

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСПА-ТИБОЛ®

Склад:

діюча речовина: тиболон;

1 таблетка містить тиболону 2,5 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, магнію стеарат, аскорбілпальмітат, лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Естрогени.

Код АТХ G03C X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Після перорального прийому тиболон швидко метаболізується в три компоненти, які впливають на фармакодинамічний профіль лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ®. Два з цих метаболітів (3 α -ОН-тиболон та 3 β -ОН-тиболон) виявляють естрогеноподібну активність, тоді як третій метаболіт (Δ 4-ізомер тиболону) виявляє прогестагеноподібну та андрогеноподібну активність.

ЕСПА-ТИБОЛ® заміщує втрату при зниженні продукування естрогену у жінок в період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому тиболону відбувається швидка та екстенсивна абсорбція препарату.

Через швидкий метаболізм рівень тиболону в плазмі крові є дуже низьким. Рівні Δ 4-ізомера

тиболону в плазмі крові також дуже низькі. Тому деякі фармакокінетичні параметри не можуть бути визначені. Пікові рівні в плазмі крові 3 α -ОН- та 3 β -ОН-метаболітів високі, проте кумуляція не відбувається.

	Тиболон		3 α -ОН метаболіт		3 β -ОН метаболіт		Δ 4-ізомер	
	ОД	БД	ОД	БД	ОД	БД	ОД	БД
C _{max} (нг/мл)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{середня}	-	-	1,88	-	-	-	-	-
T _{max} (год)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T _{1/2} (год)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C _{min} (нг/мл)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC ₀₋₂₄ (нг/мл·год)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

ОД = одноразова доза; БД = багаторазова доза.

Виведення тиболону головним чином відбувається у формі кон'югованих (переважно сульфатованих) метаболітів. Частина прийнятого препарату виділяється з сечею, але більшість — із фекаліями.

Прийом їжі не справляє значного впливу на абсорбцію препарату.

За даними спостережень, фармакокінетичні параметри тиболону та його метаболітів не залежать від функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза настала більш ніж 1 рік тому.

Рішення про призначення тиболону має базуватись на оцінці індивідуальних чинників ризику; призначаючи препарат пацієнтам віком від 60 років, слід брати до уваги ризик виникнення інсульту.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Вагітність та період годування груддю.

Підозра на рак молочної залози, його наявність в даний час або в анамнезі (препарат підвищував ризик рецидиву раку молочної залози в плацебоконтрольованому дослідженні).

Підозрювані або наявні естрогенозалежні пухлини (наприклад, рак ендометрію).

Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

Нелікована гіперплазія ендометрію.

Венозна тромбоемболія в анамнезі або в даний час (тромбоз глибоких вен, емболія легеневих судин).

Артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт або транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу).

Гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, до нормалізації показників печінкових проб.

Порфірія.

Відомі тромбофільні розлади (наприклад, дефіцит білка С, білка S або антитромбіну)

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Оскільки тиболон може підвищувати фібринолітичну активність крові, це може посилювати ефективність антикоагулянтів. Такий ефект спостерігався при застосуванні варфарину. Отже, при одночасному прийомі препарату тиболон і антикоагулянтів необхідне ретельне спостереження за пацієнткою, особливо на початку лікування та при припиненні лікування. За необхідності слід коригувати дозу варфарину.

Інформація стосовно фармакокінетичної взаємодії з тиболоном обмежена. Дослідження *in vivo* показало, що при одночасному застосуванні з тиболоном можливий помірний вплив на фармакокінетику P450 цитохрому 3A4 субстрату мідазоламу. На підставі цих даних можна очікувати взаємодії з іншими CYP3A4 субстратами.

Речовини, що стимулюють CYP3A4, такі як барбітурати, карбамазепін, гідантоїни та рифампіцин, можуть посилювати метаболізм тиболону і таким чином впливати на його терапевтичну ефективність.

Рослинні препарати, які містять звіробій (*Hypericum Perforatum*), можуть стимулювати метаболізм естрогенів та прогестагенів.

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів та прогестагенів може призвести до зниження ефективності і змінити профіль маткової кровотечі.

Вплив ЗГТ з естрогенами на інші лікарські засоби

Виявлено, що гормональні контрацептиви, що містять естрогени, при одночасному застосуванні з ламотриджином значно знижують рівень концентрації ламотриджину в плазмі через індукцію глюкуронізації ламотриджину.

Це може знизити контроль над судомами. Хоча потенційна взаємодія між ЗГТ та ламотриджином не вивчалась, очікується, що подібна взаємодія існує, що може призвести до зниження контролю судом у жінок, які приймають обидва лікарські засоби разом.

Особливості застосування.

При лікуванні постклімактеричних симптомів тиболон слід застосовувати тільки для лікування симптомів, які мають негативний вплив на якість життя. В усіх випадках слід здійснювати ретельну оцінку ризиків і користі щонайменше раз на рік. Застосування тиболону повинно відбуватись, тільки якщо користь від нього є більшою за ризик.

У кожної жінки слід ретельно оцінити ризики інсульту, раку молочної залози, а у жінок з інтактною маткою — ризик раку ендометрію.

Перед початком або відновленням гормонозамісної терапії, зокрема терапії із застосуванням тиболону, лікарю необхідно ознайомитись із повним особистим та сімейним анамнезом пацієнтки, провести фізичне обстеження (включаючи органи таза та молочні залози). Під час лікування рекомендується проведення періодичних обстежень відповідно до індивідуальних особливостей окремої жінки. Жінок слід поінформувати щодо необхідності повідомляти лікарю про зміни, пов'язані з їхніми молочними залозами. Дослідження, включаючи мамографію, слід проводити за сучасними визнаними методиками скринінгу з урахуванням клінічних потреб кожної пацієнтки.

Стани, які потребують спостереження

Якщо наявні або були наявні будь-які з наведених нижче станів чи захворювань та/або під час вагітності чи попередньої гормональної терапії спостерігалось погіршення, пацієнтки потребують ретельного спостереження. Слід зважати на те, що певні стани можуть з'являтися знову або погіршуватись під час лікування тиболоном, зокрема:

- лейоміома (фіброма матки) або ендометріоз;
- фактори ризику тромбоемболічних порушень;
- фактори ризику естрогенозалежних пухлин, наприклад спадковість 1-го ступеня для раку молочної залози;
- гіпертонія;
- порушення функції печінки (наприклад, аденома печінки);
- цукровий діабет із судинною патологією або без такої;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрію в анамнезі;
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

Причини для негайного припинення терапії

Терапію слід припинити у разі виявлення протипоказань та у таких ситуаціях:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- істотне підвищення кров'яного тиску;
- виникнення нових нападів головного болю, подібного до мігрені;
- вагітність або діагностована вагітність.

Рак ендометрію

Доступні дані, отримані за результатами рандомізованих, контрольованих випробувань, є суперечливими. Проте спостережні дослідження виявили, що у жінок, яким в ході звичайної клінічної практики застосовували тиболон, був підвищений ризик раку ендометрію. Згідно з цими дослідженнями, ризик збільшувався із зростанням тривалості застосування препарату. За даними ультразвукового трансвагінального обстеження, тиболон збільшував товщину стінок ендометрію.

Протягом перших місяців лікування можливе виникнення проривних кровотеч та кров'янистих виділень. Пацієнтку треба попередити про необхідність повідомляти лікаря про будь-які проривні кровотечі або кров'яністі виділення, якщо подібні ознаки зберігаються після 6 місяців лікування або після його припинення. Для встановлення причин пацієнтка повинна пройти гінекологічне обстеження, яке може включати біопсію ендометрію для виключення злоякісного новоутворення ендометрію.

Рак яєчників

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочної залози. Довготривале (щонайменше протягом 5-10 років) застосування моноестрогенної гормонозамісної терапії призводило до незначного підвищення ризику виникнення раку яєчників. Деякі дослідження, наприклад WHI (Ініціатива з підтримки здоров'я жінок), дали змогу припустити, що довготривале застосування комбінованої гормонозамісної терапії може викликати подібний або дещо менший ризик. У ході дослідження MWS (Дослідження мільйона жінок) було виявлено, що відносний ризик виникнення раку яєчників, пов'язаний з прийомом тиболону, є подібним до ризику, що асоціюється із застосуванням інших типів гормонозамісної терапії.

Рак молочної залози

Метааналіз епідеміологічних досліджень, у тому числі дослідження MWS, показав суттєво підвищений ризик раку молочної залози, пов'язаний із прийомом дози 2,5 мг. Ризик проявився протягом 3 років використання та збільшувався із тривалістю використання. Після припинення лікування додатковий ризик з часом зменшується, і час, необхідний для повернення до вихідного ризику, буде залежати від тривалості застосування ЗГТ. При продовженні ЗГТ більше 5 років підвищений ризик може зберігатися протягом 10 років і більше.

Щодо тиболону немає даних про збереження підвищеного ризику після припинення прийому, але подібну залежність не можна виключати.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

Естрогенова або комбінована естроген-гестагенна гормонозамісна терапія пов'язується з підвищеним відносним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневих судин. У рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні та в епідеміологічних дослідженнях було виявлено 2-3-разове підвищення ризику у жінок, які проходили лікування. У 1000 жінок, які не користувались препаратом протягом 5 років, виникло близько 3 випадків ВТЕ у віковій групі 50-59 років та 8 випадків у віковій групі 60-69 років. У 1000 здорових жінок, які в ході гормонозамісної терапії застосовували лікарський засіб протягом 5 років, виникло додатково від 2 до 6 випадків ВТЕ у віковій групі 50-59 років та від 5 до 15 випадків у віковій групі 60-69 років. У перший рік гормонозамісної терапії випадки виникнення ВТЕ були частішими, ніж пізніше. Невідомо, який ризик виникає при застосуванні тиболону.

До загальноновизнаних факторів ризику ВТЕ належать наявність ВТЕ у особистому або сімейному анамнезі, значна зайва вага (індекс ваги тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$), а також системний червоний вовчак. Відсутнє обґрунтоване підтвердження можливої ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ.

У пацієток з ВТЕ в анамнезі або з тромбофілією існує підвищений ризик ВТЕ. Гормонозамісна терапія підвищує цей ризик. Для виключення схильності до тромбофілії слід вивчити особистий та сімейний анамнез щодо ВТЕ або повторних спонтанних абортів. До проведення ретельної оцінки тромбофілічних факторів або початку антикоагулянтної терапії застосування гормонозамісної терапії або тиболону протипоказано. Для жінок, які вже приймають антикоагулянти, слід ретельно зважувати співвідношення користі і ризику гормонозамісної терапії.

Ризик ВТЕ підвищується при тривалій іммобілізації, тяжкій травмі або великій операції. Якщо пацієнтка, застосовує гормонозамісну терапію, слід вживати профілактичні заходи для запобігання виникненню ВТЕ після операції. Якщо після планової операції, передусім в абдомінальній ділянці або на нижніх кінцівках, передбачається тривала іммобілізація, слід розглянути можливість тимчасового припинення гормонозамісної терапії на строк від 4 до 6 тижнів до втручання. Терапія може бути знову розпочата, тільки якщо фізична активність пацієнтки відновлена повністю.

Якщо ВТЕ розвивається після початку гормонозамісної терапії, слід припинити прийом препарату. Слід проінформувати пацієток про необхідність повідомляти лікаря про виникнення потенційних тромбоемболічних ознак (наприклад, болісний набряк на нозі, раптовий біль у грудях, задишка).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

За даними рандомізованих контрольованих випробувань, відсутні підтвердження захисної дії відносно виникнення інфаркту міокарда у жінок з ішемічною хворобою серця або без такої, які отримували комбіновану естроген-прогестеронову ГЗТ або тільки естроген. Результати епідеміологічного дослідження з використанням Дослідницької терапевтичної бази даних (GPRD) не підтверджують захисну дію відносно виникнення інфаркту міокарда у жінок у період після настання менопаузи, які приймали тиболон.

Ішемічний інсульт

Тиболон підвищує ризик ішемічного інсульту протягом першого року лікування. Ризик виникнення інсульту істотно залежить від віку, отже вплив тиболону збільшується разом із збільшенням віку.

Інші умови

Тиболон не призначається для застосування як контрацептивний засіб.

Лікування тиболоном призводить до вираженого, залежного від дози, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (від -16,7 % при дозі 1,25 мг до -21,8 % при дозі 2,5 мг через 2 роки). Загальні рівні тригліцеридів та ліпопротеїдів також знижуються. Зниження загального холестерину та рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) не залежить від дози. Рівні холестерину ЛПНЩ залишаються незмінними. Клінічне значення цих результатів досі невідоме.

Естрогени можуть спричиняти затримку рідини, тому пацієнтам з порушеннями функцій серця та нирок необхідне ретельне спостереження.

Жінкам з гіпертригліцеридемією слід забезпечувати спостереження під час естрогенозамісної або гормонозамісної терапії, оскільки за таких обставин виникають рідкі випадки значного підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові, що викликає панкреатит.

Лікування тиболоном призводить до незначного зниження тироксиназв'язуючого глобуліну (ТЗГ) та загального Т4. Рівні загального Т3 лишаються незмінними. Тиболон знижує рівень глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), при цьому не відбувається впливу на рівень глобуліну, який зв'язує кортикостероїди (ГЗК), та циркулюючого кортизолу.

Гормонозамісна терапія не поліпшує когнітивну функцію. Є відомості стосовно підвищеного ризику розвитку деменції у жінок, які почали постійно застосовувати комбіновану або моноестрогенну гормонозамісну терапію після досягнення 65 років. Пацієнти з такими рідкими спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази і мальабсорбція глюкози або галактози, не повинні застосовувати цей лікарський препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тиболон протипоказаний для застосування в період вагітності. Якщо вагітність настає в період лікування препаратом тиболон, лікування слід негайно припинити. Відсутні клінічні дані щодо застосування в період вагітності. Дослідження на тваринах виявили токсичність для репродуктивної системи. Під час дослідження на тваринах було виявлено тератогенність тиболону. Потенційний ризик для людини невідомий.

Тиболон протипоказаний у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. Необхідності в корекції дози для пацієнок літнього віку немає. Таблетки необхідно приймати, запиваючи невеликою кількістю води або

іншими напоями, бажано в один і той же час доби. Для початку та продовження лікування при симптомах постменопаузи необхідно застосовувати найменшу ефективну дозу впродовж найкоротшого часу. При лікуванні препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® не слід окремо застосовувати прогестагени.

Початок застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ®.

Жінкам із природною менопаузою рекомендується починати лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® не раніше як через 12 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що настала після хірургічного втручання, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® можна розпочинати одразу.

Перед початком прийому лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ® причину будь-якої нерегулярної/позапланової вагінальної кровотечі, в тому числі при застосуванні гормонозамісної терапії (ГЗТ), потрібно визначити для виключення злоякісного новоутворення.

Перехід з послідовного або безперервного застосування комбінованого лікарського препарату ГЗТ.

При переході з послідовного режиму застосування ГЗТ застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ® слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. Якщо перехід відбувається з безперервного режиму застосування комбінованого препарату ГЗТ, то лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ® можна розпочинати у будь-який час.

Пропущений прийом дози.

Пропущену дозу необхідно прийняти відразу ж, як тільки пацієнтка про неї згадає, якщо затримка становить не більше 12 годин. Якщо затримка у прийомі становить більше ніж 12 годин, приймають наступну дозу у звичайний для цього час. Пропуск дози збільшує ймовірність проривної кровотечі або кров'янистих виділень.

Діти.

Інформація щодо застосування лікарського засобу дітям відсутня.

Передозування.

Гостра токсичність тиболону у тварин дуже низька. Тому не очікується виникнення симптомів токсичності, навіть при прийомі декількох таблеток одночасно. При гострому передозуванні у жінки може виникнути нудота, блювання та вагінальна кровотеча. Специфічного антидоту не існує. За необхідності слід проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Зазначені нижче небажані реакції були зареєстровані під час проведення 21 плацебоконтрольованого дослідження (включаючи дослідження LIFT) за участю 4079 жінок, які отримували терапевтичні дози тиболону (1,25 або 2,5 мг), а також 3476 жінок, які отримували плацебо. Тривалість лікування під час цих досліджень коливалась від 2 місяців до 4,5 року.

У таблиці наведено небажані реакції, що виникали під час лікування тиболоном значно частіше, ніж при прийомі плацебо.

Небажані ефекти тиболону

Системи органів	Часто: > 1 %, < 10 %	Нечасто: > 0,1 %, < 1 %	Рідко: > 0,01 %, < 0,1 %
Метаболізм та харчові розлади		Набряк**	
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у нижній частині живота	Абдомінальний дискомфорт**	
З боку шкіри та підшкірної тканини	Патологічний ріст волосся	Запалення сальних залоз (акне)	Свербіж**
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Вагінальні виділення Потовщення стінок ендометрію Постменопаузальна кровотеча Відчуття дискомфорту в молочних залозах Свербіж статевих органів Вагінальний кандидоз Вагінальна кровотеча Біль в ділянці таза Дисплазія шийки матки Вульвовагініт	Біль у молочних залозах Грибкова інфекція Вагінальний мікоз Біль у сосках	
Обстеження	Збільшення маси тіла Патологічні результати мазка з шийки матки*		

* У більшості випадків спостерігались доброякісні зміни. Частота патології шийки матки (цервікальна карцинома) не збільшувалась під час застосування тиболону порівняно з застосуванням плацебо.

** Ці побічні реакції були виявлені в рамках моніторингового дослідження. Категорія частоти була оцінена на основі відповідних клінічних досліджень.

Після виходу препарату на ринок спостерігались інші небажані ефекти, такі як запаморочення, висипання, себореїчний дерматоз, свербіж, розлади шлунково-кишкового тракту, набряки, головний біль, мігрень, порушення зору (включаючи нечіткість зору), депресія, вплив на скелетно-м'язову систему, наприклад артралгія або міальгія, та зміни показників функцій печінки.

Ризик раку молочної залози.

Повідомлялося про підвищення в 2 рази ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенну терапію протягом більше 5 років.

Підвищений ризик у тих, хто отримує моноестрогенну терапію або тиболон, є значно нижчим, ніж ризик у осіб, які приймають естроген-прогестагенні комбінації.

Рівень ризику залежить від тривалості застосування.

За результатами дослідження MWS повідомлялось, що кількість додаткових випадків раку молочної залози у тих, хто приймав тиболон, була порівнянною з тими, хто застосовував монотерапію з естрогеном.

Рівень ризику залежить від періоду використання препарату.

Результати найбільшого дослідження надаються у таблиці:

Дослідження MWS - оцінка додаткового ризику розвитку раку молочної залози після 5-років використання:

Вік (роки)	Додаткові випадки у 1000 жінок, що використовували ЗГТ протягом 5 років *	відносний ризик #	Додаткові випадки у 1000 жінок, що приймали ЗГТ протягом 5 років (95% ІК)
Монотерапія естрогеном			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбінована естроген-прогестеронова ГЗТ			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Тиболон			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*: Щодо базового рівня захворюваності в промислових країнах #: Відносний ризик загалом. Відносний ризик не постійний, підвищується зі збільшенням тривалості використання.			

Ризик виникнення раку ендометрію

Ризик виникнення раку ендометрію існує приблизно у 5 із 1000 жінок з маткою, які не застосовують ГЗТ або тиболон.

Під час дослідження LIFT не було діагностовано жодного випадку раку ендометрію у групі плацебо (n = 1,773) через 2,9 року порівняно з 4 випадками раку ендометрію у групі прийому тиболону (n = 1,746). Це узгоджується з показником 0,8 додаткових випадка раку ендометрію на 1000 жінок, які застосовували тиболон впродовж одного року в цьому дослідженні.

Карцинома яєчників

Застосування монопрепаратів естрогену або комбінованих препаратів естрогену і гестагену для ЗГТ пов'язано з дещо підвищеним ризиком діагнозу карциноми яєчників.

Мета-аналіз 52 епідеміологічних досліджень свідчить про підвищений ризик захворювання на карциному яєчників у жінок, які на сьогодні застосовують ЗГТ, в порівнянні з жінками, які ніколи не застосовували ЗГТ. У жінок у віці від 50 до 54 років, які приймали ЗГТ протягом 5 років, на 2000 користувачок припадає ще один випадок. У жінок у віці від 50 до 54 років, які не використовують ЗГТ, на 2000 у період 5 років діагностовано приблизно 2 випадки карциноми яєчників на 2000 жінок.

У дослідженні MWS 5 років використання тиболону призвели до одного додаткового випадку на 2500 пацієнток

Ризик ішемічного інсульту

У рандомізованому контрольованому випробуванні через 2,9 року було виявлено підвищення в 2,2 раза ризику розвитку інсульту у жінок (середній вік 68 років), які приймали тиболон у дозі 1,25 мг, порівняно з тими, які приймали плацебо (28/2249 проти 13/2257). У більшості випадків (80 %) інсульт був ішемічним.

Імовірність виникнення інсульту сильно залежить від віку. Таким чином, очікувана імовірність захворюваності через 5 років буде становити 3 випадки на 1000 жінок у віці 50-59 років та 11 випадків на 1000 жінок у віці 60-69 років.

Очікується, що серед жінок, які приймають тиболон протягом 5 років, кількість додаткових випадків інсульту становитиме близько 4 на 1000 жінок у віці 50-59 років та 13 на 1000 жінок у віці 60-69 років.

Також відомо про інші небажані реакції, пов'язані з естроген-гестагенною терапією:

- залежні від естрогену доброякісні, а також злоякісні неоплазії, наприклад рак ендометрію;
- венозні тромбоемболії (тромбоз глибоких вен ніг або тазових вен), а також емболія легеневої артерії;
- інфаркт міокарда;
- захворювання жовчного міхура;
- захворювання шкіри та підшкірної клітковини (хлоазма, мультиформна еритема, нодозна еритема, судинна пурпура);
- деменція у віці старше 65 років.

Немає жодних свідчень того, що ризик інфаркту міокарда при прийомі тиболону відрізняється від ризику інших видів ЗГТ.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), наприклад, тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легенів, при ЗГТ в 1,3-3 рази вище. Виникнення більш ймовірне протягом першого року лікування, ніж в подальші роки прийому. Відповідні результати досліджень MWS представлені в таблиці:

Дослідження MWS - додатковий ризик ВТЕ після 5-річної ЗГТ

Вікова група (роки)	Захворюваність на 1000 жінок в групі плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95%-ІК)	Додаткові випадки на 1000 користувачок ЗГТ
Пероральна монотерапія естрогеном			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Комбінована оральна терапія естрогеном і гестагеном			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*: Дослідження у жінок без матки

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток у блистері, по 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ліндофарм ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нойштрассе 82, 40721 Гільден, Німеччина.

Заявник.

Еспарма ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження заявника.

Білефельдер Штрассе 1, 39171 Зюльцеталь, Німеччина.