

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2011 жылғы “ 8 ” шінде  
№ 397 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік заттың медицинада  
қолданылуы жөніндегі  
нұсқаулық

## ДИВИГЕЛЬ

### Саудалық атауы

Дивигель

### Халықаралық патенттелмеген атауы

Эстрадиол

### Дәрілік түрі

Сыртқа қолдануға арналған 0,1 % 0,5 г, 1,0 г гель

### Құрамы

1 г препарат құрамында

*белсенді зат* - 1 мг эстрадиол гемигидраты (эстрадиолға баламалы)

*қосымша заттар*: карбомер (карбопол 974 Р), троламин, пропиленгликоль, этил спирті 96 %, тазартылған су.

### Сипаттамасы

Бозанданатын біртекті гель

### Фармакотерапиялық тобы

Жыныстық гормондар. Эстрогендер.

АТЖ коды G03C A03

### Фармакологиялық қасиеттері

#### Фармакокинетикасы

Дивигельді теріге жаққанда спирт тез буланып ұшып кетеді және эстрадиол тері арқылы өтіп, қан тасымалы жүйесіне түседі. Препаратты 200-400 см ауданға жағу (бір немесе екі алақан шамасындай) сіңетін эстрадиолдың шамасына әсер етпейді. Алайда егер препарат үлкен аумаққа

жағылса сорылу дәрежесі айтарлықтай төмендейді. Эстрадиолдың бір бөлігі тері асты тіндерінде бөгіліп қалады, сол жерден біртіндеп қан арнасына өтеді. Трансдермальді қолдану бауыр метаболизмінің бірінші кезеңіне ұрынбауға мүмкіндік береді. Осы себепті Дивигель қабылдағандағы эстрогеннің қан плазмасындағы концентрациясының тербелісі эстрогендерді ішу арқылы пайдаланғаннан гөрі елеулі түрде аз білінеді. Эстрадиолды 1 мг дозада трансдермальді жағу (1г Дивигель) қан плазмасында 157 ммоль/л жақын ең жоғарғы концентрация ( $C_{max}$ ) тудырады. Препараттың қабылдаулары аралығындағы тиісінше орташа концентрация (С) 112ммоль/л құрайды. Қан плазмасындағы тиісінше ең төменгі концентрациясы ( $C_{min}$ ) 82 ммоль/л құрайды. Препаратпен емдеу кезінде эстрадиол/эстрон арақатынасы 0,4-0,7 деңгейінде сақталады, ал эстрогендерді ішу арқылы қабылдаса бұл ара қатынас әдетте 0,2 аз деңгейге дейін төмендейді. Биожетімділігінің тұрақты көрсеткіші эстрадиол валераттың баламалы түрдегі ауыз арқылы ішіп қабылдаған дозасына салыстырғанда 82 % құрайды.

### **Фармакодинамикасы**

Дивигель гелінің белсенді ингредиенті - эстрадиол, синтетикалық 17 $\alpha$ -эстрадиол, химиялық және биологиялық тұрғыдан эндогенді адам эстрадиолына ұқсас. Ол менопауза кезеңінде әйелдердегі эстрогендердің төмендеген деңгейінің орнын толтырады, осылайша менопауза симптомдарын жеңілдетеді. Эстрогендер менопауза кезеңінде немесе овариэктомиядан кейін туындайтын сүйек массасы жоғалуының алдын алады. Эстрадиолды медроксипрогестерон ацетатпен үйлестіре трансдермальді қолдану, холестерин/ТЖЛП (жоғары тығыздықтағы липопротеиндер) ара қатынасын өзгертпей, холестериннің жалпы деңгейін төмендетуге мүмкіндік береді. Менопаузадан кейінгі кезеңде сүйек тіні тығыздығы төмендеуін коррекциялауға Дивигельдің тиімділігі эстрогендік препараттарды ішу арқылы қолданғанмен бірдей.

### **Қолданылуы**

- табиғи немесе жасанды менопаузадағы эстроген тапшылығына байланысты симптомдарда
- менопаузадан кейінгі остеопороздың алдын алуда

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Дивигель – ұзаққа созылатын немесе циклды емге арналған, трансдермальді қолданылатын гель. Әдеттегі бастапқы доза тәулігіне 1 г гелді құрайды, бұл 1 мг эстрадиолға сай. Доза мен қолданудың ұзақтығын дәрігер емделушінің жеке ерекшеліктерін ескере отырып ( клиникалық жай-күйіне байланысты 2-3 циклдан кейін дозаны коррекциялауға болады: тәулігіне 0,5г-нан 1,5г-ға дейін гель, бұл тәулігіне тиісінше 0,5г-нан 1,5г-ға дейінгі эстрадиолға тең) таңдайды. Интактілі жатырлы емделушіде эстрогенкөтермелегіш эндометрияның гиперплазиясы дамуының алдын

алу үшін Дивигельді прогестеронның баламалы дозасымен қабылдау ұзақтығына сай, мысалы ай бойы қатарынан 12-14 күн немесе үнемі біріктіріп қабылдау керек.

Дивигельдің дозасы тәулігіне бір рет іштің алдыңғы қабырғасының төменгі бөлігіне, болмаса оң немесе сол жақ бөксеге кезекпен жағылады. Жағу ауданы шамамен 1-2 алақандай. Дивигельді сүт бездеріне, бетке, гениталияға, сондай-ақ терінің тітіркенген бөліктеріне жағудың қажеті жоқ. Препаратты жаққаннан кейін гелдің кебуі қажет. Дивигельдің кездейсоқ көзге тиюіне абай болу керек, гельді жаққаннан кейін бірден қолды жуу керек. Егер емделуші гельді уақытында жағуды ұмытып кетсе, орныққан тәртіпке сай бастапқы препарат жағылған кезден кейінгі 12 сағат ішінде, мүмкіндігінше тез жағу керек - одан кеш емес. Егер 12 сағаттан астам уақыт өтіп кетсе, онда Дивигель жағуды келесі ретіне қалдыру керек. Препаратты жүйесіз қолданған жағдайда жатырдан етеккір тектес қан ағулар болуы мүмкін.

### **Жағымсыз әсері**

#### *Жиі*

- ісіну, дененің салмағы артуы
- жүрегі айну, құсу, асқазан шаншуы
- қынаптық қан кетулер немесе бөлінулер
- бас ауыруы
- терінің тітіркенуі

#### *Жиі емес*

- көңіл-күйдің ауытқулары және либидо бұзылулары
- сүт безінің обыры
- бас сақинасы

#### *Сирек*

- артериялық қысымның жоғарылауы, көктамыр тромбоэмболиясы
- бауыр қызметі мен өт бөлінулерінің өзгерістері
- тері бөртпесі

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- сыртартқысында препарат компоненттеріне, құрамында эстрогені бар дәрілік заттарға асқын сезімталдықта
- сүт безінің обырында (сыртартқысында, диагноз қойылған немесе күдігі бар)
- эстрогенге тәуелді қатерлі ісіктерге (мысалы эндометрия обыры) диагноз қойылғанда немесе күдігі болғанда
- этиологиясы түсініксіз қынаптық қан ағуларда
- бұрын емделмеген эндометрия гиперплазиясында
- қазіргі уақытта немесе сыртартқысында тромбоэмболиялық аурулары болғанда (терең көктамырлардың тромбозы (ТГВ), өкпе артериясы эмболиясы)

- қазіргі уақыттағы немесе сыртартқысындағы артерияның жедел тромбоэмболиясында (мысалы, инсульт, миокард инфаркты )
- қазіргі уақыттағы немесе сыртартқысындағы бауыр ауруларында (бауыр қызметінің зертханалық көрсеткіштері қалыпты болғанға дейін)
- порфирияда
- жүктілік және лактация кезеңінде

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Әдебиеттерде эстрогендер антигипертензивті және диабетке қарсы препараттар мен антикоагулянттар әсерін төмендетуі мүмкін деген деректер бар. Препараттарды, бауыр ферменттерінің (барбитураттар, карбамазепин, гризеофульвин мен рифампицин) индукторларын қосымша қабылдау қан плазмасындағы эстрадиол деңгейін төмендетуі мүмкін. Ритонавир мен нелфинавир күшті тежегіштер бола тұрса да, эстрогендермен бір мезгілде қабылдағанда керісінше демеуші әсер береді. Құрамында шайқурай бар өсімдік тектес препараттар эстрогендер мен прогестагендердің метаболизмін күшейтуі мүмкін. Трансдермальді қолданғанда препарат бауыр арқылы «бірінші өту» әсеріне ұшырамайды, тиісінше ішке қабылданған гормондарға қарағанда трансдермальді енгізілген эстрогендер мен прогестагендер ферменттік индукторлардың әсеріне аз дәрежеде ұшырайды. Эстрогендер мен прогестагендердің клиникалық жоғарылаған метаболизмі тиімділігінің төмендеуіне және қынаптық қан ағулар сипатын өзгертуге алып келуі мүмкін.

### **Айрықша нұсқаулар**

Дивигельді тек дәрігердің тағайындауымен қабылдану керек.

Гормональді орын басу терапиясы (ОБГТ) басында немесе қайта тағайындалғанда дәрігер емделушінің толық жеке және отбасылық сыртартқысын жинап алуы керек, мүмкін болатын қолдануға болмайтын жағдайларды анықтау және препаратты тағайындағанда қажетті алдын алу шараларын сақтау мақсатында медициналық (кіші жамбас астауы органдары мен омырау бездерін қоса алғанда) зерттеу жасау керек.

Емдеу барысында мезгіл-мезгіл зерттеу жасау ұсынылады.

Оған енетін әдістердің түрі мен жиілігі әр емделушіге жеке анықталады. Әйелдерді емдеуші дәрігеріне өздерінің сүт бездеріндегі қандай өзгерістер туралы айту керектігінен хабардар ету керек. Зерттеулер, оның ішінде маммография да бар, қабылданған нормаларға сай жүргізілуі тиіс және әрбір емделушінің жеке клиникалық қажеттіліктеріне бейімделуі тиіс. Егер қолдануға болмайтын жағдайлар табылса және төмендегі жағдайлар туындай қалса терапия тоқтатылуы тиіс: сары ауру немесе бауыр қызметінің нашарлауы, артериялық қысымның айтарлықтай жоғарылауы, бас сақинасына ұқсас бас аурулардың жаңа ұстамалары. Гестагенді препараттар қоспай эстрадиолды ұзақ уақыт қолдану эндометрия гиперплазиясын туындатуы мүмкін, бұл эндометрия обыры даму қатерін жоғарылатады. Сонымен, жатыры интактілі емделушілерде Дивигель

қолдану міндетті түрде гестагенді циклды тағайындаумен үйлестіріле отырып жасалуы тиіс. Дивигельді прогестагенмен біріктіре отырып қолдану уақытында 80-90 % әйелдерде орташа ұзақтығы 5-6 күнге созылып, ұдайы келетін етеккірге ұқсас қан ағулар байқалады. Эстрогендер ағзадағы сұйықтықтың бөгелуін тудыруы мүмкін, сондықтан бүйрек пен бауыр қызметі бұзылыстары бар емделушілер ерекше бақылауда болуға тиісті. Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер ерекше назар аударып бақылауды қажет етеді, өйткені қанда Дивигельдің әсер етуші заттарының деңгейі жоғарылауы болуы мүмкін. Қант диабетімен ауыратындардағы гормональді орын басу терапиясының алғашқы айларында қандағы глюкоза деңгейін мұқият бақылау керек. Эстроген қабылдайтын әйелдерде менопаузадан кейін хирургиялық нақтыланған өтас аурулары туындау қатері жоғарылағаны туралы белгілі. Эстроген қабылдау кейбір эндокринологиялық тесттердің нәтижесін, бауыр қызметі көрсеткіштерін өзгертуі мүмкін. Гормональді орын басу терапиясын алатын, гипертриглицеридемиялы емделушілерді мұқият бақылау керек. Эстрогендер тиреоид-байланыстырғыш глобулин (ТБГ) деңгейін жоғарылатады, бұл йод протеин-байланысқан концентрациясы  $T_4$  (бағаналық немесе радиоиммундық зерттеу әдісі) немесе  $T_3$  концентрациясы (радиоиммундық зерттеу әдісі) көмегімен өлшенетін қалқанша бездің айналымдағы гормондар шамасының жоғарылауына алып келеді. ТБГ жоғарылығын бейнелейтін  $T_3$  деңгейі жоғарылауы төмендейді, бос  $T_4$  және  $T_3$  концентрациясы өзгереді. Қан сарысуында және басқа да байланыстыратын протеиндердің, мысалы кортикоид-байланыстыратын глобулин (КБГ), глобулин, байланыстыратын жыныстық гормондар (ГБЖГ) концентрациясы жоғарылауы мүмкін, бұл тиісінше айналымдағы кортикостероидтар мен жыныстық стероидтық гормондардың концентрациясының жоғарылауына алып келеді. Бос және биологиялық белсенді гормондардың концентрациясы өзгеріссіз қалады. Плазманың басқа протеиндерінің концентрациясы (ангиотензин/ренин-субстрат, альфа-1 -трипсин, церулоплазмин) жоғарылауы мүмкін.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Препарат автокөлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді.

#### **Артық дозалағанда**

*Белгілері* : сүт безінің ауырулары, іштің кебінуі, үрейлену, ашушаңдық.

*Емі*: препаратты қабылдауды тоқтату немесе дозаны төмендету.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Алюминий фольгадан жасалған пакетшелерде 0.5 г немесе 1.0 г гель .

28 пакетше медициналық қолданылуы жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықтармен бірге картон қорапқа салынады.

**Сақтау шарттары**

25<sup>0</sup>С-ден аспайтын температурада сақтау қажет.  
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханадан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Орион Корпорейшн  
Орионинтие 1, 02200 Эспоо,  
Финляндия

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:*

«ВИВА Фарм» ЖШС

2-ші Остроумова к-сі, 33, Алматы қ., ҚР.

тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56;

e-mail: [viva@vivapharm.kz](mailto:viva@vivapharm.kz)