ВЕЛЛЕДИЕН (VELLEDIEN)

TIBOLONE

зарегистрировано
EXELTIS HEALTHCARE S.L. (Испания)
произведено
Laboratorios LEON FARMA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические.

	1 таб.
тиболон	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 69.44 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 17.36 мг, аскорбил пальмитат – 0.2 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, магния стеарат – 0.5 мг.
28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: ЛП-001739 от 02.07.12

Код АТХ: G03CX01

Клинико-фармакологическая группа:
Противоклимактерический эстрогенный препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат избирательно регулирует эстрогеноподобную активность в тканях и является тканеселективным регулятором. Его фармакодинамические свойства определяются действием трех фармакологически активных метаболитов тиболона: 3-альфа-гидрокситиболон и 3-бета-гидрокситиболон обладают эстрогеноподобной активностью, дельта-4-изомеру свойственна прогестагеноподобная и слабая андрогеноподобная активность.
Препарат восполняет дефицит эстрогенов в постменопаузном периоде, облегчая связанные с их дефицитом симптомы – "приливы", депрессия, повышенное потоотделение ночью, головная боль. Положительно влияет на либидо и настроение (повышает концентрацию центральных и периферических опиоидов). Оказывает трофическое действие на слизистую оболочку влагалища, не вызывая пролиферацию эндометрия. Предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников. Снижает концентрацию фосфатов и кальция в плазме крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь тиболон быстро и интенсивно всасывается. Прием пищи не оказывает заметного влияния на всасывание препарата.
В результате быстрого метаболизма тиболона его концентрация в плазме крови очень низкая. Концентрация дельта-4-изомера в плазме крови также очень низкая, поэтому ряд фармакокинетических параметров невозможно определить. C_{max} в плазме крови метаболитов 3-альфа-гидрокситиболона (3-α-OH) и 3-бета-гидрокситиболона (3-β-OH) выше, но кумуляции не происходит.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры тиболона (доза 2.5 мг)

	Тиболон		**3-альфа-гидрокситиболон**		**3-бета-гидрокситиболон**		**дельта-4-изомер**	
	ОД	МД	ОД	МД	ОД	МД	ОД	МД
	1.37	1.72	14.23	14.15	3.43	3.75	0.47	0.43
Средняя концентрация $C_{средняя}$	-	-	-	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	-	-	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.

Выведение тиболона в основном происходит в форме конъюгированных метаболитов (в основном сульфатированных). Часть принятого тиболона выводится почками, большая часть – через кишечник.
Фармакокинетические параметры тиболона не зависят от функции почек.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузном периоде (не ранее чем через 1 год после последней менструации при наступлении естественной менопаузы или сразу после хирургической менопаузы);
– профилактика постменопаузного остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов, предназначенных для лечения остеопороза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 1 таб./сут, не разжевывая, запивая водой, желательно в одно и то же время, непрерывно.
Первой принимается таблетка из ячейки верхнего ряда, отмеченной днем недели, соответствующим дню начала приема. Все остальные таблетки принимаются последовательно из ячеек в направлении стрелки на календарной упаковке, до тех пор, пока не будут приняты все таблетки.
Начало приема препарата Велледиен
Для лечения постменопаузных симптомов препарат Велледиен необходимо применять только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Прием препарата Велледиен начинают не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации при наступлении естественной менопаузы. Пациентки с менопаузой, обусловленной оперативным вмешательством, могут начинать прием препарата сразу же. Во всех случаях, не менее 1 раза в 6 месяцев необходимо проводить тщательную оценку риска и пользы лечения и продолжать применение препарата в период времени, когда польза от терапии превышает риск.
Переход на прием препарата Велледиен после другого препарата для заместительной гормональной терапии (ЗГТ)
Женщинам с интактной маткой при переходе на прием препарата Велледиен *после применения другого препарата ЗГТ, содержащего только эстрогены,* рекомендуется сначала вызвать менструальноподобное кровотечение "отмены" путем применения прогестагена для устранения вероятно существующей гиперплазии эндометрия.
При переходе с препарата для ЗГТ с циклическим режимом приема прием препарата Велледиен должен быть начат на следующий день после завершения применения прогестагена.
Если переход осуществляется *с комбинированного препарата ЗГТ с непрерывным режимом приема*, прием препарата Велледиен можно начинать в любое время.
Нарушение схемы приема препарата
Пропущенную таблетку, если с момента пропуска прошло менее 12 ч, женщина должна принять как можно скорее в тот же день. Следующая таблетка принимается в обычное время суток.
Если опоздание в приеме таблетки составило более 12 ч (интервал с момента приема последней таблетки более 36 ч), принимать пропущенную таблетку не нужно, а следующую таблетку необходимо принять в обычное время.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (≥1/10 000).
Со стороны ЖКТ: часто – боль внизу живота.
Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – усиление роста волос, в т.ч. на лице; нечасто – акне.
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – выделения из влагалища, увеличение толщины эндометрия, кровянистые выделения или кровотечение из влагалища, боль в молочных железах, генитальный зуд, кандидозный вульвовагинит, боль в области таза, дисплазия шейки матки, вульвовагинит; нечасто – микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков.
Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение массы тела; отклонения результатов мазка из шейки матки (отклонение от нормальных значений цитологических характеристик цервикального эпителия).
Большинство побочных эффектов носило слабовыраженный характер. Число случаев патологии шейки матки (рак шейки матки) не увеличивалось при приеме тиболона по сравнению с плацебо.
Другими возможными побочными эффектами 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).
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 "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, ранее получавших ЗГТ, за период 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.

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=1746) после наблюдения в течение 2.9 лет, по сравнению с 4 случаями рака эндометрия в группе, получавшей тиболон (n=1746), что соответствует диагностике 0.8 дополнительного случая рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании (см. раздел "Особые указания").

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск развития ишемического инсульта не зависит от возраста или длительности приема препарата, но абсолютный риск сильно зависит от возраста. Общий риск развития ишемического инсульта у женщин, принимающих тиболон, будет увеличиваться с возрастом (см. радел "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 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 и другие нежелательные явления, связанные с применением препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами:

- продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированных (эстроген/гестагеных) препаратов 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 венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, в 1.3-3 раза. Подобное явление чаще происходит во время первого года применения препарата (см. раздел "Особые указания").

Таблица 3. Дополнительный риск развития 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, ранее получающих ЗГТ
*Только эстроген перорально**			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (3-10)
Комбинация эстроген/прогестаген перорально			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

* У женщин с удаленной маткой.

ДИ – доверительный интервал.

– Отмечается незначительное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) 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 применения 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. радел "Особые указания").
– Панкреатит.
– Повышение АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– диагностированный (в т.ч. в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него и диагностированные (в т.ч. в анамнезе) эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них;
– кровотечение из влагалища неясной этиологии;
– тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), ИБС, инфаркт миокарда, ишемические и геморрагические цереброваскулярные нарушения;
– состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия в настоящее время или в анамнезе);
– выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит протеина С, дефицит протеина S или антитромбина III, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
– множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч.:
• осложненные поражения клапанного аппарата сердца;
• фибрилляция предсердий;
• заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий;
• неконтролируемая артериальная гипертензия;
• расширенное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией, обширная травма;
• курение в возрасте старше 35 лет;
• ожирение с ИМТ ?30 кг/м^2;
– злокачественные или доброкачественные опухоли (в т.ч. аденома печени) в настоящее время или в анамнезе;
– печеночная недостаточность, острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функциональных проб печени не нормализовались;
– порфирия;
– отосклероз, возникший во время предыдущей беременности или при применении гормональных контрацептивных препаратов в анамнезе;
– хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК);
– цереброваскулярные расстройства;
– период менее 1 года после последней менструации;
– нелеченая гиперплазия эндометрия;
– беременность;
– период грудного вскармливания;
– редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция);
– повышенная чувствительность к препарату или любому из его компонентов.

С осторожностью

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 принимать во внимание, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Велледиен, в частности:
– лейомиома (фиброма матки) или эндометриоз;
– сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации;
– наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (например, рак молочной железы у родственников первой степени родства);
– контролируемая артериальная гипертензия;
– гиперхолестеринемия;
– нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, как при наличии, так и при отсутствии осложнений;
– желчнокаменная болезнь;
– мигрень или сильная головная боль;
– системная красная волчанка;
– гиперплазия эндометрия в анамнезе;
– эпилепсия;
– бронхиальная астма;

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

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прием препарата противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Решение о начале приема препарата Велледиен должно быть основано на соотношении 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 постменопаузных симптомов препарат Велледиен 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, и следует продолжать прием препарата Велледиен только в случае, когда польза от терапии превышает риск.

Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой (см. раздел "Побочное действие"), учитывая все индивидуальные факторы риска, частоту возникновения и особенности обоих видов рака и инсульта с точки зрения излечиваемости, заболеваемости и смертности.

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

Медицинское обследование/наблюдение

До начала или возобновления приема Велледиена 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 приема препарата рекомендованы профилактические повторные осмотры, частота и характер которых определяются индивидуальными особенностями пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев. В частности, женщина должна быть информирована о необходимости сообщения врачу об изменениях в молочных железах.

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

Причины для немедленной отмены приема препарата и незамедлительного обращения к врачу

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

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

Гиперплазия и рак эндометрия

Данные наблюдательных исследований показали увеличение риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин, принимающих тиболон. Риск развития рака эндометрия повышается с увеличением продолжительности применения препарата.

Тиболон может увеличивать толщину эндометрия, измеряемую с помощью трансвагинального ультразвукового исследования.

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

При появлении кровянистых выделений/кровотечения на фоне приема препарата Велледиен, которые
– продолжаются более 6 месяцев от начала приема препарата,
– начинаются через 6 месяцев после начала приема препарата и продолжаются даже после его отмены,
женщине 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 значимое увеличение риска развития рака молочной железы при применении тиболона в дозе 2.5 мг (см. раздел "Побочное действие"). 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 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) 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 ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1.3-3 раза, особенно в течение первого года применения препаратов для ЗГТ (см. раздел "Побочное действие").

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 препарата Велледиен может увеличить этот риск, поэтому применение препарата данной популяцией пациенток противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

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

Особое внимание следует уделить мерам профилактики, предотвращающим развитие тромбоза, ВТЭ в послеоперационном периоде. Рекомендуется прекращение терапии препаратом Велледиен за 4-6 недель перед хирургическим вмешательством, если в дальнейшем предполагается длительное соблюдение постельного режима. Лечение не должно возобновляться, пока у женщины не восстановится двигательная активность.

Женщинам, у которых ВТЭ в анамнезе отсутствует, но которые имеют родственников первой степени родства, имеющих в анамнезе тромбоз в молодом возрасте, может быть предложен скрининг (следует информировать женщину, что при скрининге выявляется лишь часть тромбофилических состояний). Если выявлено тромбофилическое состояние, которое обособлено от тромбоза у родственников, или серьезное нарушение (например, дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C или комбинация нарушений), прием препарата Велледиен противопоказан.

Перед назначением тиболона женщинам, получающим антикоагулянты, врач должен тщательно оценить соотношение польза/риск применения ЗГТ или тиболона.

Если после начала лечения развивается ВТЭ прием препарата необходимо прекратить. Женщина должна быть информирована о необходимости немедленного обращения к врачу, если появятся симптомы потенциальной тромбоэмболии (боль и односторонний отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца

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.

Велледиен или какие-либо другие препараты для ЗГТ не должны применяться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ишемический инсульт

Прием тиболона увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения (см. раздел "Побочное действие"). Абсолютный риск возникновения инсульта строго зависит от возраста, и, следовательно, данный эффект тиболона тем больше, чем больше возраст.

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

Другие состояния

По имеющимся данным применение тиболона приводило 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).

Снижалась общая концентрация триглицеридов и липопротеинов. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности) не являлось дозозависимым. Концентрация холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) не изменялась. 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, т.к. 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 T_4. Концентрация общего T_3 не изменяется. Тиболон снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), но не влияет на концентрацию кортикостероидсвязывающего глобулина (КГС) и свободного кортизола.
Применение препаратов для ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются данные о повышенном риске возможного развития деменции у женщин при начале непрерывной терапии препаратами для ЗГТ, содержащими только эстрогены, в возрасте после 65 лет (см. раздел "Побочное действие").
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
Не отмечено какого-либо действия тиболона на концентрацию внимания и способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Острая токсичность тиболона у животных очень низкая, поэтому токсических симптомов можно не ожидать, даже если пациентка приняла несколько таблеток одновременно.
Симптомы: в случаях острой передозировки могут развиться тошнота, рвота и влагалищное кровотечение.
Лечение: антидот неизвестен. Рекомендована симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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 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 (барбитураты, карбамазепин, производные гидантоина, рифампицин) при одновременном применении могут повышать метаболизм тиболона и, следовательно, повлиять на его терапевтический эффект.
Препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭКСЭЛТИС ХЕЛСКЕА С.Л.
Представительство в России
119435 Москва
Большой Саввинский пер. 11, оф. II
Тел.: (495) 648-63-54