

## **Состав**

*действующее вещество:* тиболон; 1 таблетка содержит тиболона 2,5 мг

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный, магния стеарат, аскорбилпальмитат, лактоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белые или почти белые круглые таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Эстрогены.

Код АТХ G03C X01.

## **Фармакодинамика**

После приема тиболон быстро метаболизируется в три компонента, которые влияют на фармакодинамический профиль препарата ЕСПА-ТИБОЛ®. Два из этих метаболитов (3 $\alpha$ -ОН-тиболон и 3 $\beta$ -ОН-тиболон) обнаруживают эстрогеноподобную активность, тогда как третий метаболит ( $\Delta$ 4-изомер тиболона) обнаруживает прогестагеноподобную и андрогеноподобную активность.

ЕСПА-ТИБОЛ® замещает потерю при снижении выработки эстрогена у женщин в период постменопаузы и облегчает симптомы, вызванные менопаузой.

## **Фармакокинетика**

После приема тиболона происходит быстрая и экстенсивная абсорбция препарата.

Через быстрый метаболизм уровень тиболона в плазме крови является очень низким. Уровни  $\Delta$ 4-изомера тиболона в плазме крови также очень низкие. Поэтому некоторые фармакокинетические параметры не могут быть определены. Пиковые уровни в плазме крови 3 $\alpha$ -ОН и 3 $\beta$ -ОН- метаболитов высокие, однако кумуляции не происходит.

	Тиболон		3 $\alpha$ -ОН метаболит		3 $\beta$ -ОН метаболит		$\Delta$ 4- изомер	
	ЕД	БД	ЕД	БД	ЕД	БД	ЕД	БД
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C <sub>среднее</sub>	·	-	1,88	-	·	-	·	-
T <sub>max</sub> (год)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T1/2 (год)	·	-	5,78	7,71	5,87	·	-	·
C <sub>min</sub> (нг/мл)	·	-	·	0,23	·	-	·	-
AUC0-24 (нг/мл·год)	·	-	53,23	44,73	16,23	9,20	·	-

ЕД = однократно; БД = многократная доза

Вывод тиболона главным образом происходит в форме конъюгированных (преимущественно сульфатированных) метаболитов. Часть принятого препарата выделяется с мочой, но большинство - с калом.

Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию препарата.

По данным наблюдений, фармакокинетические параметры тиболона и его метаболитов не зависят от функции почек.

### **Показания**

Лечение симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе, если менопауза наступила более 1 года назад.

Решение о назначении тиболона должна базироваться на оценке индивидуальных факторов риска; назначая пациентам в возрасте от 60 лет,

следует принимать во внимание риск возникновения инсульта.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Беременность и период кормления грудью.

Подозрение на рак молочной железы, его наличие в настоящее время или в анамнезе (препарат повышал риск рецидива рака молочной железы в плацебо-контролируемом исследовании).

Подозреваемые или имеющиеся эстрогензависимых опухоли (например, рак эндометрия).

Вагинальное кровотечение неясной этиологии.

Нелеченная гиперплазия эндометрия.

Венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, эмболия легочных сосудов).

Артериальные тромбоэмболические заболевания в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая нарушения мозгового кровообращения).

Острое заболевание печени или заболевания печени в анамнезе, до нормализации показателей печеночных проб.

Порфирия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Поскольку тиболон может повышать фибринолитическую активность крови, это может усиливать эффективность антикоагулянтов. Такой эффект наблюдался при применении варфарина. Следовательно, при одновременном приеме препарата тиболон и антикоагулянтов необходимо тщательное наблюдение за пациенткой, особенно в начале лечения и при прекращении лечения. При необходимости следует корректировать дозу варфарина.

Информация о фармакокинетического взаимодействия с тиболон ограничено. Исследования *in vivo* показало, что при одновременном применении с тиболон возможен умеренное влияние на фармакокинетику 450 цитохрома 3A4 субстрата

мидазолама. На основании этих данных можно ожидать взаимодействия с другими СYP3A4 субстратами.

Вещества, стимулирующие СYP3A4, такие как барбитураты, карбамазепин, гидантоин и рифампицин, могут усиливать метаболизм тиболона и таким образом влиять на его терапевтическую эффективность.

Растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum Perforatum*), могут стимулировать метаболизм эстрогенов и прогестагенов.

Клинически повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности и к изменениям профиля маточного кровотечения.

## **Особенности применения**

При лечении постклимактерических симптомов тиболон следует применять только для лечения симптомов, которые негативно влияют на качество жизни. Во всех случаях следует осуществлять тщательную оценку рисков и пользы минимум раз в год. Применение тиболона должно происходить только если польза от него есть превышать риск.

У каждой женщины следует тщательно оценить риски инсульта, рака молочной железы, а у женщин с интактной маткой - риск рака эндометрия.

Перед началом или возобновлением гормонозаместительной терапии, терапии с применением тиболона, врачу необходимо ознакомиться с полным личным и семейным анамнезом пациентки, провести физическое обследование (включая органы таза и молочных желез). Во время лечения рекомендуется проведение периодических обследований в соответствии с индивидуальными особенностями отдельной женщины. Женщин следует проинформировать о необходимости сообщать врачу об изменениях, связанных с их молочными железами. Исследования, включая маммографию, следует проводить по современным признанными методиками скрининга с учетом клинических потребностей каждой пациентки.

### *Состояния, требующие наблюдения*

Если имеющиеся или имелись какие-либо из следующих состояний или заболеваний и / или во время беременности или предыдущей гормональной терапии наблюдалось ухудшение, пациентки нуждаются в тщательном наблюдении. Следует учитывать, что определенные состояния могут появляться снова или ухудшаться во время лечения тиболон, в частности:

- лейомиома (фиброма матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмболических нарушений;
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например наследственность 1-й степени для рака;
- молочной железы;
- гипертония;
- нарушение функции печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с сосудистой патологией или без таковой;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильная) головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- астма;
- отосклероз.

Причины для немедленного прекращения терапии

Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказаний и в следующих ситуациях:

- желтуха или нарушение функции печени;
- существенное повышение кровяного давления;
- возникновение новых приступов головной боли, подобного мигрени.

### *Рак эндометрия*

Доступные данные, полученные по результатам рандомизированных контролируемых испытаний, противоречивы. Однако наблюдательные исследования показали, что у женщин, которым в ходе обычной клинической практики применяли тиболон, был повышен риск рака эндометрия. Согласно этим исследованиям, риск увеличивался с ростом продолжительности применения препарата. По данным ультразвукового трансвагинального обследования, тиболон увеличивал толщину стенок эндометрия.

В течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений и кровянистых выделений. Пациенток необходимо предупредить о необходимости сообщать врачу о любых прорывных кровотечениях или кровянистых выделениях, если подобные признаки сохраняются после 6 месяцев лечения или после его прекращения. Для установления причин пациентка должна пройти гинекологическое обследование, которое может включать биопсию эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия.

## *Рак яичников*

Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочной железы. Длительное (в течение не менее 5-10 лет) применение моноэстрогенной гормонозаместительной терапии приводило к незначительному повышению риска возникновения рака яичников. Некоторые исследования, например, Инициатива Здоровье женщин (WHI), позволили предположить, что длительное применение комбинированной гормонозаместительной терапии может вызвать подобный или несколько меньший риск. В ходе Исследования Миллиона Женщин было обнаружено, что относительный риск возникновения рака яичников, связанный с приемом тиболона, подобен риску, ассоциируется с применением других типов гормонозаместительной терапии.

## *Рак молочной железы*

Мета-анализ эпидемиологических исследований, в том числе исследования «Million Women Study», показал существенно повышен риск рака молочной железы, связанный с приемом дозы 2,5 мг. Риск проявился в течение 3 лет использования и увеличивался с продолжительностью использования. После прекращения лечения дополнительный риск со временем уменьшается, и время, необходимое для возвращения к исходному риску, будет зависеть от продолжительности применения ЗГТ. При продолжении ЗГТ более 5 лет, повышенный риск может сохраняться в течение 10 лет и более. По тиболона нет данных о сохранении повышенного риска после прекращения приема, но подобную зависимость нельзя исключать.

## *Венозная тромбоземболия (ВТЭ)*

Эстрогенов или комбинированные эстроген-гестагенные гормонозаместительной терапии связывается с повышенным относительным риском венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочных сосудов. В рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании и в эпидемиологических исследованиях было обнаружено 2-3-кратное повышение риска у женщин, проходивших лечение. В 1000 женщин, не пользовавшихся препаратом в течение 5 лет возникло около 3 случаев ВТЭ в возрастной группе 50-59 лет и 8 случаев в возрастной группе 60-69 лет. В 1000 здоровых женщин, которые в ходе гормонозаместительной терапии применяли препарат в течение 5 лет, возникло дополнительно от 2 до 6 случаев ВТЭ в возрастной группе 50-59 лет и от 5 до 15 случаев в возрастной группе 60-69 лет. В первый год гормонозаместительной терапии случаи возникновения ВТЭ были частыми, чем позже. Неизвестно, какой риск возникает при применении тиболона.

К общепризнанным факторам риска ВТЭ относятся наличие ВТЭ в личном или семейном анамнезе, значительная лишняя масса тела (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг / м}^2$ ), а также системная красная волчанка. Отсутствует обоснованное подтверждение возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

У пациенток с ВТЭ в анамнезе или с тромбофилией существует повышенный риск ВТЭ. Гормонозаместительной терапии повышает этот риск. Для ЗГТ следует изучить личный и семейный анамнез по ВТЭ или повторных спонтанных аборт. К проведению тщательной оценки тромбофилических факторов или начала антикоагулянтной терапии применение гормонозаместительной терапии или тиболон противопоказано. Для женщин, которые уже принимают антикоагулянты, следует тщательно взвешивать соотношение пользы и риска гормонозаместительной терапии.

Риск ВТЭ повышается при длительной иммобилизации, тяжелой травме или большой операции. Если пациентка применяет гормонозаместительную терапию, следует принимать профилактические меры для предотвращения возникновения ВТЭ после операции. Если после плановой операции, прежде всего в абдоминальной области или на нижних конечностях, предполагается длительная иммобилизация, следует рассмотреть возможность временного прекращения гормонозаместительной терапии на срок от 4 до 6 недель до вмешательства. Терапия может быть вновь начата, только если физическая активность пациентки восстановлена полностью.

Если ВТЭ развивается после начала гормонозаместительной терапии, следует прекратить прием препарата. Следует проинформировать пациентку о необходимости сообщать врачу о возникновении потенциальных тромбоэмболических признаков (например, болезненный отек на ноге, внезапная боль в груди, одышка).

### *Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*

По данным рандомизированных контролируемых испытаний отсутствуют подтверждения защитного действия относительно возникновения инфаркта миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца или без таковой, получавших комбинированную эстроген-прогестероновую ГЗТ или только эстроген. По результатам эпидемиологического исследования с использованием Исследовательской терапевтической базы данных (GPRD) отсутствуют какие-либо подтверждения защитного действия относительно возникновения инфаркта миокарда у женщин в период после наступления менопаузы, которые принимали тиболон.

### *Ишемический инсульт*

Тиболон повышает риск ишемического инсульта в течение первого года лечения. Риск возникновения инсульта существенно зависит от возраста, следовательно влияние тиболона увеличивается вместе с увеличением возраста.

### *Прочие условия*

Тиболон не назначается для применения в качестве контрацептивного средства.

Лечение тиболон приводит к выраженному, зависимо от дозы, снижению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (от -16,7% при дозе 1,25 мг до -21,8% при дозе 2,5 мг через 2 года). Общие уровни триглицеридов и липопротеидов также снижаются. Снижение общего холестерина и уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не зависит от дозы. Уровни холестерина ЛПНП остаются неизменными. Клиническое значение этих результатов до сих пор неизвестно.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому пациентам с нарушениями функций сердца и почек необходимо тщательное наблюдение.

Женщинам с гипертриглицеридемией следует обеспечивать наблюдение при эстрогенозамисной или гормонозаместительной терапии, поскольку при таких обстоятельствах возникают редкие случаи повышения уровня триглицеридов в плазме крови, что вызывает панкреатит.

Лечение тиболон приводит к незначительному снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего Т4. Уровни общего Т3 остаются неизменными. Тиболон снижает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), при этом не происходит воздействия на уровень глобулина, связывающего кортикостероиды (ГОК), и циркулирующего кортизола.

Гормонозаместительная терапия не улучшает когнитивную функцию. Есть сведения о повышенного риска развития деменции у женщин, которые начали постоянно применять комбинированную или моноэстрогенную гормонозаместительную терапию после достижения 65 лет. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы или галактозы, не должны применять этот лекарственный препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Тиболон противопоказан для применения в период беременности. Если беременность наступает в период лечения тиболон, лечение следует немедленно прекратить. Отсутствуют клинические данные о применении в период беременности. Исследования на животных показали токсичность для репродуктивной системы. Во время исследования на животных было выявлено тератогенности тиболона. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Тиболон противопоказан в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в сутки. Необходимости в коррекции дозы для пациенток пожилого возраста нет. Таблетки принимать, запивая небольшим количеством воды или другими напитками, желательно в одно и то же время суток. Для начала и продолжения лечения при симптомах постменопаузы необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение короткого периода времени. При лечении препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® не следует отдельно применять прогестагены. Начало применения препарата ЕСПА-ТИБОЛ®.

Женщинам с естественной менопаузой рекомендуется начинать лечение препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® не ранее чем через 12 месяцев после последней естественной кровотоечения. В случае менопаузы, наступившей после хирургического вмешательства, лечения ЕСПА-ТИБОЛ® можно начинать сразу.

Перед началом приема препарата ЕСПА-ТИБОЛ® причину любой нерегулярного / внепланового вагинального кровотоечения, в том числе при применении гормонозаместительной терапии (ГЗТ), нужно определить для исключения злокачественного новообразования.

Переход из последовательного или непрерывного применения комбинированного лекарственного препарата ЗГТ.

При переходе с последовательного режима применения ЗГТ применения препарата ЕСПА-ТИБОЛ® следует начинать на следующий день после завершения предыдущего режима. Если переход происходит из непрерывного режима применения комбинированного препарата ЗГТ, то лечение препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® можно начинать в любое время.

*Пропущенный прием дозы*

Пропущенную дозу необходимо принять сразу же, как только пациентка о ней вспомнит, если задержка составляет не более 12 часов. Если задержка в приеме составляет более 12 часов, принимают следующую дозу в обычное для этого время. Пропуск дозы увеличивает вероятность прорывного кровотечения или кровянистых выделений.

## Дети

Информация по применению препарата детям отсутствует.

## Передозировка

Острая токсичность тиболона у животных очень низкая. Поэтому ожидается появление симптомов токсичности, даже при приеме нескольких таблеток одновременно. При острой передозировке у женщины может возникнуть тошнота, рвота и вагинальное кровотечение. Специфического антидота не существует. При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

## Побочные реакции

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы во время проведения 21 плацебо-контролируемого исследования (включая исследования LIFT), при участии 4079 женщин, получавших терапевтические дозы тиболона (1,25 или 2,5 мг), а также 3476 женщин, получавших плацебо. Продолжительность лечения при этих исследованиях колебалась от 2 месяцев до 4,5 года.

В таблице приведены нежелательные реакции, возникающие при лечении тиболоном значительно чаще, чем при приеме плацебо.

Побочные эффекты тиболона

Классы систем органов	Часто > 1%, <10%	Нечасто > 0,1%, <1%
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в нижней части живота	

Со стороны кожи и подкожной ткани	Патологический рост волос	Воспаление сальных желез (акне)
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	вагинальные выделения  Утолщение стенок эндометрия  постменопаузальном кровотечение  Ощущение дискомфорта в молочных железах  Зуд половых органов Вагинальный кандидоз  Вагинальное кровотечение.  Боль в области таза  Дисплазия шейки матки  вульвовагинит	Боль в молочных железах  грибковая инфекция  Вагинальный микоз  боль в сосках
Обследование	Увеличение массы тела  Патологические результаты мазка с шейки матки *	

\* В большинстве случаев наблюдались доброкачественные изменения. Частота патологии шейки матки (цервикальная карцинома) не увеличивалась при применении тиболона сравнению с применением плацебо.

После выхода препарата на рынок наблюдались другие побочные эффекты, такие как головокружение, сыпь, себорейный дерматоз, зуд, расстройства желудочно-кишечного тракта, отеки, головная боль, мигрень, нарушение зрения (включая нечеткость зрения), депрессия, влияние на опорно-мышечную систему, например артралгия или миалгия, и изменения показателей функции печени.

### *Риск рака молочной железы*

Сообщалось о повышении в 2 раза риска развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию в течение более 5 лет.

Повышенный риск у тех, кто получает моноэстрогенную терапию или тиболон, значительно ниже, чем риск у лиц, принимающих эстроген-прогестагеновую комбинацию.

### *Уровень риска зависит от длительности применения*

По результатам Исследования миллионов женщин (MWS) сообщалось, что количество дополнительных случаев рака молочной железы у тех, кто принимал тиболон, была сопоставимой с теми, кто применял монотерапии с эстрогеном.

### *Риск возникновения рака эндометрия*

Риск возникновения рака эндометрия существует примерно в 5 с 1000 женщин с маткой, не применяющих ЗГТ или тиболон.

Во время исследования LIFT был диагностирован ни одного случая рака эндометрия в группе плацебо ( $n = 1,773$ ) через 2,9 года по сравнению с 4 случаями рака эндометрия в группе приема тиболона ( $n = 1,746$ ). Это согласуется с показателем 0,8 дополнительных случаев рака эндометрия на 1000 женщин, принимавших тиболон в течение одного года в этом исследовании.

### *Риск ишемического инсульта*

В рандомизированном контролируемом испытании через 2,9 года было выявлено повышение в 2,2 раза риска развития инсульта у женщин (средний возраст 68 лет), принимавших тиболон в дозе 1,25 мг, по сравнению с теми, которые принимали плацебо (28/2249 против 13/2257). В большинстве случаев (80%) инсульт был ишемическим.

Вероятность возникновения инсульта сильно зависит от возраста. Таким образом, ожидаемая вероятность заболеваемости через 5 лет будет составлять 3 случая на 1000 женщин в возрасте 50 - 59 лет и 11 случаев на 1000 женщин в возрасте 60 - 69 лет.

Ожидается, что среди женщин, принимающих тиболон течение 5 лет, количество дополнительных случаев инсульта составит около 4 на 1000 женщин в возрасте 50 - 59 лет и 13 на 1000 женщин в возрасте 60 - 69 лет.

Также известно о других нежелательных реакциях, связанных с эстроген-гестагенной терапией:

- зависимые от эстрогена доброкачественные, а также злокачественные неоплазии, например, рак эндометрия;
- венозные тромбозы (тромбоз глубоких вен ног или тазовых вен), а также эмболия легочной артерии;
- инфаркт миокарда;
- заболевания желчного пузыря;
- заболевания кожи и подкожной клетчатки (хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура);
- деменция.

### **Срок годности**

30 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 28 таблеток в блистере, по 1 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Линдофарм ГмбХ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Нойштрассе 82, 40721 Хильдене, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).