МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ледибон®

наименование лекарственного препарата

таблетки, 2,5 мг

лекарственная форма, дозировка

Зентива к.с., Чешская Республика

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 080621 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

136026

Старая редакция

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 желудочно-кишечного тракта	Боль внизу живота	Дискомфорт в животе[2]	
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	Микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков	

Новая редакция

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 желудочно-кишечного тракта	Боль внизу живота	Дискомфорт в животе[2]	
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	Микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков	

136026

Старая редакция				Новая редакция			
	матки, вульвовагинит				матки, вульвовагинит		
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки[1]			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;

[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;
- кожная сыпь, кожный зуд, себорейный дерматит;
- нарушения зрения (включая нечеткость зрения);
- желудочно-кишечные расстройства (диарея, метеоризм);
- задержка жидкости в организме, периферические отеки;

136026

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>

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»).
<table>
<tr><td>Возрастная Группа (годы)</td><td>Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не получавших ЗГТ, за период 5 лет</td><td>Отношение риска* (95% ДИ)</td><td>Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5</td></tr>
</table>
</td><td>

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 повышение риска развития рака молочной железы. Повышенный риск у пациенток, получающих только эстроген или тиболон, 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 Million Women Study - «Исследование миллиона женщин»).
<table>
<tr><td>Возрастная Группа (годы)</td><td>Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не получавших ЗГТ, за период 5 лет</td><td>Отношение риска* (95% ДИ)</td><td>Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

136026

Старая редакция				Новая редакция			
			лет (95% ДИ)				лет (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогеном				**ЗГТ только эстрогеном**			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)	50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Терапия комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами				**Терапия комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами**			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)	50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Тиболон				**Тиболон**			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)	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.

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

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

136026

Старая редакция	Новая редакция
рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании (см. раздел «Особые указания»).	рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании (см. раздел «Особые указания»).
Риск развития ишемического инсульта	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»).	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.	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.	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	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

136026

Старая редакция	Новая редакция
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	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 течение 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 Million Women Study («Исследование миллиона женщин») ЗГТ в течение 5 лет приводила к 1 дополнительному случаю рака на 2500 пациенток. Это исследование показало, что относительный риск

136026

Старая редакция

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-	5 (1-13)

Новая редакция

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-	5 (1-13)

136026

Старая редакция	Новая редакция
4.3)	4.3)
*У женщин с удаленной маткой.	*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.	• 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	*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 риско в (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)

Возрастная Группа (годы)	Частота заболеваний на 1000 женщин в группе плацебо свыше 5 лет	Отношение риско в (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)

Старая редакция	Новая редакция
• Повышение артериального давления.	• Повышение артериального давления.
• Панкреатит.	• Панкреатит.
• Заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь,	• Заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь,

136026

Старая редакция	Новая редакция
холецистит). • Кожные заболевания: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура. • Деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Особые указания»).	холецистит). • Кожные заболевания: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура. • Деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Особые указания»).
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	**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 1 раза в год проводить тщательную оценку соотношения «польза – риск», 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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	*Медицинское обследование/наблюдение*
До начала или возобновления терапии тиболоном следует собрать индивидуальный и семейный медицинский анамнез.	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	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

136026

Старая редакция	Новая редакция
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;	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: • лейомиома (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;

136026

Старая редакция	Новая редакция
• 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»	• 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»

136026

Старая редакция	Новая редакция
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].	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* Мета-анализ эпидемиологических исследований, включая исследование Million Women Study («Исследование миллиона женщин»), показал значительное увеличение риска развития рака молочной железы, связанное с применением препарата в дозе 2,5 мг. Этот риск возникал в течение 3 лет применения препарата и увеличивался в зависимости от продолжительности его приема (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения лечения этот риск со временем будет уменьшаться, и время, необходимое для возврата к исходному уровню, зависит от продолжительности предшествующего применения ЗГТ. Если ЗГТ принималась более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет и более. Отсутствуют данные о сохранении риска

136026

Старая редакция	Новая редакция
	развития рака молочной железы после прекращения приема тиболона, но нельзя исключить, что они будут аналогичны.
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.	*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 течение 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 исследования Million Women Study («Исследование 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	*Венозная тромбоэмболия* Препараты для ЗГТ, содержащие только

136026

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).	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,	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,

136026

Старая редакция	Новая редакция
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 C или комбинация нарушений), прием тиболона противопоказан. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона.	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 C или комбинация нарушений), прием тиболона противопоказан. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза – риск» применения ЗГТ или тиболона.

136026

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

136026

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Руководитель Регуляторного
Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5 НЦЭСМП

Представительство акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция) Регуляторный департамент «Sanofi-aventis groupe» (France) 2015017151 * МОСКВА *

136026