# Инструкция по применению
# Велледиен Таблетки 2,5 мг 28 шт




## Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: ЛИОН КОРПОРЕЙШН
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Тиболон
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 2.5 мг

## Описание

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого цвета.

## Действующее вещество

Тиболон

## Состав

Каждая таблетка содержит: Действующее вещество: Тиболон - 2,50 мг, Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 69,44 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 17,36 мг, аскорбил пальмитат - 0,20 мг, крахмал кукурузный - 10,00 мг, магния стеарат- 0,50 мг.

## Форма выпуска

Таблетки

**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. Максимальные концентрации в плазме крови метаболитов 3 альфа-гидрокситиболона (3а-ОН) и 3бета-гидрокситиболона (3-в-ОН) выше, но кумуляции не происходит. 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 постменопаузальном периоде (не ранее чем через 1 год после последней менструации при наступлении естественной менопаузы или сразу после хирургической менопаузы), • профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов, предназначенных для лечения остеопороза.

**Способ применения и дозы**

Препарат Велледиен принимают внутрь по 1 таблетке в сутки, 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 постменопаузальных 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 выпить в обычное время.

**Противопоказания**

Беременность и период грудного вскармливания, диагностированный (в том числе, в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него и диагностированные (в том числе, 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 том числе тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемические и геморрагические цереброваскулярные нарушения, состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, 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 том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, неконтролируемая артериальная гипертензия, расширенно е оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией, обширная травма, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела >30 кг/м2, • злокачественные или доброкачественные опухоли (в том числе - 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, повышенная чувствительность к препарату или любому из его компонентов, 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, редкие наследственные заболевания: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Прием препарата противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

**Побочные действия**

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: Очень часто (>1/10) Часто (>1/100 и 1/1 000 и 1/10 000 и

1/10 000). Нарушения со стороны .желудочно-кишечного тракта: часто - боль внизу живота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - усиление роста волос, в том числе на лице, нечасто - акне. Нарушения 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»). 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 ЗГТ комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами для ЗГТ: • Продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированные (эстроген/ге стагеные) препараты 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»). • Отмечается незначительное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациенток старше 60 лет, получающих ЗГТ комбинированные (эстроген/гестаген) препараты. 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 артериального давления.

**Передозировка**

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

**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 (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 P450 3A4 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.

**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 постменопаузальных симптомов препарат Велледиен 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 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 6месяцев. 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 артериального давления, отличающееся от обычных показателей артериального давления, 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»). 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 двух 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, так как редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии. • Прием тиболона может вызвать незначительное снижение концентрации в плазме крови тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Концентрация общего Т3 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 управления транспортными средствами, механизмами Не отмечено какого-либо действия тиболона на концентрацию внимания и способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

**Срок хранения после открытия**

3 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.