

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

Леатриса, 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: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат Леатриса показан к применению у взрослых женщин.

- 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**

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

Перед началом приема препарата Леатриса, при появлении кровянистых выделений из половых путей у женщины, принимающей другой препарат для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или не получавшей ЗГТ, следует исключить злокачественные новообразования половых органов.

При терапии тиболоном не следует дополнительно назначать гестагенсодержащие лекарственные препараты.

Переход на прием препарата Леатриса после применения другого препарата для ЗГТ

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

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

Рекомендации в случае пропуска приема 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 Леатриса для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Коррекция дозы с учетом возраста не требуется.

Способ применения

Внутрь.

По 1 таблетке в сутки, ежедневно, предпочтительно в одно и то же время. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

Блистеры с препаратом Леатриса маркированы днями недели. Применение препарата следует начинать с приема таблетки, отмеченной текущим днем недели. Например, если день приема совпадает с понедельником, то необходимо принять таблетку, отмеченную понедельником, из верхнего ряда блистера. Далее следует принимать таблетки, согласно дням недели. Из следующего блистера таблетки принимаются без пропусков и перерывов. Не допускается пропуск в приеме препарата при смене блистера или упаковки.

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 эстрогенозависимые 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, 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 $> 30 \text{ кг/м}^2$)).
- 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 (так как лекарственный препарат содержит лактозу).

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 эстрогенозависимых опухолей (например, наличие рака молочной железы у ближайших родственников (мать, сестра));
- 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.

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 инсульта.

Для лечения постменопаузальных симптомов тиболон необходимо назначать только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. 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 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 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.

Обследование 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 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. 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.

Необходимо обратиться к врачу 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 его применение.,

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» [Million Women Study] было выявлено значимое увеличение риска развития рака молочной железы при применении тиболона в дозе 2,5 мг (см. раздел 4.8.). Этот риск становился явным через несколько лет применения тиболона 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» (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 данного 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 противопоказано применение препарата данной популяцией пациенток. (см. раздел 4.3.).

Факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²), 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 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 отсутствуют, 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 серьезные наследственные или приобретенные нарушения (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.

Если после начала терапии 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 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 тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения (см. раздел 4.8.). Абсолютный риск возникновения инсульта

строго зависит от возраста, и, следовательно, данный 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 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 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.
- Применение тиболона приводит к очень небольшому снижению 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 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.).

Пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции 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 лечения.

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 эстрогенов и прогестинов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм

эстрогенов и прогестагенов 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. В случае возникновения беременности, терапию необходимо немедленно прекратить.

Лактация

Применение тиболона в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

В исследованиях на животных тиболон проявлял антифертильное действие за счет его гормональных свойств.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии тиболоном, распределены по системно-органным классам (СОК) с указанием частоты их возникновения:

очень часто ($>1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$ случаев), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$ случаев), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$ случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$ случаев)	Нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$ случаев)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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, отклонение результатов мазка из шейки матки*	

*отклонение от нормальных значений цитологических характеристик цервикального эпителия.

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

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 неудаленной маткой, не получающих ЗГТ или тиболон.

Риск развития ишемического инсульта

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

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

Были отмечены и другие нежелательные явления, 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» ЗГТ в течение 5 лет приводила к 1 дополнительному случаю рака на 2500 пациенток. Это исследование показало, что относительный риск возникновения рака яичников при приеме тиболона аналогичен риску при применении других препаратов для ЗГТ.

- Прием тиболона связан с увеличением относительного риска развития ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, в 1,3-3 раза. Данное осложнение 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».

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+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 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.).
- 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

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: npr.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Телефон: 8 (7172)78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

Адрес: 0001, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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 и фармакодинамические эффекты

Тиболон избирательно регулирует эстрогеноподобную активность в тканях и является тканеселективным регулятором.

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

Тиболон восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их дефицитом симптомы («приливы», повышенное потоотделение ночью, изменение настроения, депрессия, раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение либидо и другие). 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

Всасывание

После перорального приема тиболон быстро и интенсивно всасывается.

Фармакокинетические параметры тиболона (доза 2,5 мг)

	Тиболон		3- α - гидрокситиболона		3- β - гидрокситиболона		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 x 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 принятого препарата выводится почками, но большая часть выводится через кишечник.

Особые группы пациентов

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных тиболон проявлял антифертильное и эмбриотоксическое действие за счет его гормональных свойств. Тиболон не был тератогенен для мышей и крыс. Он проявил тератогенный потенциал у кроликов в близких к абортивным дозах. Тиболон не генотоксичен в условиях *in vivo*. Хотя канцерогенный эффект наблюдался у некоторых видов крыс (опухоли печени) и мышей (опухоли полостей), клиническая значимость этих данных неопределенная.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат

Крахмал картофельный

Аскорбила пальмитат

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

36 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

28 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. 1 или 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Аристо Фарма ГмбХ

Валленродер штрассе 8-10, 13425 Берлин

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

ООО «Аристо Фарма»

125171, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш Ленинградское, д. 16А,
стр. 3

Тел.: +7(495) 909-00-55

8-800-555-75-75

E-mail: info@aristo-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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