Инструкция по применению
Ливиал Таблетки 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Нидерланды
Производитель: МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Тиболон
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 2.5 мг
Срок годности: 24.0



Описание

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

Действующее вещество

Тиболон

Состав

Таблетки - 1 таб.: Активное вещество: Тиболон 2,5 мг; Вспомогательные вещества: Крахмал картофельный 10,0 мг, магния стеарат 0,5 мг, аскорбил пальмитат 0,2 мг, лактоза до 100 мг, вода очищенная следы (удаляется в процессе производства). По 28 таблеток в блистере из ПВХ/AL. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

После перорального приёма тиболон быстро и интенсивно всасывается. В результате быстрого метаболизма тиболона, его концентрации в плазме очень низкие. Концентрация Δ4-изомера в плазме так же очень низкая. Поэтому ряд фармакокинетических параметров невозможно определить. Максимальные концентрации в плазме метаболитов 3α-гидрокситиболона и 3β-гидрокситиболона выше, но кумуляции не происходит. Таблица 1: Фармакокинетические параметры препарата Ливиал® (2.5 мг)   Тиболон 3а-гидрокситиболон 3 3-гидрокситиболон Д4-изомер   ОД МД ОД МД ОД МД ОД МД Максимальная концентрация Cmax (нг/мл) 1,37 1,72 14,23 14,15 3,43 3,75 0,47 0,43 Средняя концентрация - - - 1,88 - -   - Время достижения максимальной концентрации Tmax (ч) 1,08 1,19 1,21 1,15 1,37 1,35 1,64 1,65 Период полувыведения T1/2 (ч) - - 5,78 7,71 5,87 - - - Минимальная концентрация Cmin (нг/мл) - - - 0,23 - - - - Площадь под кривой AUC0-24 (нг/млхч) -   53,23 44,73 16,23 9,20 - - Примечание: ОД - однократная доза; МД - многократная доза. Выведение тиболона в основном происходит в форме конъюгированных метаболитов (в основном сульфатированных). Часть принятого препарата выводится почками, но большая часть выводится через кишечник. Приём пищи не оказывает заметных эффектов на степень всасывания. Фармакокинетические параметры тиболона и его метаболитов не зависят от функции почек.

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 Ливиал® не следует принимать в период до истечения 12 месяцев после последней естественной менструации. Если препарат Ливиал® начать принимать раньше указанного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища. Перед началом приема препарата Ливиал® в случае появления кровянистых выделений из половых путей у женщины, которая принимает другой препарат ЗГТ или не принимает ЗГТ, следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. Доза - одна таблетка в сутки. Коррекции дозы с учетом возраста не требуется. Таблетки необходимо проглатывать, запивая водой, предпочтительно в одно и то же время каждый день. Блистеры с препаратом Ливиал® маркированы днями недели. Начните приём препарата с приёма таблетки, отмеченной текущим днём. Например, если день приема совпадает с понедельником, то необходимо принять таблетку, отмеченную понедельником, из верхнего ряда блистера. Далее принимайте таблетки, согласно дням недели. Из следующего блистера таблетки принимаются без пропусков и перерывов. Не допускайте пропуска в приёме препарата при смене блистера или упаковки. При лечении препаратом Ливиал® не следует отдельно назначать гестаген. При пропуске препарата Пропущенную таблетку следует принимать сразу, как только вспомнят об этом, но не позже, чем через 12 часов. Если приём таблетки пропущен более чем на 12 часов, следует пропустить его, и принять следующую таблетку в обычное время. Не принимайте удвоенную дозу для восполнения пропущенной дозы. Переход с циклического режима приема препарата для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или с непрерывного режима приёма комбинированного препарата для ЗГТ При переходе с циклического режима приема препарата для ЗГТ лечение препаратом Ливиал® необходимо начинать на следующий день после завершения предыдущей схемы лечения. В случае перехода с непрерывного режима приёма комбинированного препарата для ЗГТ лечение можно начинать в любое время.

Противопоказания

Беременность и период грудного вскармливания. Период менее 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 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 " 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 кг/м2)). 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 активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата. Редкие наследственные заболевания: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция. 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 принять во внимание, что эти состояиия /заболевания могут рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Ливиал®, в частности: лейомиома (фиброма матки) и/или эндометриоз; 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; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; почечная недостаточность; отосклероз, не связанный с беременностью или предшествующим применением гормональных контрацептивных препаратов.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Ливиал противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

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) [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 эффекты, которые статистически достоверно чаще имели место при лечении тиболоном, чем при применении плацебо. Таблица 2. Побочные эффекты препарата Ливиал® (2,5 мг). Системноорганный класс Часто(≥ 1% и < 10%) Нечасто (≥0,1% и < 1%) 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 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 побочных эффектов носило слабовыраженный характер. Число случаев патологии шейки матки (рак шейки матки) не увеличивалось при приёме препарата Ливиал® 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. Таблица 3. Предполагаемый дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения (по данным "Исследования миллиона женщин"). Возраст ная группа (годы) Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не

получавших ЗГТ, за период 5 лет Отношение риска* (95% ДИ) Дополни тельные 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. 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. 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. 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 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" [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. Таблица 4. 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) 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 приёме тиболона отличается от риска при применении других видов ЗГТ. Заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, холецистит). Кожные заболевания: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура. Деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет. Панкреатит. Повышение артериального давления.

Передозировка

Препарат Ливиал® не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности. Решение о начале приёма препарата Ливиал® должно быть основано на оценке соотношения "польза/риск" с учетом всех индивидуальных факторов риска, а у женщин старше 60 лет следует также принять во внимание повышение риска развития инсультов. Для лечения постменопаузальных симптомов препарат Ливиал 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 Ливиал® 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 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 терапии 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. 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 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 препарат Ливиал®. 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 препарата Ливиал и продолжаются даже после того, как пациентка прекратила применение препарата Ливиал®, 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. 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) [General Practice Research Database]. 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. По данным эпидемиологического исследования с использованием баз данных Великобритании риск развития ВТЭ, связанный с приёмом тиболона, был ниже, чем риск, связанный с обычной 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 приём препарата Ливиал® 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 (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 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, которое обособлено от тромбоза у родственников, или

серьезное нарушение (например, дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C или комбинация нарушений), приём препарата Ливиал® противопоказан. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск 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 комбинированньми 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. 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 лечение препаратом Ливиал® 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). Также снижалась общая концентрация триглицеридов и липопротеина. 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 препаратом Ливиал®, так как редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии. Лечение препаратом Ливиал® приводит к очень небольшому снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Концентрация общего Т3 не изменяется. Ливиал®

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. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Не отмечено какого-либо действия Ливиала на концентрацию внимания и реакцию, способность управлять автомобилем и другими механизмами.

Взаимодействие с другими препаратами

Ливиал® 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 препарата Ливиал® и антикоагулянтов необходимо контролировать, особенно в начале и в конце лечения 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 эстрогенов и прогестинов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестинов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

Особые указания

Препарат Ливиал не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности.Решение о начале приема препарата Ливиал 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 Ливиал 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 Ливиал 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/наблюдениеДо начала или возобновления терапии препаратом Ливиал 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 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 терапии и незамедлительного обращения к врачуТерапию 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 эндометрияДанные рандомизированных контролируемых клинических исследований противоречивы, однако данные наблюдательных исследований показали увеличение риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин, принимающихпрепарат Ливиал. Эти исследования показали, что риск развития рака эндометрия повышается с увеличением продолжительности применения препарата. Тиболон может увеличивать толщину, 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 приема препарата или начинаются через 6 месяцев после начала применения препарата Ливиал и продолжаются даже после того, как пациентка прекратила

применение препарата Ливиал, необходимо обратиться к врачу - это может быть признаком гиперплазии эндометрия.Рак молочной железыДанные 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 дозы 2.5 мг. 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) [General Practice Research Database].Рак яичниковРак 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 тромбоэмболияПрепараты 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.По данным эпидемиологического исследования с использованием баз данных Великобритании риск развития ВТЭ, связанный с приемом тиболона, был ниже, чем риск, связанный с обычной 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 препарата Ливиал 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 (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 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, которое обособлено от тромбоза у родственников, или серьезное нарушение (например, дефицит антитромбина, протеина S, протеина С или комбинация нарушений), прием препарата Ливиал противопоказан.В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза /риск применения ЗГТ или тиболона.Если после начала лечения развивается ВТЭ, прием препарата необходимо прекратить. Пациентки должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу, если появятся симптомы потенциальной тромбоэмболии (например, боль и односторонний отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка).Ишемическая болезнь сердца (ИБС)В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с наличием или отсутствием ИБС, которые получали 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 инсультТерапия препаратом Ливиал 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 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 состоянияПо имеющимся данным лечение препаратом Ливиал 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 липопротеина. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП не являлось дозозависимым. Концентрации холестерина ЛПНП 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 препаратом Ливиал, т.к. редкие случаи значительного повышения уровня триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии.Лечение препаратом Ливиал приводит к очень небольшому снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Уровень общего Т3 не изменяется. Ливиал снижает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тогда как уровни 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.

Условия хранения

В защищенном от солнца помещении