільшення грудей або інші статеві зміни.

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.

Пацієнтам слід повідомити про те, що діти не повинні контактувати з ділянкою тіла, на яку

наносили гель, що містить естрадіол (див. розділ «Особливості застосування»).

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 спостерігалося у дітей, які прийняли пероральні контрацептиви з великою дозою естрогенів.

Лікування симптоматичне.

При трансдермальному застосуванні передозування естрадіолу малоймовірне. 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 (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 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: гіперхолестеринемія[1].

Психічні розлади.

Часто: депресія, нервозність, сонливість.

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

Частота невідома: ейфорія[1], збудження[1].

Порушення з боку нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: мігрень, парестезії.

Частота невідома: тремор[1].

Порушення з боку органів зору.

Нечасто: порушення зору.

Рідко: непереносимість контактних лінз.

Частота невідома: сухість очей[1].

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 емболія[2].

Частота невідома: порушення мозкового кровообігу, поверхневий флебіт[1], пурпура[1].

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Частота невідома: утруднене дихання[1], нежить[1].

–

Порушення з боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання, шлункові коліки, метеоризм.

Нечасто: запор.

Частота невідома: біль у животі, здуття живота, диспепсія[1], діарея[1], ректальні симптоми[1].

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, облисіння, сухість шкіри, вузлова еритема, кропив'янка.

Рідко: висип.

Частота невідома: контактний дерматит, екзема, зміни нігтьової пластини[1], вузлуваті зміни шкіри[1], гірсутизм[1].

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 сечі[1], цистит[1], знебарвлення сечі[1], гематурія[1].

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: чутливість/біль/напруження у молочних залозах, проривні кровотечі або кров'янисті 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 симптоми[1].

Загальні порушення і реакції у місці введення.

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

Нечасто: втома.

Частота невідома: відхилення лабораторних показників від норми[1], астенія[1], гіпертермія[1], грипозні симптоми[1], нездужання[1].

[1]Окремі 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 «Протипоказання» 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 пакетику; по 28 пакетиків у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн/ Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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