МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР005344/09-160519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ледибон®

Регистрационный номер: ЛСР-005344/09.

Торговое наименование: Ледибон®.

Международное непатентованное наименование: тиболон.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка содержит: *действующее вещество:* тиболон 2,5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (микронизированный), лактозы моногидрат (лактоза прямого прессования), крахмал картофельный, аскорбил пальмитат, магния стеарат .

Описание

От белого до почти белого цвета плоские круглые таблетки, с гравировкой «е» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: прочие эстрогены.

Код АТХ: G03CX01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

При пероральном приеме тиболон быстро метаболизируется с образованием трех соединений, которые определяют фармакодинамические свойства тиболона. Два метаболита тиболона (3α-гидрокситиболон и 3β-гидрокситиболон) обладают эстрогеноподобной активностью, в то время как третий метаболит – Δ4-изомер тиболона обладает гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью.

Тиболон восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы, такие как вазомоторные расстройства («приливы», повышенное потоотделение ночью), раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение настроения и либидо и пр.). Тиболон предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников.

Фармакокинетика

После перорального приема тиболон быстро всасывается. В результате быстрого метаболизма, концентрации тиболона в плазме крови очень низкие. Максимальные концентрации (C_{max}) в плазме крови метаболитов 3α-гидрокситиболона и 3β-

гидрокситиболона выше, но кумуляции не происходит. Концентрация Δ4-изомера в плазме крови очень низкая. Поэтому ряд фармакокинетических параметров определить невозможно.

Выведение тиболона в основном происходит в форме конъюгированных метаболитов (в основном сульфатированных). Часть препарата выводится почками, большая часть выводится через кишечник. Прием пищи не оказывает заметных эффектов на степень всасывания. Фармакокинетические параметры тиболона и его метаболитов не зависят от функции почек.

Показания к применению

- лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 1 год после последней менструации при наступлении естественной менопаузы или сразу после хирургической менопаузы);
- профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

Противопоказания

- беременность и период грудного вскармливания;
- период менее 1 года после последней менструации;
- диагностированный (в том числе в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него;
- диагностированные (в том числе в анамнезе) злокачественные эстрогенозависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- тромбозы (венозные или артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- диагностированные тромбофилические состояния (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III) (см. раздел «Особые указания»);
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе;
- выраженные или многочисленные факторы риска развития венозного или артериального тромбоза (в том числе фибрилляция предсердий, осложненные поражения клапанного аппарата сердца и подострый бактериальный эндокардит;

неконтролируемая артериальная гипертензия; расширенное оперативное вмешательство, сопровождающееся длительной иммобилизацией; обширная травма; ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2), курение в возрасте старше 35 лет);

- сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации;
- острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- печеночная недостаточность;
- злокачественные или доброкачественные опухоли печени (в том числе, аденома печени) в настоящее время или в анамнезе;
- порфирия;
- отосклероз, возникший во время предыдущей беременности или при применении гормональных контрацептивных препаратов в анамнезе;
- гиперчувствительность к тиболону и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Если какое-либо из приведенных ниже состояний/заболеваний или факторов риска имеется в настоящее время, наблюдалось ранее и/или обострялось во время беременности или предыдущей гормонотерапии, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением врача. К таким состояниям/заболеваниям или факторам риска относятся:

- лейомиома (фиброма матки) и/или эндометриоз;
- сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации;
- наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (например, наличие рака молочной железы у ближайших родственников (мать, сестры));
- контролируемая артериальная гипертензия;
- повышение концентрации холестерина в крови;
- нарушения углеводного обмена, сахарный диабет как при наличии, так и при отсутствии осложнений;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;

- бронхиальная астма;
- почечная недостаточность;
- отосклероз, не связанный с беременностью или предшествующим применением гормональных контрацептивных препаратов.

Следует принять во внимание, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или обостряться во время приема тиболона.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Применение тиболона во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. В случае возникновения беременности, прием тиболона необходимо немедленно прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь. По 1 таблетке в сутки, не разжевывая и запивая водой, ежедневно, желательно в одно и то же время суток.

Прием препарата Ледибон® следует начинать не ранее, чем через 12 месяцев после последней естественной менструации. Применение препарата можно начинать сразу после менопазы, обусловленной оперативным вмешательством. Женщины, получающие терапию аналогами гонатропин-рилизинг гормона (например, при эндометриозе), также могут начинать прием препарата Ледибон® сразу. Если прием препарата Ледибон® начинается раньше рекомендованного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища. Перед началом приема препарата Ледибон® следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, независимо от того, принимает женщина другой препарат заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или нет, особенно в случае появления кровянистых выделений из половых путей.

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Блистеры с препаратом Ледибон® маркированы днями недели. Начните прием препарата с приема таблетки, отмеченной текущим днем. Например, если день приема совпадает с понедельником, то необходимо принять таблетку, отмеченную понедельником, из верхнего ряда блистера. Далее принимайте таблетки, согласно дням недели. Из следующего блистера таблетки принимаются без пропусков и перерывов. Не допускайте пропуска в приеме препарата при смене блистера или упаковки.

При применении препарата Ледибон® не следует дополнительно назначать гестагенсодержащие лекарственные препараты.

Если пропущен прием очередной таблетки, то следует придерживаться следующих

рекомендаций:

- если с момента пропуска таблетки прошло меньше 12 часов, необходимо принять пропущенную таблетку, как можно скорее;
- если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, следует пропустить прием, и принять следующую таблетку в обычное время.

Пропуск приема может увеличить вероятность маточного кровотечения и кровянистых выделений.

Не рекомендуется принимать две таблетки одновременно для восполнения пропущенной дозы!

Переход с циклического или непрерывного режима приема препарата для заместительной гормональной терапии на тиболон

При переходе с циклического режима приема препарата для ЗГТ прием препарата Ледибон® необходимо начинать на следующий день после завершения приема прогестагена. В случае перехода с непрерывного режима приема комбинированного препарата для ЗГТ прием можно начинать в любое время.

Побочное действие

В данном разделе описываются нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в ходе 21 плацебо-контролируемого исследования (включая исследование «Оценка влияния тиболона на частоту возникновения новых переломов позвонков у женщин в постменопаузе с остеопорозом» (LIFT) [Long Term Intervention on Fractures with Tibolone]) с участием 4079 женщин, получавших терапевтические дозы (1,25 или 2,5 мг) тиболона, и 3476 женщин, получавших плацебо. Длительность лечения в данных исследованиях составляла от 2 месяцев до 4,5 лет. Ниже приведены нежелательные реакции, которые статистически достоверно чаще имели место при приеме тиболона, чем при применении плацебо.

Таблица 1. Нежелательные реакции тиболона (2,5 мг).

Системно-органный класс	Часто (> 1% и < 10%)	Нечасто (> 0,1% и < 1%)	Редко (>0,01% и <0,1%)
Нарушения со стороны метаболизма и расстройства питания		Отеки[2]	
Нарушения со стороны	Боль внизу живота	Дискомфорт в животе[2]	

желудочно-кишечного тракта			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Усиление роста волос, в том числе на лице	Акне	Кожный зуд[2]
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Выделения из влагалища, утолщение эндометрия, кровянистые выделения или кровотечение из влагалища, боль в молочных железах, генитальный зуд, кандидозный вульвовагинит, боли в области таза, дисплазия шейки матки, вульвовагинит	Микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков	
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки[1]		

[1]*Отклонение от нормальных значений цитологических характеристик цервикального эпителия.*

[2]*Данные, полученные в ходе пострегистрационного наблюдения.*

Большинство нежелательных реакций носило слабовыраженный характер. Число случаев патологии шейки матки (рак шейки матки) не увеличивалось при приеме тиболона по сравнению с плацебо.

Другими возможными нежелательными реакциями могут быть (частота не установлена):

- головокружение, головная боль, мигрень;
- депрессия;
- кожные высыпания, кожный зуд, себорейный дерматит;
- нарушения зрения (включая нечеткость зрения);
- желудочно-кишечные расстройства (диарея, метеоризм);
- задержка жидкости в организме, периферические отеки;
- боль в суставах и в мышцах;
- нарушения функции печени (включая повышение активности трансаминаз).

<u>Риск развития рака молочной железы</u>

У женщин, получающих терапию комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами более 5 лет, отмечалось двукратное увеличение частоты диагностирования рака молочной железы. Любой повышенный риск у пациенток, получающих только эстроген или тиболон,

существенно ниже, чем риск, наблюдаемый у пациенток, получающих терапию комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами.

Уровень риска зависит от продолжительности применения.

Таблица 2. Предполагаемый дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения (по данным «Исследования миллиона женщин»).

Возрастная Группа (годы)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не получавших ЗГТ, за период 5 лет	Отношение риска* (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5 лет (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогеном			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Терапия комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Тиболон			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)

ДИ - доверительный интервал;

* - суммарное отношение рисков. Отношение рисков не является постоянным, оно возрастает с увеличением продолжительности применения.

Риск развития рака эндометрия

Самый высокий риск развития рака эндометрия наблюдался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем женщин, которые на начальном этапе не были обследованы на наличие патологии эндометрия, таким образом, дизайн исследования был приближен к условиям клинической практики (исследование LIFT, средний возраст 68 лет). В данном исследовании не было случаев рака эндометрия, диагностированного в группе плацебо (n = 1773) после наблюдения в течение 2,9 лет, по сравнению с 4 случаями рака эндометрия в группе, получавшей тиболон (n = 1746), что соответствует диагностике 0,8 дополнительного случая рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании (см. раздел «Особые указания»).

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск развития ишемического инсульта не зависит от возраста или длительности приема препарата, но абсолютный риск сильно зависит от возраста. Общий риск развития ишемического инсульта у женщин, принимающих тиболон, будет увеличиваться с возрастом (см. раздел «Особые указания»).

Рандомизированное контролируемое исследование в течение 2,9 лет установило 2,2-кратное увеличение риска развития инсульта у женщин (средний возраст 68 лет), принимавших 1,25 мг тиболона (28/2249) по сравнению с плацебо (13/2257). Большинство (80%) инсультов были ишемическими.

Абсолютный риск развития инсульта зависит от возраста. Таким образом, абсолютный риск за период 5 лет составляет 3 случая на 1000 женщин в возрасте 50-59 лет и 11 случаев на 1000 женщин в возрасте 60-69 лет.

Для женщин, принимающих тиболон в течение 5 лет, можно ожидать около 4 дополнительных случаев на 1000 пациенток в возрасте 50-59 лет и 13 дополнительных случаев на 1000 пациенток в возрасте 60-69 лет.

Были отмечены и другие нежелательные реакции, связанные с применением препаратов для ЗГТ (эстрогенсодержащие препараты, комбинированные (эстроген+гестаген) препараты, тиболон) Продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированных (эстроген+гестаген) препаратов было связано с незначительным повышением риска развития рака яичников.

По данным мета-анализа 52 эпидемиологических исследований отмечается повышение риска развития рака яичников у женщин, принимавших препараты для ЗГТ в сравнении с женщинами, которые никогда не принимали препараты для ЗГТ. Для женщин в возрасте 50-54 лет ЗГТ в течении 5 лет приводила к 1 дополнительному случаю рака на 2 000 пациенток. Среди женщин в возрасте 50-54 лет, никогда не принимавших ЗГТ отмечалось 2 случая на 2 000 пациенток в течение 5-летнего периода.

По данным «Исследования миллиона женщин» [Million Women Study] ЗГТ в течение 5 лет приводила к 1 дополнительному случаю рака на 2500 пациенток. Это исследование показало, что относительный риск возникновения рака яичников при приеме тиболона аналогичен риску при применении других препаратов для ЗГТ.

Прием тиболона связан с увеличением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, в 1,3-3 раза. Подобное явление чаще происходит во время первого года применения препарата (см. раздел «Особые указания»).

Таблица 3. Дополнительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при применении свыше 5 лет по результатам исследования «Инициатива здоровья женщин».

Возрастная Группа (годы)	Частота заболеваний на 1000 женщин в группе плацебо свыше 5 лет	Отношение рисков (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5 лет (95% ДИ)
Только эстроген перорально*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3-10)
Комбинация эстроген-прогестоген перорально			
50-59	4	2,3 (1,2- 4.3)	5 (1-13)

*У женщин с удаленной маткой.

- Отмечается незначительное увеличение риска развития ишемической болезни сердца у пациенток старше 60 лет, получающих ЗГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами. Нет никаких оснований полагать, что риск развития инфаркта миокарда при приеме тиболона отличается от риска при применении других видов ЗГТ.

Таблица 4. Дополнительный риск развития ишемического инсульта в течение 5 лет

Возрастная Группа (годы)	Частота заболеваний на 1000 женщин в группе плацебо свыше 5 лет	Отношение рисков (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5 лет (95% ДИ)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

- Повышение артериального давления.
- Панкреатит.
- Заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, холецистит).
- Кожные заболевания: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура.
- Деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Острая токсичность тиболона у животных очень низкая, поэтому токсических симптомов можно не ожидать, даже при одновременном приеме нескольких таблеток тиболона.

Симптомы: в случае острой передозировки могут развиваться тошнота, рвота или кровотечение из половых путей.

Лечение: симптоматическое. Антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тиболон усиливает фибринолитическую активность крови, что может привести к усилению противосвертывающего действия антикоагулянтов, в частности варфарина, поэтому доза варфарина должна быть соответствующим образом откорректирована по МНО (международное нормализованное отношение). Одновременное применение тиболона и антикоагулянтов необходимо контролировать, особенно в начале и после окончания применения тиболона. Существует лишь ограниченная информация относительно фармакокинетического взаимодействия при приеме тиболона. Исследование *in vivo* продемонстрировало, что совместное применение с тиболоном в небольшой степени влияет на фармакокинетику субстрата цитохрома P450 3A4 мидазолама.

Исходя из этого, возможно наличие лекарственного взаимодействия с другими субстратами CYP3A4. Лекарственные препараты-индукторы CYP3A4, такие как барбитураты,

карбамазепин, гидантоины и рифампицин, могут повысить метаболизм тиболона и таким образом повлиять на его терапевтический эффект. Препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

Особые указания

Тиболон не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности. Решение о применении тиболона должно быть основано на оценке соотношения «польза/риск» с учетом всех индивидуальных факторов риска, а у женщин старше 60 лет следует также принять во внимание повышение риска развития инсультов.

Для лечения постменопаузальных симптомов тиболон необходимо применять только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку соотношения пользы/риска, применение препарата следует продолжать только в случае превышения ожидаемой пользы над возможным риском его применения. Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой (см. раздел «Побочное действие»), учитывая все индивидуальные факторы риска, частоту возникновения и особенности обоих видов рака и инсульта с точки зрения излечиваемости, заболеваемости и смертности.

Доказательства относительного риска, связанного с заместительной гормонотерапией (ЗГТ) или применением тиболона для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Вместе с тем, соотношение польза/риск у женщин с преждевременной менопаузой может быть более благоприятным, чем у женщин старшего возраста, из-за низкого абсолютного уровня риска у более молодых женщин.

Медицинское обследование/наблюдение

До начала или возобновления терапии тиболоном следует собрать индивидуальный и семейный медицинский анамнез.

Физикальное обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) должно проводиться с учетом данных анамнеза, абсолютных и относительных противопоказаний. Во время терапии рекомендованы профилактические повторные осмотры, частота и характер которых определяются индивидуальными особенностями пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев. В частности, женщина должна быть информирована о необходимости сообщения врачу об изменениях в молочных железах.

Обследования, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятой в настоящее время схемой обследования, адаптированной к клиническим потребностям каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Состояния, требующие контроля

При наличии одного из следующих состояний ранее и/или усугубившиеся во время беременности или предыдущей гормональной терапии, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Следует учитывать, что эти состояния могут возобновиться или обостриться во время терапии:

- леймиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмболических нарушений;
- факторы риска эстроген-зависимых опухолей, например, прямое родство для рака молочной железы;
- гипертония;
- нарушения функций печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с сосудистыми поражениями или без;
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

Причины для немедленного прекращения приема препарата и незамедлительного обращения к врачу

Прием препарата следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при следующих состояниях/заболеваниях:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- внезапное повышение артериального давления, отличающееся от обычных показателей артериального давления, характерных для пациентки;
- возникновение головной боли типа мигрени.

Гиперплазия и рак эндометрия

Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований противоречивы, однако данные наблюдательных исследований показали увеличение риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин, принимающих тиболон (см. также раздел

«Побочное действие»). Эти исследования показали, что риск развития рака эндометрия повышается с увеличением продолжительности применения препарата. Тиболон может увеличивать толщину эндометрия, измеряемую с помощью трансвагинального ультразвукового исследования.

В течение первых месяцев приема тиболона могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и кровянистые выделения.

При появлении кровянистых выделений/кровотечения на фоне применения тиболона, которые

- продолжаются более 6 месяцев от начала приема препарата;
- начинаются через 6 месяцев после начала применения тиболона и продолжаются даже после того, как пациентка прекратила применение тиболона,

необходимо обратиться к врачу, чтобы исключить появление злокачественных образований эндометрия.

Рак молочной железы

Данные разных клинических исследований с точки зрения доказательной медицины в отношении риска развития рака молочной железы при приеме тиболона противоречивы, и требуется проведение дальнейших исследований. «Исследование миллиона женщин» (MWS) [The Million Women Study] выявило увеличение риска развития рака молочной железы при применении тиболона в дозе 2,5 мг. Этот риск возникает в течении нескольких лет применения и увеличивается при длительном применении препарата. Эти результаты не были подтверждены в исследовании «Базы данных основной практики» (GPRD) [General Practice Research Database].

Рак яичников

Рак яичников распространен значительно меньше, чем рак молочной железы. Длительная (не менее 5-10 лет) заместительная монотерапия эстрогенами связывалась с незначительным повышением риска развития рака яичников.

Эпидемиологические данные крупного мета-анализа показали слегка повышенный риск развития рака яичников у женщин, принимающих эстроген в монотерапии или комбинации эстроген-прогестаген для ЗГТ, который проявляется в течении 5 лет использования и уменьшается со временем после прекращения приема препарата.

Некоторые исследования, включая исследование «Инициатива здоровья женщин» (WHI) [Women's Health Initiative], свидетельствуют о том, что длительная терапия комбинированными препаратами для ЗГТ может обладать аналогичным или несколько более низким риском.

В «Исследовании миллиона женщин» было показано, что относительный риск развития

рака яичников при применении тиболона был аналогичен риску, связанному с применением других видов ЗГТ.

Венозная тромбоэмболия

Препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены, или комбинированные препараты, содержащие эстроген и гестаген, могут увеличивать риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1,3-3 раза, в особенности в течение первого года применения (см. раздел «Побочное действие»).

По данным эпидемиологического исследования с использованием баз данных Великобритании риск развития ВТЭ, связанный с приемом тиболона, был ниже, чем риск, связанный с традиционными препаратами для ЗГТ, но в связи с тем, что в тот момент времени лишь небольшая часть женщин принимала тиболон, нельзя исключить незначительное увеличение риска по сравнению с женщинами, не принимавшими тиболон.

Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск развития ВТЭ, и прием тиболона может увеличить этот риск, поэтому применение препарата данной популяцией пациенток противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м^2), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка и рак. У пациенток после проведенных хирургических вмешательств необходимо особое внимание уделять профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ в послеоперационный период. При необходимости продолжительной иммобилизации после операции рекомендовано временное прекращение приема тиболона за 4-6 недель до проведения операции. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины не восстановится двигательная активность. Женщинам, у которых ВТЭ в анамнезе отсутствует, но которые имеют родственников первой степени родства, имеющих в анамнезе тромбоз в молодом возрасте, может быть предложен скрининг (следует информировать женщину, что при скрининге выявляется лишь часть тромбофилических состояний). Если выявлено тромбофилическое состояние, которое обособлено от тромбоза у родственников, или серьезное нарушение (например, дефицит антитромбина III, протеина S, протеина С или комбинация нарушений), прием тиболона противопоказан.

В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона.

Если после начала лечения развивается ВТЭ, прием препарата необходимо прекратить.

Пациентки должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу, если появятся симптомы потенциальной тромбоэмболии (например, боль и односторонний отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с наличием или отсутствием ИБС, которые получали ЗГТ комбинированными препаратами (эстроген+гестаген) или препаратами, содержащими только эстроген.

В эпидемиологических исследованиях с использованием базы GPRD не было получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин в постменопаузе, которые получали тиболон.

Ишемический инсульт

Терапия тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения (см. раздел «Побочное действие»). Абсолютный риск возникновения инсульта строго зависит от возраста, и, следовательно, данный эффект тиболона тем больше, чем больше возраст. При возникновении необъяснимых мигренеподобных головных болей с или без нарушения зрения необходимо как можно быстрее обратиться к врачу. В этом случае нельзя принимать препарат до тех пор, пока врач не подтвердит безопасность продолжения ЗГТ, поскольку такие головные боли могут быть ранним диагностическим признаком возможного инсульта.

Другие состояния:

- тиболон не показан в качестве контрацептивного средства;
- по имеющимся данным, прием тиболона приводил к значительному дозозависимому снижению холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) (с -16,7% при дозе 1,25 мг до -21,8% при дозе 2,5 мг после 2 лет применения);
- также снижалась общая концентрация триглицеридов и ЛПОНП. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности) не являлось дозозависимым. Концентрации холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) не изменялись. Клиническое значение этих данных пока неизвестно;
- женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением врача во время приема тиболона, так как редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии;

- прием тиболона приводит к очень небольшому снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Концентрация общего Т3 не изменяется. тиболон снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тогда как уровни кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и циркулирующего кортизола не изменяются;
- ЗГТ ухудшает когнитивные функции. Следует учитывать повышенный риск развития деменции в случае начала терапии тиболоном у женщин в возрасте старше 65 лет;
- на фоне приема тиболона существует вероятность задержки жидкости. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентками с сердечной или почечной недостаточностью.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не выявлено какого-либо влияния приема тиболона на концентрацию внимания и способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг. По 28 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 1 или 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.



Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.