

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

LADYBON® 2.5 mg tablets

ЛЕЙДИБОН 2.5 mg таблетки

2. Количествен и качествен състав

Една таблетка съдържа 2,5 mg tibolone.

Помощни вещества: лактоза монохидрат

За пълния списък, виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Бели до почти бели плоски кръгли таблетки, с надпис "e" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Лечение на симптомите на естрогенен дефицит при жени, повече от една година след менопауза.

- Предотвратяване на остеопороза при постменопаузни жени с висок риск от бъдещи фрактури и с непоносимост или противопоказания към други лекарствени продукти, одобрени за лечение на остеопороза.

Опитът се лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Следва да се прилага една таблетка дневно. Не се налага корекция на дозата при пациентки в напреднала възраст. Таблетките следва да се приемат с малко вода или друга течност, за предпочитане по едно и също време от деня.

Към лечението с Ladybon не трябва да се добавя прием на progesterone.

За начало на лечението на постменопаузна симптоматика и продължаването му, следва да се използва най-ниската ефективна доза за максимално кратък период (виж още Раздел 4.4).

Начало на лечението с Ladybon

При естествено настъпила менопауза жените трябва да започнат лечението с Ladybon след повече от 12 месеца от последната естествено настъпила менструация. При хирургически индуцирана менопауза, лечението с Ladybon може да започне незабавно.

Преминването от секвентен или континуиетен хормонално заместващо лечение (HRT)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2949 / 17.09.08
Одобрено:	21 / 29.01.08



Ако се преминава от лечение със секвентен HRT(ХЗЛ) продукт, лечението с Ladybon трябва да започне незабавно, на следващия ден след приключване на предхождания терапевтичен цикъл. При промяна от континуитетен комбиниран HRT продукт, лечението може да започне по всяко време.

Всяко нередовно/ненавременно вагинално кървене, със или без ХЗТ, за което няма обяснима причина, трябва да бъде диагностицирано преди да се започне лечение с tibolone (виж раздел 4.3)

Пропуснатата таблетка

Пропуснатата таблетка следва да се вземе веднага щом пациентката се сети за този пропуск, освен ако закъснението не е повече от 12 часа. Във втория случай пропуснатата таблетка следва да бъде прескочена и следващата доза да се вземе в обичайното време. Пропускането на таблетка може да увеличи вероятността от внезапно кървене или зацапване.

4.3. Противопоказания

- Бременност и кърмене
- Карцином на гърдата – потвърден, суспектен или като анамнеза
- Естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален карцином) – потвърден или суспектен
- Вагинално кървене с неизвестна етиология
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Идиопатичен тромбемболизъм в анамнезата или съществуващ към момента тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
- Амнестични данни за тромбемболична болест (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, ПНМК)
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при положение, че чернодробните функционални изследвания не са се нормализирали
- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества
- Порфирия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на постменопаузните симптоми чрез HRT следва да се предприема само в случаите, когато симптоматиката влошава качеството на живот. Внимателно следва да се преценят рисковете и ползите не по-рядко от един път годишно при положение, че жените провеждат лечение с Ladybon, като лечението следва да продължи само когато ползите оправдават рисковете.



При жени с интактна матка, рискът от рак на гърдата и ендометриален рак (виж по-долу и раздел 4.8), трябва внимателно да бъде оценен при всяка една жена, съобразно нейните индивидуални рискови фактори, вземайки се предвид честотата и характеристиките на двата вида рак, от гледна точка на тяхното лечение, заболяемост и смъртност.

Медицински прегледи и проследяване

• Преди да започне за първи или пореден път HRT, следва да се снесе пълна лична и семейна анамнеза. Физикалният преглед (включително на тазови органи и гърди) трябва да бъде насочен от анамнезата и противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчва да се правят периодични прегледи, като тяхната честота и характер се адаптират за всеки отделен случай. Жените следва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите си трябва да следят и уведомяват своя лекар или медицинска сестра (виж по-долу - „Карцином на гърдата“). Прегледите, включително мамография, трябва да се извършват в съответствие с действащите процедури за скрининг, изменени съгласно клиничните нужди на отделната жена.

Състояния налагащи мониторинг

• Пациентката трябва да бъде внимателно мониторирана (под засилено наблюдение) в случай, че има някое от описаните по-долу състояния, както понастоящем така и в миналото, или в случай на тяхното влошаване по време на бременност или предхождащо хормонално лечение. Трябва да се има пред вид, че тези състояния могат да се влошат или появят отново по време на лечение с Ladybon, и особено:

- лейомиома или ендометриоза на матката
- наличие на рискови фактори за тромбемболично заболяване или анамнеза за такова (виж по-долу)
- рискови фактори за развитие на естроген-зависими тумори, напр. първа степен релативен карцином на гърдата
 - хипертония
 - чернодробни заболявания (напр. чернодробен аденом)
 - захарен диабет с/без съдово засягане
 - холелитиаза
 - мигрена или (силно) главоболие
 - системен лупус еритематодес
 - анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
 - епилепсия
 - астма
 - отосклероза



Причини за незабавно преустановяване на лечението:

Лечението следва да бъде преустановено, когато има противопоказание или при някоя от следните ситуации:

- иктер или влошаване на чернодробните функции
- значимо повишение на кръвното налягане
- нов пристъп на мигренозен вид главоболие
- бременност

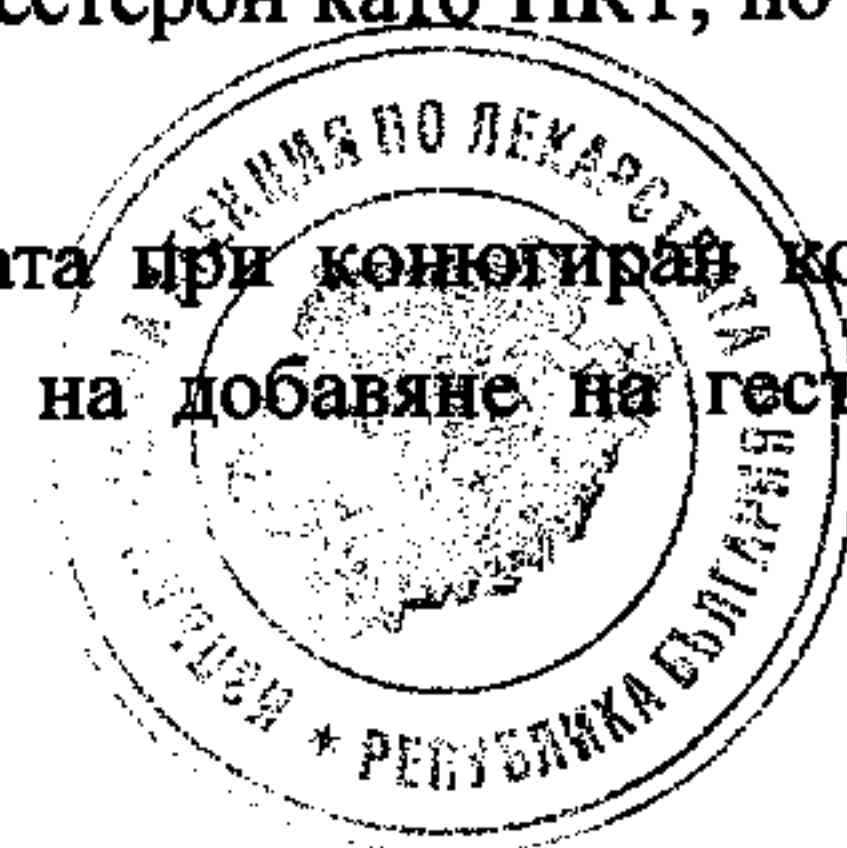
Ендометриална хиперплазия и рак

- Две големи популационни клинични проучвания във Великобритания, Million Women Study (MWS) and General Practice Research Database (GPRD) съобщават за повишаване риска от ендометриален рак при жени, които са използвали tibolone в сравнение с комбинация с HRT или не използвали такава (виж раздел 4.8). Рискът се увеличава с удължаване продължителността на прием.
- Внезапно кървене и зацапване може да се наблюдава през първите месеци от лечението (виж раздел 5.1). Жените трябва да бъдат инструктирани да съобщят ако това внезапно кървене или зацапване продължава и след шестия месец от началото на лечението, ако започне след този период или продължи и след спиране на лечението. Жените трябва да бъдат насочени за гинекологично изследване, като е необходимо да се направи ендометриална биопсия за изключване на злокачествен процес в ендометриума.
- Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато се използват самостоятелно естрогени за продължителни периоди. Прибавянето на прогестоген към самостоятелната естрогенна HRT, най-малко за 12 дни на цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

Карцином на гърдата

• Рандомизирано, плацебо контролирано проучване Women's Health Initiative (WHI) както и епидемиологични проучвания, в това число Million Women Study (MWS) показва повишен риск от по-висока честота на карцинома на гърдата при жени използвали естрогени, комбинация от естроген-гестаген или tibolone в продължение на няколко години (виж раздел 4.8). Повишеният риск започва да става осезаем при всички форми на HRT след няколко години приложение. Рискът се повишава пропорционално на продължителността на лечението; като в същото време няколко (в повечето случаи пет) години след преустановяване на лечението се наблюдава връщане към началните стойности на риска. Рискът от карцином на гърдата, свързан с приема на tibolone е по-нисък този при комбинираното прилагане на естроген и прогестерон като HRT, но е по-висок от риска при прием само на естроген.

• При MWS, относителният риск от карцином на гърдата при конюгиран конски естроген (CEE) или естрадиол (E₂) е по-висок в случаите на добавяне на гестаген,



секвентно или континуитетно, независимо от неговия тип. Няма данни по отношение различния риск при различните начини на приложение.

- При проучването WHI използването на продукт от континуитетен комбиниран конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон ацетат (CEE + MPA) е съпроводено с развитието на карциноми на гърдата, които са малко по-големи като размер и по-често дават метастази в локалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

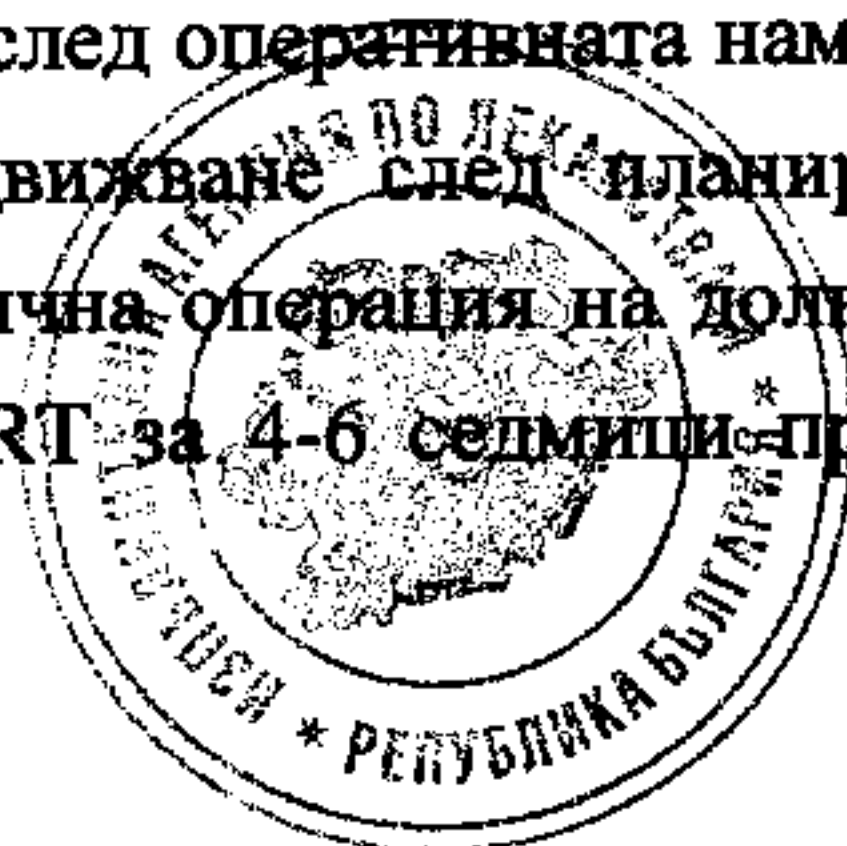
Венозен тромбемболизъм

- HRT като естроген или комбинация естроген-гестаген е съпроводено с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбемболизъм (VTE), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване установява наличието на два до три пъти по-висок риск при жени, които използват HRT в сравнение с тези, които не използват. При тези, които не използват е установено, че броят на случаите на VTE за период от 5 години е приблизително 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 8 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Установено е, че при здрави жени прилагащи HRT за период от 5 години, броят на случаите на VTE ще се увеличи с 2-6 (най-добър резултат = 4) на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 5-15 (най-добър резултат = 9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Честотата на това усложнение е по-вероятно повишена през първата година от HRT. Не е известно дали tibolone има същото ниво на риск.

- Положителна лична или семейна анамнеза, силно увеличено телесно тегло (BMI > 30 kg/m²) и системен лупус еритематодес (SLE) са сред най-често откриваните рискови фактори по отношение на VTE. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при VTE.

- Пациентки с анамнеза за VTE или данни за прекарани тромбемболични състояния са с повишен риск от VTE. HRT може да повиши този риск. Личната или насочваща семейна анамнеза на тромбемболизъм или рекурентен спонтанен аборт следва да бъдат проучени за да се изключи предразположение към тромбемболии. Освен в случаите, когато се направи изчерпателно проучване на тромбемболичните фактори или се започне антикоагулантно лечение, прилагането на HRT трябва да се счита противопоказано при подобни пациентки. При жени, които вече провеждат антикоагулантно лечение, ползата от това лечение следва да бъде внимателно оценена спрямо потенциалния риск от прилагане на HRT.

- Рискът от VTE може да бъде временно повишен при продължително обездвижване, тежка травма или голяма операция. Както при всички постоперативни пациенти, следва внимателно да се приложат мерки за предотвратяване на VTE след оперативната намеса. В случаи, когато има вероятност от продължително обездвижване след планирана хирургична интервенция, особено след коремна или ортопедична операция на долните крайници, трябва да се прецени и преустанови временно HRT за 4-6 седмици преди



интервенцията. Лечението не следва да започва отново преди пълното раздвижване на жената.

- Ако се развие VTE след започване на лечението, приложението на продукта следва да бъде преустановено. Жената следва да бъде инструктирана незабавно да уведоми лекаря, ако получи потенциални за тромбемболизъм симптоми (напр. болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите или задух).

Исхемична болест на сърцето

- Няма данни от рандомизираните контролирани клинични изпитвания за благоприятен кардиоваскуларен ефект от континуитетно прилаган конюгиран естроген и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Две големи клинични изпитвания (WHI и HERS, т.е. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) показват вероятен повишен риск от кардиоваскуларна заболеваемост през първата година от приложението и общо без наличие на благоприятен ефект. При останалите HRT продукти има само ограничени данни от рандомизирани контролирани клинични изпитвания, проучващи ефекта върху кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност. Поради това не може да се определи със сигурност доколко подобни резултати могат да се отнасят и за останалите HRT продукти.

Мозъчен инсулт

- Едно голямо рандомизирано клинично проучване (Проучване WHI) установява, като вторичен резултат, повишен риск от исхемични цереброваскуларни епизоди при здрави жени по време на лечение с континуитетно комбинирано HRT включващо конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА). При жени, които не прилагат HRT, честота на мозъчния инсулт за 5 години е приблизително 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Установено е, че при жени провеждащи лечение с конюгирани естрогени и МРА за период от 5 години броят на цереброваскуларните епизоди ще нарасне между 0-3 (най-добър резултат = 1) на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 1-9 (най-добра оценка = 4) на 1000 жени на възраст 60-69 години.

- Предварителните резултати от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано поручване (LIFT study, N = 4538) за оценка ефективността на ниски дози (1.25 mg) tibolone (N = 2267) при лечение на остеопороза при възрастни жени (средна възраст 68 години), показва повишен риск от възникването на мозъчен инсулт в сравнение с плацебо при средна продължителност на наблюдението 2,75 години. Случаите на инсулт при наблюдаваните в плацебо и tibolone групата са респективно 1.8 и 4.1 на 1000 жени-години, като разликата от приблизително 11.5 повече случаи на 1000 жени за 5 годишен период, кореспондира на релативен риск от 2.3 (p=0.02).

Карцином на яйчниците



• При някои епидемиологични проучвания продължителното (не по-малко от 5-10 години) приложение на продукти за HRT съдържащи само естрогени при жени, на които е направена хистеректомия се свързва с повишен риск от карцином на яйчниците. Не е известно доколко продължителното приложение на комбинирани продукти за HRT е с различен риск от този при приложението само на естрогени.

Други състояния

• Tibolone не е предназначен за предпазване от забременяване.
• Естрогените могат да причинят задръжка на течности и поради това пациентки със сърдечно или бъбречно увреждане трябва да бъдат под засилено наблюдение.

• При заместване на естрогенен дефицит или при комбинирано HRT, жени със съществуваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно проследявани, тъй като има съобщения, макар и редки, за изразено повишение на плазмените триглицериди с последващо развитие на панкреатит във връзка с провеждана при тези пациентки естрогенна терапия.

• Лечението с tibolone води до съвсем леко понижение на нивата на свързващите хормоните на щитовидната жлеза глобулини (тироид свързващ глобулин, TBG) и общите T4. Нивата на общите T3 остават непроменени. tibolone понижава нивото на глобулина свързващ половите хормони (свързващ половите хормони глобулин, SHBG), докато нивата на глобулините, които свързват глюкокортикоидите (кортикоид свързващ глобулин, CBG) и свободният кортизол остават непроменени.

• Няма достатъчно доказателства за подобрене на познавателните функции. Проучването WHI дава определени данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които са започнали да прилагат HRT с континуитетно комбинирани естрогени плюс медроксипрогестерон ацетат (МРА) след достигане на възраст от 65 години. Не е известно доколко тези резултати касаят и по-млади жени след влизане в менопауза или другите HRT продукти.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядък херeditарен проблем на непоносимост към галактоза, с Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактоза малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Tibolone може да повиши фибринолитичната активност, като усилва ефекта на антикоагулантите. Този ефект се наблюдава при warfarin. Поради това пациентките прилагачи едновременно tibolone и warfarin трябва да са под наблюдение, особено след започване на едновременното лечение или неговото преустановяване, а дозата на прилагания warfarin трябва да бъде съответно коригирана.

Проучванията in vitro показват минимално взаимодействие между tibolone и цитохром P₄₅₀ ензимите. В тази връзка е малко вероятно tibolone да има клинично



значение във връзка с потискане на цитохром P₄₅₀ ензимите или да бъде повлиян от други лекарствени продукти, за които е известно, че взаимодействат с цитохром P₄₅₀ ензимите.

Проучванията *in vivo* показват, че едновременното приложение с tibolone повлиява фармакокинетиката на мидазолам – един субстрат на цитохром P₄₅₀ 3A4 – като въздействието е от умерено значение. На базата на тези резултати може да се очаква взаимодействие с други лекарствени продукти, които са известни като субстрати на CYP3A4. Клиничното значение, обаче, зависи от фармакологичния и фармакокинетичен профил на съответния субстрат.

4.6. Бременност и кърмене

Прилагането на tibolone по време на бременност е противопоказано (виж раздел 4.3). Ако по време на лечение с tibolone се развие бременност, лечението трябва да бъде незабавно преустановено. Няма клинични данни за ефекта на tibolone по време на бременност. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Прилагането на tibolone по време на кърмене не е показано.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни tibolone да има ефект върху активното внимание и способността за концентриране.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В този раздел са описани нежеланите реакции наблюдавани при 16 плацебо контролирани изпитвания с участието на 1463 жени, получавали терапевтични дози (1,25 съответно 2,5 mg) tibolone и 855 жени на плацебо. Продължителността на лечението при тези изпитвания е между 2 и 24 месеца. В Таблица 1 по-долу са представени нежеланите реакции, чиято честота на проявление е значимо по-висока при прилагане на tibolone в сравнение с прилагането на плацебо.



Таблица 1

Нежелани реакции при tibolone

Класификация на MedDRA Система орган клас	Чести > 1%, < 10 %	Редки >0.1 %, <1 %
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	-
Изследвания	Повишаване на телесното тегло	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вагинално кървене Вагинално зацапване Левкорейя Болка в гърдите Генитален сърбеж	-
Инфекции и паразитози	Генитална монолиаза Вагинит	
Нарушения на кожа и подкожни тъкани	Хипертрихоза	Амнезия
Нарушения на нервната система	-	Амнезия

По време на пост-маркетинговия период на приложение освен споменатите по-горе са били наблюдавани и някои други нежелани реакции като световъртеж, обрив, сърбеж, себорейен дерматит, главоболие, мигрена, зрителни смущения (включително замъглено виждане), стомашно и чревно дразнене, депресия, отоци, ефекти върху костно-мускулната система като например ставна или мускулна болка и промяна в чернодробните функции. По време на клиничните изпитвания е показано, че последните не се проявяват статистически по-често при лечение с tibolone в сравнение с плацебо.

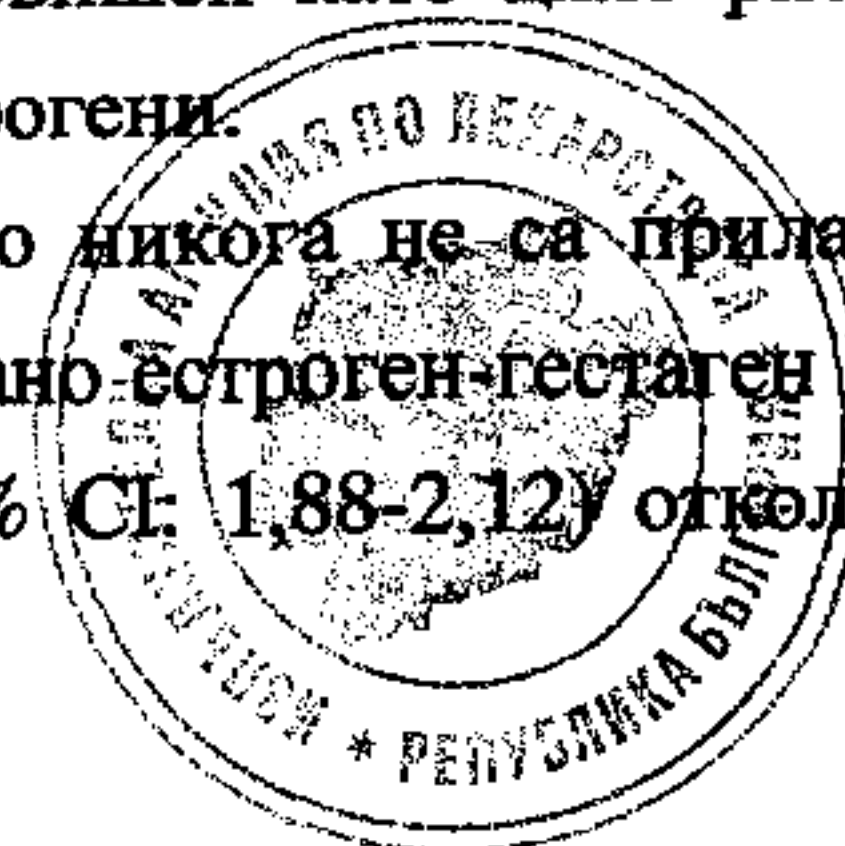
Карцином на гърдата

Според данните от много епидемиологични проучвания и едно рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, Women's Health Initiative (WHI), общият риск от честота на карцином на гърдата се повишава пропорционално на продължителността на прилагане на HRT при жени, които прилагат или са прилагали заместващото лечение.

Оценката на относителния риск (RR) при продукти само за естроген HRT е от повторния анализ на данните от 51 епидемиологични проучвания (при които >80 % провеждат HRT само с естрогени) от една страна; от друга страна те са получени от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS). Двете оценки са близки: 1,35 (95 % CI: 1,21-1,49), съотв. 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

При комбинирано лечение с *естроген и гестаген* за HRT, има няколко епидемиологични проучвания, при които се съобщава за повишен като цяло риск от карцином на гърдата в сравнение с приложението само на естрогени.

Проучването MWS показва, че в сравнение с тези които никога не са прилагали подобно лечение, тези прилагали различни видове комбинирано естроген-гестаген HRT са с по-висок риск от карцином на гърдата (RR = 2,00, 95% CI: 1,88-2,12) отколкото



прилагалите само естроген (RR = 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) или прилагали tibolone (RR = 1,45; 95% CI: 1,25-1,68).

При проучването WHI се прави оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01-1,54) след 5,6 години на приложение на комбинирано естроген-гестаген HRT (CEE + MPA) при всички пациенти в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск изчислен при MWS и WHI изпитванията е описан по-долу:

На базата на известната средна честота на карцином на гърдата в развитите страни, резултатите от проучването MWS показват, че:

- При жените, които не провеждат HRT, може да се очаква, че приблизително при 32 от 1000 жени ще бъде поставена диагноза карцином на гърдата на възраст 50 до 64 години.

- При жени, които прилагат или са прилагали HRT, се очаква броят на диагностицираните с карцином на гърдата да се повиши на 1000 жени по следния начин:

- жените провеждащи заместващо лечение само с естрогени,

- 0-3 (най-добра оценка = 1,5) при използване за период от 5 години

- 3-7 (най-добра оценка = 5) при използване за период от 10 години

- жените провеждащи заместващо лечение с комбинация от естроген и гестаген,

- 5-7 (най-добра оценка = 6) при използване за период от 5 години

- 18-20(най-добра оценка = 19) при използване за период от 10 години.

Проучването WHI показва, че при продължителност на проследяването над 5,6 години при жените на възраст 50-79 години 8 допълнителни случая на инвазивен карцином на гърдата могат да се появят поради провежданото комбинирано (естроген-гестаген) HRT с (CEE+MPA) на 10 000 жени/години.

Според изчисленията направени на базата на данните от проучването, се предполага, че:

- при 1000 жени в групата на плацебо

- приблизително 16 случая на инвазивен карцином на гърдата ще бъдат диагностицирани за 5 години.

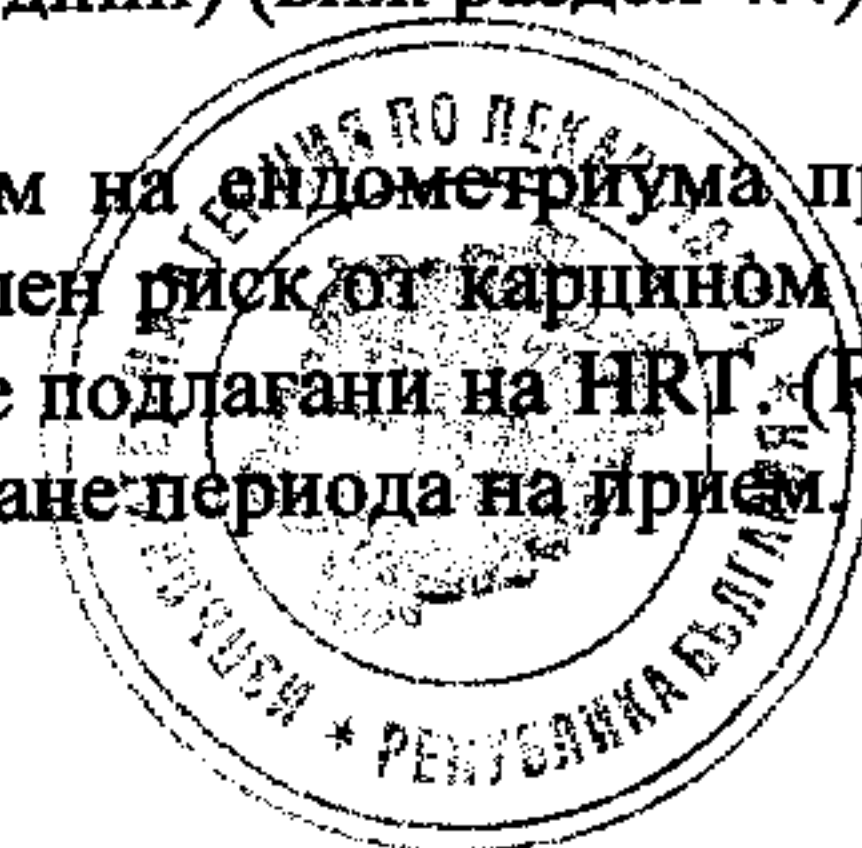
- при 1000 прилагащи комбинирано (естроген-гестаген) HRT (CEE+MPA), се регистрира следното допълнително повишение:

- 0-9 случая (най-добра оценка = 4) при приложение за период от 5 години.

Броят на допълнителните случаи на карцином на гърдата при жени провеждащи HRT е на практика близък до този при жените, които започват HRT независимо от възрастта при започването на лечението (възраст между 45-65 години) (виж раздел 4.4).

Карцином на ендометриума

Има съобщение за ендометриална хиперплазия и карцином на ендометриума при пациенти лекувани с tibolone. Проучването MWS отчита повишен риск от карцином на ендометриума при жени приемали tibolone в сравнение с тези не подлагани на HRT (RR приблизително 1.8, 95% CI 1.4 – 2.3). Рискът нараства с увеличаване периода на прием.



Проучването GPRD отчита повишен риск от карцином на ендометриума при жени приемали tibolone в сравнение с тези приемали комбинирана HRT. (RR приблизително 1.5, 95%CI 1.0 – 2.3).

Във връзка с лечението естроген-гестаген са регистрирани други нежелани реакции:

- естроген-зависими тумори, както доброкачествени, така и злокачествени
- венозна тромбемболия - т.е. тромбоза на дълбоките вени на долните крайници или на вените в областта на таза и белодробна емболия – по-честа при жени провеждали HRT отколкото при тези, които не са провеждали заместващо лечение. По-подробна информация – виж раздел 4.3. Противопоказания и раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

- инфаркт на миокарда и цереброваскуларен инцидент

- засягане на жлъчния мехур

- промени в кожата и подкожните тъкани: хлоазма, молтиформен еритем, нодозен еритем, съдова пурпура

- вероятна деменция (виж раздел 4.4)

Мозъчен инсулт

Проучването LIFT отчита 2.3 пъти покачване на риска от мозъчен инсулт при жени (средна възраст 68 години), които са приемали 1.25 mg tibolone в сравнение с плацебо (RR 2.3, p=0.02). Абсолютният риск нараства на 2.3 мозъчни инсулта на 1000 жени лекувани годишно. Виж раздел 4.4

4.9. Предозиране

Острата токсичност при животни след приложение на tibolone е много ниска. Поради това не се очаква появата на токсична симптоматика при едновременното приемане на няколко таблетки. В случай на предозиране може да се развие гадене и повръщане, както и вагинално кървене при жени. Няма известен специфичен антидот. При необходимост може да се приложи симптоматично лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Естренови производни

АТС код: G03DC05

След орално приложение tibolone бързо се метаболизира до три съединения, които допринасят за фармакологичния ефект на tibolone. Два от тези метаболити (3 α -ОН-tibolone и 3 β -ОН-tibolone) имат естроген-подобна активност, докато третият метаболит (Δ 4-изомер на tibolone) има гестагенни ефекти и андроген-подобни ефекти.



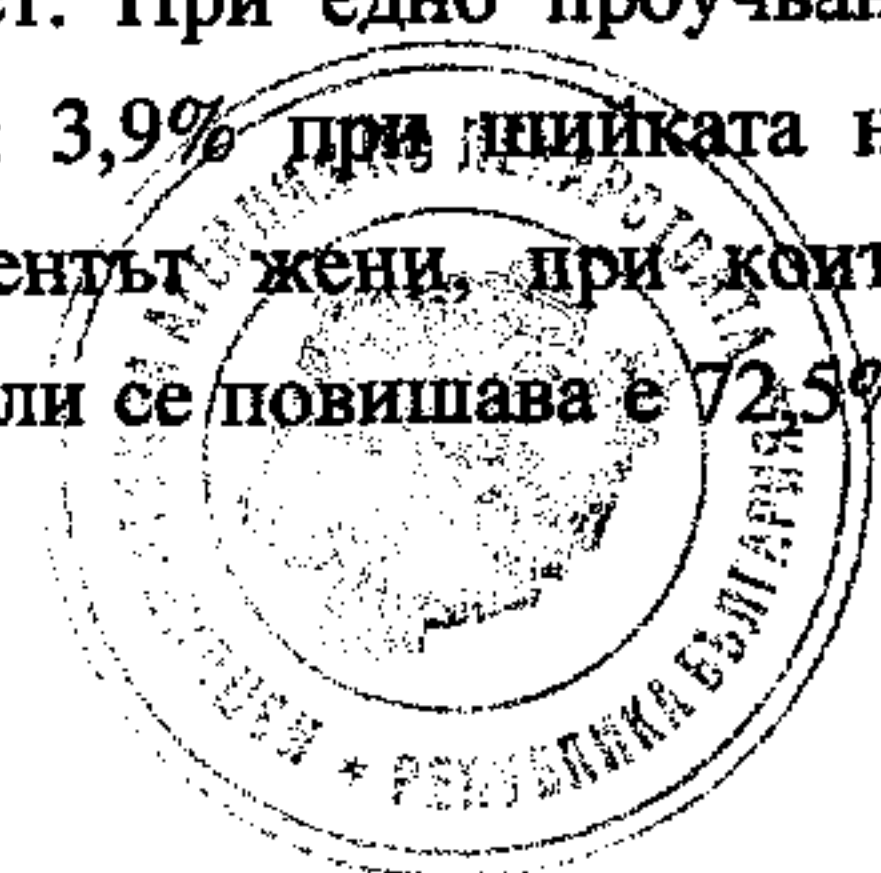
Tibolone замества загубата на естрогенна продукция в постменопаузни жени и променя менопаузната симптоматика. Tibolone предотвратява загубата на костна маса след менопауза или овариектомия.

Проучвания in vitro:

Както се вижда от проучванията in vitro, tibolone е подложен на тъканно-селективен локален метаболизъм. Δ^4 -изомерът се среща най-вече в ендометриалните тъкани. В тъканта на гърдата tibolone потиска ензима сулфатаза, намалявайки по този начин нивото на тиболоновите метаболити с естрогенна активност (3-OH-tibolone) продуцирани в тази тъкан. Клиничното значение на тези проучвания не е определено (виж раздел 4.8).

Данни от клинични изпитвания на tibolone:

- Облекчаване симптоматиката от естрогенния дефицит
 - облекчаване на менопаузните симптоми обикновено се постига през първите няколко седмици на лечението.
- Ефекти върху ендометриума и кървенето
 - съществуват данни за ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином при пациенти лекувани с tibolone. Данните получени от проучвания с цел наблюдение за определяне безопасността на tibolone по отношение на ендометриума са незначими. Поради това безопасността на tibolone по отношение на ендометриума не е определена.
 - през периода 10 – 12 месеца след започване лечението с tibolone (2,5 mg), аменорея се наблюдава при 88,4% от жените. Кървене и зацапване се наблюдава при 32,6% от жените, според регистрираното в дневника на пациентката, през първите три месеца от лечението и съответно при 11,6% от жените през периода 10-12 месеца от започване на лечението.
- Предотвратяване на остеопороза
 - дефицитът на естрогени в периода на менопауза се свързва с повишена костна обмяна и намаление на костната маса. Има данни, че предпазването продължава през целия период на провеждане на HRT. След преустановяването му, загубата на костна маса се възстановява на същото ниво както при нелекувани жени.
 - след 2 години лечение с tibolone (2,5 mg), повишението на костната минерална плътност (BMD) в лумбалните прешлени е $2,6 \pm 3,8\%$. Процентът жени, при които стойността на BMD в лумбални прешлени остава непроменена или се повишава достига 76%. Второ проучване потвърждава тези резултати.
 - tibolone (2,5 mg) повлиява и BMD на бедрена кост. При едно проучване честотата на повишението ѝ след 2 години лечение е $0,7 \pm 3,9\%$ при шийката на бедрената кост и $1,7 \pm 3,0\%$ общо за бедрена кост. Процентът жени, при които стойността на BMD в сферата на бедрото остава непроменена или се повишава е 72,5%.



Второ проучване показва, че повишението на втората година от лечението е $1,3 \pm 5,1\%$ при шийката на бедрената кост и $2,9 \pm 3,4\%$ общо за бедрена кост. Процентът жени, при които в хода на лечението BMD се задържа или повишава в областта на бедрена кост е 84,7%.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение tibolone се абсорбира бързо и екстензивно. Поради бързия метаболизъм плазмените нива на tibolone са много ниски. Плазменото ниво на $\Delta 4$ -изомера на tibolone също е много ниско. В тази връзка някои от фармакокинетичните параметри не могат да бъдат определени. Върховите плазмени нива на 3α -ОН и 3β -ОН метаболитите са високи, но не се наблюдава акумулиране.

Таблица № 2 Фармакокинетични параметри на Ladybon (2.5 mg)

	Tibolone		3 α -ОН метаболит		3 β -ОН метаболит		$\Delta 4$ -изомер	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C _{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{средно}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T _{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T _{1/2} (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C _{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD (единична доза) = единично приложение, MD (многократна доза) = многократно приложение

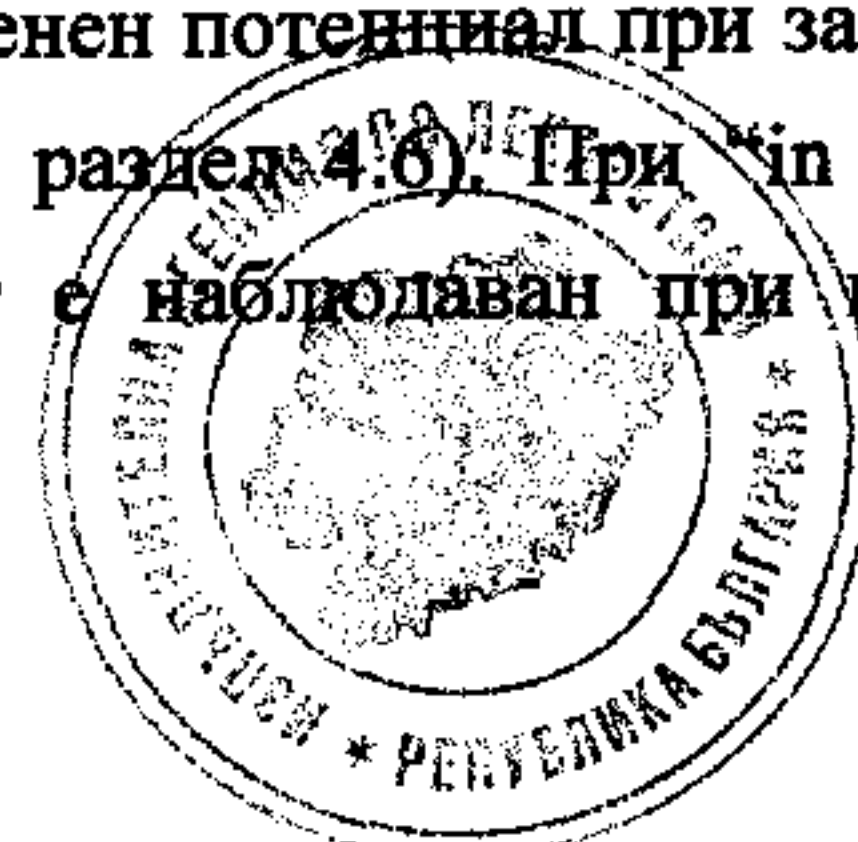
Tibolone се екскретира основно под формата на конюгирани (най-вече сулфатно) метаболити. Част от приложената доза се екскретира в урината, но основната част се елиминира с фекалиите.

Консумирането на храна няма значим ефект върху размера на абсорбция.

Фармакокинетичните параметри на tibolone и неговите метаболити не зависят от бъбречната функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху животни, tibolone показва анти-фертилитетна и ембриотоксична активност в резултат на своите хормонални свойства. При мишки и лабораторни плъхове tibolone не е тератогенен. Има тератогенен потенциал при зайци в дози близки до необходимите за постигане на аборт. (виж раздел 4.6). При "in vivo" условия, tibolone не е генотоксичен. Карциногенен ефект е наблюдаван при някои



щамове лабораторни плъхове (чернодробни тумори) и мишки (тумори на жлъчния мехур); значението на тази находка за хората не е определено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат, картофено нишесте, аскорбил палмитат (E304) и магнезиев стеарат.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С в оригиналната опаковка, за да се запази от влага и светлина.

6.5. Данни за опаковката

блистер от PVC/PVDC/Al фолио

Съдържание на 1 опаковка: 1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки

На пазара може да не се предлагат всички видове опаковки.

6.6. Указания за употреба

Няма специални изисквания

7. Производител и притежател на разрешението за употреба

ZENTIVA, a.s.,

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка Република

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20060805



**9.ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2006