

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велледиен, 2,5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиболон.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг тиболона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Велледиен показан к применению у взрослых женщин в постменопаузальном периоде для:

- лечения симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузальном периоде (не ранее чем через 1 год после последней менструации при наступлении естественной менопаузы или сразу после хирургической менопаузы (двухсторонняя овариоэктомия)).
- профилактики постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат принимают по 1 таблетке в сутки.

В случае естественной менопаузы терапию препаратом Велледиен следует начинать не ранее, чем через 1 год после последней менструации. В случае хирургической менопаузы (после двухсторонней овариоэктомии) терапию можно начинать сразу. Если прием

препарата Велледиен начинается ранее рекомендованного интервала, то вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища может увеличиться.

Перед началом приема препарата Велледиен в случае появления кровянистых выделений из половых путей у женщины, которая принимает другой препарат для менопаузальной гормональной терапии (МГТ) или не получает МГТ, следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы.

Блистеры с препаратом Велледиен 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 терапии тиболоном не следует дополнительно назначать гестагенсодержащие лекарственные препараты.

При пропуске препарата

Пропущенную таблетку, если с момента пропуска прошло не более 12 часов, следует принять сразу же, как только пациентка вспомнит об этом. Следующая таблетка препарата принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки более 36 часов), пропущенную таблетку принимать не нужно. Следующая таблетка препарата принимается в обычное время.

Пропуск приема препарата может увеличить вероятность «прорывного» кровотечения.

Нельзя принимать 2 таблетки препарата для восполнения пропуска приема препарата!

Переход на прием препарата Велледиен после применения другого препарата для МГТ

При переходе с препарата для МГТ с циклическим режимом приема (прием гестагена) терапию препаратом Велледиен необходимо начинать на следующий день после завершения предыдущего цикла терапии.

В случае перехода с комбинированного препарата для МГТ с непрерывным режимом приема терапию препаратом Велледиен можно начинать в любой день.

Способ применения

Внутрь.

По 1 таблетке в сутки, предпочтительно в одно и то же время каждый день. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тиболону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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 эстрогензависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченая 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, дефицит протеина S или антитромбина III) (см. раздел 4.4);
- 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 (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$));
- 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;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Если какое-либо из приведенных ниже состояний/заболеваний имеется в настоящее время, наблюдалось ранее и/или обострялось во время беременности или предыдущей гормонотерапии, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или обостряться во время лечения тиболоном, в частности:

- лейомиома (фиброма матки) и/или эндометриоз;
- сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации;
- наличие факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, наличие рака молочной железы у ближайших родственников (мать, сестры));
- контролируемая артериальная гипертензия;
- повышение концентрации холестерина в крови;
- сахарный диабет как при наличии, так и при отсутствии осложнений;
- желчекаменная 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.

Тиболон не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности.

Решение о начале приема 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 назначать только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Во всех случаях необходимо не менее 1 раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы терапии тиболоном. Продолжение терапии возможно лишь в случае благоприятного соотношения «польза-риск».

Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой (см. раздел 4.8), 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 МГТ 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 уровня абсолютного 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 лечащему врачу об изменениях в молочных железах.

Обследования пациентки, например, маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятыми в настоящее время стандартами обследования, однако схема обследования должна быть адаптирована индивидуально для каждой женщины (но не реже 1 раза в 6 месяцев).

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию следует немедленно 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 исследований противоречивы, однако данные наблюдательных исследований показали увеличение риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин, принимающих тиболон (см. раздел 4.8). 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 применения тиболона могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и кровянистые выделения.

При появлении кровянистых выделений/кровотечения на фоне приема 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 прием препарата,

необходимо обратиться к врачу – это может быть признаком гиперплазии 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.

По данным «Исследования миллиона женщин» было выявлено значительное увеличение риска развития рака молочной железы при применении дозы 2,5 мг (см. раздел 4.8). Этот риск становился явным через несколько лет применения препарата и возрастал с увеличением продолжительности применения, возвращаясь к исходному уровню через несколько лет (чаще через 5 лет) после прекращения применения тиболона.

Эти результаты не были подтверждены в ходе исследования с использованием базы данных общей врачебной практики (GPRD).

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.

Некоторые исследования, включая исследование «Инициатива здоровья женщин», свидетельствует о том, что длительная терапия комбинированными препаратами для МГТ 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 МГТ.

Венозная тромбоэмболия

Препараты для МГТ, содержащие только эстрогены, или комбинированные препараты для МГТ, содержащие эстроген + 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 препаратов для МГТ (см. раздел 4.8).

Данные об увеличении риска развития ВТЭ при применении тиболона недостаточны, однако 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 4.3).

Факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка и рак.

У пациенток после проведения хирургических вмешательств необходимо особое внимание уделять профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ в послеоперационном периоде. При необходимости длительной 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, отличное от тромбоза у родственников, или наследственные, или приобретенные нарушения системы гемостаза, если нарушение серьезное (например, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина C), или комбинация нарушений, прием тиболона противопоказан.

В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» применения МГТ 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 МГТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген) или препаратами для МГТ, содержащими только эстроген.

В эпидемиологических исследованиях с использованием базы данных 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 терапии (см. раздел 4.8). Абсолютный риск возникновения инсульта строго зависит от возраста, и, следовательно, эффект тиболона и риск инсульта тем выше, чем больше возраст пациентки.

При возникновении необъяснимых мигренеподобных головных болей с или без нарушения зрения необходимо как можно скорее обратиться к врачу. В этом случае нельзя принимать препарат до тех пор, пока врач не подтвердит безопасность продолжения МГТ, поскольку такие головные боли могут быть ранним диагностическим признаком возможного инсульта.

Другие состояния

- По имеющимся данным терапия тиболоном приводила 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 двух лет применения).
- Также снижалась общая концентрация триглицеридов и липопротеинов. 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.

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому пациентки с сердечной или почечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением врача.
- Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением врача во время терапии тиболоном, так как редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии.
- Прием тиболона может вызвать незначительное снижение концентрации в плазме крови тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего тироксина (Т₄), концентрация общего трийодтиронина (Т₃) не изменяется. Тиболон снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тогда как концентрация кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и циркулирующего кортизола не изменяются.
- Применение препаратов для МГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются данные о повышенном риске возможного развития деменции у женщин при начале непрерывной терапии комбинированными препаратами для МГТ или препаратами для МГТ, содержащими только эстрогены, в возрасте после 65 лет (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять тиболон.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 в конце терапии тиболоном.

Существует лишь ограниченная информация относительно фармакокинетического взаимодействия при лечении тиболоном. Исследование *in vivo* продемонстрировало, что совместное применение с тиболоном в небольшой степени влияет на фармакокинетику субстрата цитохрома P4503A4 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 гестагенов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и гестагенов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение тиболона в период беременности противопоказано.

Лактация

Применение тиболона в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не отмечено какого-либо действия тиболона на концентрацию внимания и способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

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 лечении тиболоном, чем при применении плацебо.

Нежелательные реакции разделены на группы в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$),

очень редко ($< 1/10\ 000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль внизу живота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Усиление роста волос, в том числе на лице	Акне
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, боль в области таза, дисплазия шейки матки, вульвовагинит	Вагинальный микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, отклонение результатов мазка из шейки матки*	

*Отклонение от нормальных значений цитологических характеристик цервикального эпителия.

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, зуд кожи, себорейный дерматит;
- нарушения зрения (включая нечеткость зрения);
- желудочно-кишечные расстройства (диарея, метеоризм);
- задержка жидкости в организме, периферические отеки;
- боль в суставах и мышцах;

- нарушения функции печени (включая повышение активности трансаминаз).

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск развития рака молочной железы

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 (см. раздел 4.4).

Предполагаемый дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения (по данным «Исследования миллиона женщин» (MWS) [Million Women Study]).

Возрастная группа (годы)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не получавших МГТ за период 5 лет	Относительный риск* 95 % ДИ	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших МГТ за период свыше 5 лет (95 % ДИ)
МГТ 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 * суммарный относительный риск. Относительный риск не является постоянным, он возрастает с увеличением продолжительности применения.			

Риск развития рака эндометрия

Риск развития рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с не удаленной маткой, не получающих МГТ или тиболон.

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 выявлено 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 4.4).

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск развития ишемического инсульта не зависит от возраста или длительности приема тиболона, но абсолютный риск сильно зависит от возраста. Общий риск развития ишемического инсульта у женщин, принимающих тиболон, будет увеличиваться с возрастом (см. раздел 4.4).

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

Абсолютный риск развития инсульта сильно зависит от возраста. Так абсолютный риск за 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 другие нежелательные реакции, связанные с применением препаратов для МГТ, содержащих только эстроген, и комбинированными (эстроген + гестаген) препаратами:

- Продолжительное применение препаратов для МГТ, содержащих только эстроген, и МГТ комбинированными (эстроген + гестаген) препаратами было связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. По данным «Исследования миллиона женщин» МГТ 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 МГТ;
- Прием тиболона связан с увеличением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, в 1,3-3 раза. Подобное явление чаще происходит во время первого года применения тиболона (см. раздел 4.4);

Дополнительный риск развития ВТЭ при применении свыше 5 лет по результатам исследования «Инициатива здоровья женщин» (WHI) [Women's Health Initiative].

Возрастная группа (годы)	Частота заболеваний на 1000 женщин в группе плацебо свыше 5 лет	Относительный риск (95 % ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших МГТ свыше 5 лет
Только эстроген перорально*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Комбинация эстроген + гестаген 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 (ИБС) у пациенток старше 60 лет, получающих МГТ комбинированными (эстроген + гестаген) препаратами. Нет никаких оснований полагать, что риск развития инфаркта миокарда при приеме тиболона отличается от риска применения других видов МГТ;
- Заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, холецистит);
- Кожные заболевания: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура;
- Деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет (см. раздел 4.4);
- Панкреатит;
- Повышение артериального давления.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

В случае острой передозировки могут развиваться тошнота, рвота или кровотечение из половых путей.

Лечение

Лечение симптоматическое. Никакой специальной терапии не требуется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; эстрогены; другие эстрогены.

Код АТХ: G03CX01.

Механизм действия

После перорального приема тиболон быстро метаболизируется с образованием 3 фармакологически активных метаболитов, определяющих его фармакодинамические свойства: 2 метаболита тиболона (3- α -гидрокситиболон и 3- β -гидрокситиболон) обладают эстрогеноподобной активностью; и 3-й метаболит (дельта-4-изомер тиболона) обладает прогестагеноподобной и андрогеноподобной активностью.

Фармакодинамические эффекты

Тиболон восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы («приливы», ночная потливость, изменение настроения, депрессия, раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение либидо и др.) Уменьшение выраженности постменопаузальных симптомов, наблюдается, как правило, в первые недели терапии.

Тиболон предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После перорального приема тиболон быстро и интенсивно всасывается.

Фармакокинетические параметры тиболона (доза 2,5 мг)

	Тиболон		3-α-гидрокситиболон		3β-гидрокситиболон		Дельта-4-изомер	
	ОД	МД	ОД	МД	ОД	МД	ОД	МД
Максимальная концентрация $C_{\max}$ (нг/мл)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
Средняя концентрация $C_{\text{средняя}}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
Время достижения максимальной концентрации $T_{\max}$ (ч)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
Период полувыведения $T_{1/2}$ (ч)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
Минимальная концентрация $C_{\min}$ (нг/мл)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
Площадь под кривой AUC_{0-24} (нг/мл×ч)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

ОД – однократная доза; МД – многократная доза.

Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень всасывания тиболона.

Биотрансформация

В результате быстрого метаболизма тиболона его концентрации в плазме очень низкие. Концентрация дельта-4-изомера в плазме также очень низкая. Поэтому ряд фармакокинетических параметров невозможно определить. Максимальные концентрации в плазме крови метаболитов 3-α-гидрокситиболона и 3-β-гидрокситиболона выше, но кумуляции не происходит.

Элиминация

Выведение тиболона в основном происходит в форме конъюгированных метаболитов (в основном сульфатированных). Часть тиболона выводится почками, но большая часть выводится через кишечник.

Особые группы пациентов

Пациентки с почечной недостаточностью

Фармакокинетические параметры тиболона и его метаболитов не зависят от функции почек.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика тиболона у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, аскорбила пальмитат, крахмал кукурузный, магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 28 таблеток в блистере из поливинилхлорида/алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Болгария

СОФАРМА АО

Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария

16 Iliensko Shosse Str., Sofia 1220, Bulgaria

Тел.: +359 02 81 34 200

Факс: +359 02 936 02 86

Эл. почта: mail@sopharma.bg

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Софарма Рус»

127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4

Тел.: +7 (495) 127 1011

Эл. почта: Russia.PV@sopharmagroup.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010374)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 30 мая 2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Велледиен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>