

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ливиал, 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. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Белые или почти белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями, с выдавленным кодом «МК» над «2» с одной стороны таблетки и надписью «ORGANON» с изображением пятиконечной звезды с противоположной стороны таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению.**

Лекарственный препарат Ливиал показан к применению у взрослых:

- Лечение 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 овариэктомия)).
- Профилактика 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

В случае естественной менопаузы терапию препаратом Ливиал следует начинать не ранее, чем через 1 год после последней менструации. В случае хирургической менопаузы (после двухсторонней овариэктомии) терапию можно начинать сразу. Если прием препарата Ливиал начинается ранее рекомендованного интервала, то вероятность нерегулярных кровянистых выделений / кровотечений из влагалища может увеличиться.

Перед началом приёма препарата Ливиал в случае появления кровянистых выделений из половых путей у женщины, которая принимает другой препарат для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или не получает ЗГТ, следует исключить злокачественные

новообразования органов репродуктивной системы.

Блистеры с препаратом Ливиал маркированы днями недели. Начните приём препарата с приёма таблетки, отмеченной текущим днём. Например, если день приёма 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 приёме 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 Ливиал после применения другого препарата для ЗГТ

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

В случае перехода с комбинированного препарата для ЗГТ с непрерывным режимом приема терапию препаратом Ливиал 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.

- 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 тромбоз 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 4.4., подраздел «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 $>30 \text{ кг/м}^2$)).
- 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.
- Установленная гиперчувствительность к тиболону и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как лекарственный препарат содержит лактозу).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью

При наличии в настоящее время или в анамнезе каких-либо из приведенных ниже заболеваний/состояний или факторов риска:

- лейомиома (фиброма матки) и/или эндометриоз;

- сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации;
- наличие факторов риска эстрогенозависимых 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;
- 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.

Особые указания

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

Решение о начале приёма тиболона должно быть основано на оценке соотношения «пользы-риска» 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 «пользы-риска».

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 ЗГТ или применением тиболона для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Вместе с тем, соотношение «пользы-риска» 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 препаратом Ливиал следует собрать индивидуальный и семейный медицинский анамнез.

Физикальное обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желёз) 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.

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

Причины для немедленной отмены терапии и незамедлительного обращения к врачу

Терапию 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 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 лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и кровянистые выделения.

При появлении кровянистых выделений / кровотечения на фоне применения препарата Ливиал, которые

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

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 приёме тиболона противоречивы, и требуется проведение дальнейших исследований.

По данным «Исследования миллиона женщин» было выявлено значимое 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 пять лет) после прекращения применения препарата.

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» (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 для ЗГТ, 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 препаратов для ЗГТ (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 приём 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 (индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$), 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 послеоперационном периоде. При необходимости продолжительной иммобилизации после операции рекомендовано временное прекращение приёма препарата Ливиал 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, протеина S, протеина C), или комбинация нарушений, приём тиболона противопоказан.

В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «пользы-риска» применения ЗГТ или тиболона.

Если после начала лечения развивается ВТЭ, приём 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 для ЗГТ, 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 препаратом Ливиал увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения (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 мигреноподобных 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

- 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 2 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 вызвать 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 небольшое 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 концентрации кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и циркулирующего кортизола не изменяются.
- Применение препаратов для ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются данные о повышенном риске возможного развития деменции у женщин при начале непрерывной терапии комбинированными препаратами для ЗГТ или препаратами для ЗГТ, содержащими только эстрогены, в возрасте после 65 лет (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 препаратом Ливиал.

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 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 эстрогена и прогестгена посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогена и прогестгена может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Препарат Ливиал противопоказан во время беременности.

Лактация

Препарат Ливиал противопоказан в период грудного вскармливания.

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

Прием тиболона не оказывает какого-либо влияния на концентрацию внимания и способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

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) препарата Ливиал, 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.

Таблица 1. Нежелательные реакции препарата Ливиал (2,5 мг).

Системно-органный класс	Часто (≥1% и <10%)	Нечасто (≥0,1% и <1%)
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, боли в области таза, дисплазия шейки матки, вульвовагинит	Вагинальный микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, отклонения 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 приёме препарата Ливиал 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 нечёткость 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).

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., подраздел «Особые указания»).

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

Риск развития рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с не удаленной маткой, не получающих ЗГТ 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 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 препарат Ливиал (n = 1746), что соответствует диагностике 0,8 дополнительного случая рака эндометрия на 1000 женщин, получавших препарат Ливиал в течение 1 года в данном исследовании (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»).

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск развития ишемического инсульта не зависит от возраста или

длительности приёма препарата, но абсолютный риск сильно зависит от возраста. Общий риск развития ишемического инсульта у женщин, принимающих препарат Ливиал, будет увеличиваться с возрастом (см. раздел 4.4., подраздел «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 препарата Ливиал (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 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 препарат Ливиал 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, содержащих только эстроген, и ЗГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами:

- Продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и ЗГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами было связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. 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 приёме тиболона аналогичен риску при применении других препаратов для ЗГТ.
- Приём препарата Ливиал 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 4.4., подраздел «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, получающих ЗГТ
Только эстроген перорально*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Комбинация эстроген+прогестин 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.
- 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., подраздел «Особые указания»).
- 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.

Россия

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. 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. 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 приёма тиболон быстро и интенсивно всасывается.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры препарата Ливиал (2,5 мг).

	Тиболон		3- α -гидрокситиболон		3- β -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	-	-

Примечание: ОД – однократная доза; МД – многократная доза.

Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень всасывания тиболона.

Биотрансформация и элиминация

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 метаболитов 3- α -гидрокситиболона и 3- β -гидрокситиболона выше, но кумуляции не происходит.

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

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

крахмал картофельный

магния стеарат

аскорбил пальмитат

лактоза

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

При температуре 2-25 °С в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 28 таблеток в блистере из ПВХ/АЛ. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon,

Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands

тел.: +31 412 77 0000

адрес электронной почты: info_benelux@organon.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13.

г. Москва, Россия, 119021

тел.: +7 (495) 411 58 85

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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