Инструкция по применению
Ледибон таблетки 2,5мг N84 *

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Чехия
Производитель: Санофи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Тиболон
Количество в упаковке: 84
Дозировка действующего вещества: 2,5 мг
Срок годности: 24.0



Действующее вещество

Тиболон

Состав

Тиболон 2.5 мг Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (микронизированный) - 12.5 мг, лактозы моногидрат (лактоза прямого прессования) - 74.5 мг, крахмал картофельный - 9.5 мг, аскорбил пальмитат - 500 мкг, магния стеарат - 500 мкг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание и метаболизм Абсорбция высокая. Метаболизируется в печени с образованием гидрофильных продуктов, часть из которых фармакологически активна. Выведение Выводится почками (в т.ч. метаболиты) и через кишечник.

Показания

— лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе; — профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

Способ применения и дозы

Препарат Ледибон следует принимать по истечении 12 мес после последней естественной менструации. Если препарат Ледибон начать принимать раньше указанного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища. Перед началом применения препарата Ледибон следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, независимо от того, принимает женщина другой препарат ЗГТ или нет, особенно в случае появления кровянистых выделений из половых путей. При лечении препаратом Ледибон нет необходимости добавлять гестагенсодержащие препараты. Рекомендуемая доза препарата - 1 таб./сут. Предпочтительно принимать препарат в одно и то же время суток, таблетки следует проглатывать, запивая водой. Правила приема таблеток Блистеры с препаратом Ледибон маркированы днями недели. Следует начинать применение препарата с приема таблетки, отмеченной текущим днем. Например, если день приема совпадает с понедельником, то необходимо принять таблетку, отмеченную понедельником, из верхнего ряда блистера. Далее следует принимать таблетки, согласно дням недели. Из следующего блистера таблетки принимаются без пропусков и перерывов. Не следует допускать пропуска в применении препарата при смене блистера или упаковки. Пропуск приема таблетки Если пропущен прием очередной таблетки, дальнейшая тактика зависит от времени опоздания от запланированного приема. Если пропуск составляет менее 12 ч, необходимо принять пропущенную таблетку, как можно скорее. Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч, следует пропустить прием, и принять следующую таблетку в обычное время. Не рекомендуется принимать 2 таблетки одновременно для восполнения пропущенной дозы. Переход с циклического или непрерывного режима применения препарата для ЗГТ на тиболон При переходе с циклического режима применения препарата для ЗГТ лечение препаратом Ледибон необходимо начинать на следующий день после завершения предыдущей схемы лечения. В случае перехода с непрерывного режима применения комбинированного препарата для ЗГТ лечение можно начинать в любое время. У пациенток пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Противопоказания

— период менее года после последней менструации; — диагностированный (в т.ч. в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него; — диагностированные (в т.ч. в анамнезе) злокачественные эстрогензависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них; — кровотечение из влагалища неясной этиологии; — нелеченая гиперплазия эндометрия; — тромбозы (венозные или артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз и

тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); — диагностированные тромбофлебические состояния (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III); — состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе; — выраженные или многочисленные факторы риска развития венозного или артериального тромбоза (в т.ч. фибрилляция предсердий, осложненные поражения клапанного аппарата сердца и подострый бактериальный эндокардит, неконтролируемая артериальная гипертензия, расширенное оперативное вмешательство, сопровождающееся длительной иммобилизацией, обширная травма, ожирение (ИМТ >30 кг/м2), курение в возрасте старше 35 лет; — 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 т.ч. аденома печени) в настоящее время или в анамнезе; — порфирия; — отосклероз, возникший при предыдущей беременности или при применении гормональных контрацептивных препаратов в анамнезе; — редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы lapp, глюкозо-галактозная мальабсорбция; — беременность; — период лактации (грудного вскармливания); — повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата. С осторожностью Если какое-либо из приведенных ниже состояний/заболеваний имеется в настоящее время, наблюдалось ранее и/или обострялось при беременности или предыдущей гормонотерапии, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением врача. К таким состояниям/заболеваниям относятся: — сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации; — наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (например, наличие рака молочной железы у ближайших родственников (мать, сестры)); — контролируемая артериальная гипертензия; — повышение концентрации холестерина в крови; — нарушения углеводного обмена, сахарный диабет как при наличии, так и при отсутствии осложнений; — желчнокаменная болезнь; — мигрень или сильная головная боль; — СКВ; — гиперплазия эндометрия в анамнезе; — эпилепсия; — бронхиальная астма; — почечная недостаточность; — отосклероз, не связанный с беременностью или предшествующим применением гормональных контрацептивных препаратов. Следует принимать во внимание, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или обостряться во время лечения тиболоном.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Ледибон при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. В случае возникновения беременности лечение препаратом Ледибон необходимо немедленно прекратить.

Побочные действия

В данном разделе описываются нежелательные эффекты, 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) [Lonr Term Intervention on Fractures with Tibolone]) с участием 4079 женщин, получавших тиболон в терапевтических дозах (1.25 или 2.5 мг), и 3476 женщин, получавших плацебо. Длительность лечения в данных исследованиях составляла от 2 мес до 4.5 лет. Ниже приведены нежелательные эффекты, которые статистически достоверно чаще имели место при лечении тиболоном, чем при применении плацебо. Со стороны пищеварительной системы: часто (>1% и меньше 10%) - боль внизу живота. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто (>1% и меньше 10%) - усиление роста волос, в т.ч. на лице; нечасто (>0.1% и меньше 1%) - акне. Со стороны половой системы и молочной железы: часто (>1% и меньше 10%) - 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; нечасто (>0.1% и меньше 1%) - микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков. Лабораторные и инструментальные данные: часто (>1% и меньше 10%) - увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки1. 1 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 применении препарата Ледибон 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 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. Самый высокий риск развития рака эндометрия наблюдался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем женщин, которые на начальном этапе не были обследованы на наличие патологии эндометрия, таким образом, дизайн исследования был приближен к условиям клинической практики (исследование LIFT, средний возраст 68 лет). В данном исследовании не было случаев рака эндометрия, диагностированного в группе плацебо (n=1773) после наблюдения в течение 2.9 лет, по сравнению с 4 случаями рака эндометрия в группе, получавшей тиболон (n=1746), что соответствует диагностике 0.8 дополнительного случая рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании. 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. 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 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 (эстрогенсодержащие препараты, комбинированные (эстроген/гестаген) препараты, тиболон). Продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированных (эстроген/гестаген) препаратов было связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. По данным "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 применении тиболона аналогичен риску при применении других препаратов для ЗГТ. Применение тиболона связано 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. Отмечается незначительное увеличение риска развития 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 при применении других видов ЗГТ); повышение АД; панкреатит; заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, холецистит); кожные заболевания: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура; деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет.

Передозировка

При одновременном приеме большого количества таблеток препарата Ледибон пациенту необходимо обратиться к врачу. Симптомы: недомогание, тошнота или вагинальное кровотечение. Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими препаратами

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. Одновременное применение тиболона и антикоагулянтов необходимо контролировать, особенно в начале и в конце лечения препаратом Ледибон. Существует лишь ограниченная информация относительно фармакокинетического взаимодействия при лечении тиболоном. Исследование in vivo продемонстрировало, что одновременное применение с тиболоном в небольшой степени влияет на фармакокинетику субстрата CYP3A4 мидазолама. Исходя из этого, возможно наличие лекарственного взаимодействия с другими субстратами CYP3A4. Лекарственные препараты - индукторы CYP3A4, такие как барбитураты, карбамазепин, гидантоины и рифампицин, могут повысить метаболизм тиболона и таким образом повлиять на его терапевтический эффект. Препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и гестагенов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и гестагенов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

Особые указания

Препарат Ледибон не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности. Решение о начале применения препарата Ледибон должно быть основано на оценке соотношения "польза/риск" с учетом всех индивидуальных факторов риска, а у женщин старше 60 лет следует также принять во внимание повышение риска развития инсультов. Для лечения постменопаузных симптомов препарат Ледибон необходимо назначать только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную

оценку риска и пользы терапии, и следует продолжать терапию препаратом Ледибон лишь в период времени, 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, 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 уровня риска у более молодых женщин. Медицинское обследование/наблюдение До начала или возобновления терапии препаратом Ледибон следует собрать индивидуальный и семейный медицинский анамнез. Физикальное обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) следует проводить 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 мес. 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 мес. 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 АД, отличающееся от обычных показателей АД, 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. Эти исследования показали, что риск развития рака эндометрия повышается с увеличением продолжительности применения препарата. Тиболон может увеличивать толщину эндометрия, измеряемую с помощью трансвагинального УЗИ. В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться прорывные кровотечения и кровянистые выделения. При появлении кровянистых выделений/кровотечения на фоне применения препарата Ледибон, которые продолжаются более 6 мес от начала применения препарата или начинаются через 6 мес после начала применения препарата и продолжаются даже после того, как пациентка прекратила применение препарата Ледибон, 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. Рак яичников Рак яичников распространен значительно меньше, чем рак молочной железы. Длительную (не менее 5-10 лет) заместительную монотерапию эстрогенами связывали 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, 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. По данным эпидемиологического исследования с использованием баз данных Великобритании риск развития ВТЭ, связанный с применением тиболона, был ниже, чем риск, связанный с традиционными препаратами для ЗГТ, но в связи с тем, что в тот момент времени лишь небольшая часть женщин принимала тиболон, нельзя исключить незначительное увеличение риска по сравнению с женщинами, не принимавшими тиболон. Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск развития ВТЭ, и прием тиболона может увеличить этот риск, поэтому применение препарата данной популяцией пациенток противопоказано. Факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ >30 кг/м2), беременность и послеродовый период, СКВ и рак. У пациенток после проведенных хирургических вмешательств необходимо особое внимание уделять профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ в послеоперационный период. При необходимости продолжительной иммобилизации после операции рекомендовано временное прекращение применения препарата Ледибон за 4-6 недель до проведения операции. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины не восстановится двигательная активность. Женщинам, у которых указание на ВТЭ в анамнезе отсутствует, но которые имеют родственников первой степени родства, имеющих указание в анамнезе на 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, протеина S, протеина C или комбинация нарушений), применение препарата Ледибон противопоказано. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона. Если после начала лечения развивается ВТЭ, применение препарата необходимо прекратить. Пациентку следует информировать о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении симптомов потенциальной тромбоэмболии (например, боль и односторонний отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с наличием или отсутствием ИБС, которые получали ЗГТ комбинированными препаратами (эстроген/гестаген) или препаратами, содержащими только эстроген. В эпидемиологических исследованиях с использованием базы GPRD не было получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин в постменопаузе, которые получали тиболон. Ишемический инсульт Терапия тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения. Абсолютный риск возникновения инсульта строго зависит от возраста, и, следовательно, данный эффект тиболона тем больше, чем старше возраст. При возникновении необъяснимых мигренеподобных головных болей с или без нарушения зрения необходимо как можно быстрее обратиться к врачу. В этом случае не следует 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 (с -16.7% при дозе 1.25 мг до -21.8% при дозе 2.5 мг после 2 лет применения). Также снижалась общая концентрация триглицеридов и ЛПОНП. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП не являлось дозозависимым. Концентрации холестерина ЛПНП не изменялись. Клиническое значение этих данных пока неизвестно. Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением врача во время применения препарата Ледибон, т.к. редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии. Лечение тиболоном приводит к очень небольшому снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Концентрация общего Т3 не изменяется. Ледибон снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тогда как концентрации кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и циркулирующего кортизола не изменяются. Следует учитывать повышенный риск развития деменции в случае начала терапии тиболоном у женщин в возрасте старше 65 лет. На фоне применения

препарата Ледибон существует вероятность задержки жидкости. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентками с сердечной или почечной недостаточностью. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Не отмечено какого-либо отрицательного действия препарата на концентрацию внимания и реакцию, способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Условия хранения

В сухом месте