

Состав

действующее вещество: улипристала ацетат;

1 таблетка содержит 5 мг улипристала ацетата;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, манит (Е 421), тальк, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «ES5» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы системы половых органов, модуляторы рецепторов прогестерона.

Код АТХ G03X B02.

Фармакодинамика

Эндометрия

Если ежедневное применение препарата в дозе 5 мг начинается в течение менструального цикла, у большинства женщин (включая пациенток с миомой матки) очередная менструация сохраняется, а позднейшие не наступают к прекращению лечения.

После окончания лечения происходит восстановление менструального цикла в течение 4 недель.

Прямое воздействие на эндометрий приводит к специфическим для этого класса препаратов гистологическим изменениям в эндометрии, так называемым РАЕС (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - изменения в эндометрии, связанные с модулятором прогестероновых рецепторов). Как правило, гистологическая картина представлена неактивным и слабо пролиферирующим эпителием, сопровождается асимметрией роста стромы и эпителия и приводит к выраженным кистозным расширениям желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагеновым (секреторными)

воздействиями на эпителий. Такие изменения наблюдались примерно у 60% пациенток, принимавших улипристала ацетат течение 3 месяцев. Эти изменения являются обратимыми после прекращения терапии. Выявление таких изменений не следует ошибочно принимать за гиперплазию эндометрия.

Примерно у 5% пациенток репродуктивного возраста с тяжелыми менструальными кровотечениями утолщение эндометрия составляет более 16 мм.

Примерно у 10-15% пациенток, получающих улипристала ацетат, эндометрий может утолщаться (> 16 мм) в ходе первого 3-месячного курса лечения. В случае повторных курсов терапии утолщение эндометрия наблюдалось с меньшей частотой (4,9% пациенток после второго курса терапии и 3,5% после четвертого). Это утолщение исчезает после прекращения приема препарата и восстановления менструаций. При сохранении утолщения эндометрия после восстановления менструаций во время периодов прерывания терапии или через 3 месяца после окончания курсов терапии для исключения других заболеваний следует провести стандартное обследование.

Гипофиз

Суточная доза улипристала ацетата 5 мг подавляет овуляцию у большинства пациенток, что заметно по уровню прогестерона, который составляет около 0,3 нг/мл.

Суточная доза улипристала ацетата 5 мг частично снижает содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови, однако концентрация эстрадиола в сыворотке крови поддерживается на уровне средней фолликулярной фазы у большинства пациенток и соответствует такой в группе плацебо.

Улипристала ацетат не оказывает влияния на концентрацию **тироксинсвязывающего глобулина** (ТСГ), АКТГ (АКТГ) или пролактина в сыворотке крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение в предоперационном периоде

Эффективность фиксированных однократных суточных доз улипристала ацетата 5 мг и 10 мг оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых 13-недельных исследованиях III фазы, в которые были включены пациентки с тяжелой менструальным кровотечением, связанным с фиброзными опухолями матки. Исследование 1 было двойным слепым и плацебо-контролируемым. Для

участия в исследовании отбирались пациентки с признаками анемии ($Hb < 10,2$ г/дл), которые дополнительно к основному лечению получали препараты железа (Fe^{2+}) в дозе 80 мг перорально. В исследовании 2 проводилось сравнение с препаратом лейпрорелин («активный контроль»), который назначался один раз в месяц в дозе 3,75 мг внутримышечно. В этом исследовании применялся метод «двойного маскировки» (контроль с помощью двух плацебо). В обоих исследованиях менструальная кровопотеря оценивалась с помощью графической шкалы оценки менструального кровотечения (Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC)). Сумма баллов по PBAC > 100 в течение первых 8 дней после менструации считается признаком повышенной менструальной кровопотери.

В исследовании 1 статистически значимые различия наблюдались в показателях снижения объема менструальной кровопотери в пользу улипристала ацетата по сравнению с плацебо (см. Таблицу 1), что приводило к более быстрой и эффективной коррекции анемии по сравнению с приемом только препаратов железа. Аналогично пациентки, принимавшие улипристала ацетат, имели более выраженное уменьшение размера миомы по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследовании 2 уменьшения менструальной кровопотери было сопоставимым в группах применения улипристала ацетата и лейпрорелина - агониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). У большинства пациенток, получавших улипристала ацетат, наблюдалось прекращение кровотечения (аменорея) в течение первой недели терапии.

Размер трех крупнейших миом оценивали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) в конце курса лечения (неделя 13) и в течение еще 25 недель последующего наблюдения у пациенток, которым не выполнялась гистерэктомия или миомэктомия. Уменьшение размера миом продолжалось в течение периода последующего наблюдения у пациенток, получавших улипристала ацетат, а в группе лейпрорелина было обнаружено некоторое восстановление роста миом.

Таблица 1.

Результаты первичной и выборочные результаты вторичной оценки показателей эффективности в клинических исследованиях III фазы.

Параметры	Исследование 1			Исследование 2	
	Плацебо N = 48	Улипристала ацетат 5 мг/день N = 95	Улипристала ацетат 10 мг/день N = 94	Лейпрорелин 3,75 мг/мес N = 93	Улипристала ацетат 5 мг/день N = 93
<u>Менструальное кровотечение</u>					
Медиана РВАС на початку исследования	376	386	330	297	286
Медиана изменений на 13й неделе	-59	-329	-326	-274	-268
Пациентки с аменореей на 13- й неделе	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	76 (81,7 %) ²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)
Пациентки, у которых кровотечение нормализовалась (РВАС <75) на 13-й неделе	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) ¹	86 (92,5 %) ¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)

Медиана изменений объема миомы от начала исследований до 13-й недели а)	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %	-53,5 %	-35,6 %
---	--------	----------------------------	----------------	---------	---------

а) В исследовании 1 смена общего объема миомы сравнению с исходным значением оценивалась с помощью МРТ. В исследовании 2 объема трех крупнейших миом определялись с помощью УЗИ. Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на значительные различия при сравнении улипристала ацетата и контроля. Эти различия всегда были в пользу улипристала ацетата.

Значение P: 1 = <0,001; 2 = 0,037; 3 = <0,002; 4 = <0,006.

Долгосрочное (многократное интермиттирующая) применение

Долгосрочная эффективность однократных фиксированных доз улипристала ацетата 5 мг или 10 мг была определена в двух исследованиях III фазы, в которых оценивались максимум четыре

3-месячных курсы интермиттирующей терапии у пациенток с тяжелыми менструальными кровотечениями, связанными с фиброзными опухолями матки. Исследование 3 представляло собой открытое исследование применения улипристала ацетата в дозе 10 мг, в котором после каждого 3-месячного курса терапии следовали 10 дней двойной слепой терапии прогестином или плацебо. Исследование 4 представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование применения улипристала ацетата в дозах 5 или 10 мг.

В ходе исследований 3 и 4 была отмечена эффективность в отношении контроля симптомов миомы матки (например, маточное кровотечение) и уменьшение размеров миомы после 2 и 4 курсов лечения.

В исследовании 3 эффективность лечения наблюдалась в течение > 18 месяцев многократной интермиттирующей терапии (4 курса с применением дозы 10 мг один раз в сутки): на момент окончания 4 курса терапии в 89,7% пациенток была зарегистрирована аменорея.

В исследовании 4 в 61,9% и 72,7% пациенток была зарегистрирована аменорея на момент окончания 1-го и 2-го курса терапии (дозы 5 мг и 10 мг соответственно, $p = 0,032$) в 48,7% и 60,5% пациенток аменорея была

зарегистрирована на момент окончания всех четырех курсов терапии (дозы 5 мг и 10 мг соответственно, $p = 0,027$). Согласно оценке, в конце 4-го курса терапии аменорея была зарегистрирована в 158 (69,6%) и 164 (74,5%) пациенток соответственно ($p = 0,290$).

Таблица 2.

Результаты первичной и выборочные результаты вторичной оценки показателей эффективности в долгосрочных клинических исследованиях III

Показатель	После завершения 2-го курса лечения (Два курса по 3 месяца)			После завершения 4-го курса лечения (четыре курса по 3 месяца)		
	Исследование 3а	Исследование 4		Исследование 3	Исследование 4	
Пациентки, которые начали 2-й или 4-й курс терапии	10 мг/сутки N=132	5 мг/сутки N=213	10 мг/сутки N=207	10 мг/сутки N=107	5 мг/сутки N=178	10 мг/сутки N=164
Пациентки с аменореей ^{b,c}	N=131	N = 205	N = 197	N = 107	N = 227	N = 164
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Пациентки с контролируруемыми кровотечениями ^{b,c,d}	Не применимо	N=199	N=191	Не применимо	N= 202	N= 164
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	164 (75,0%)

Медиана изменений объема миомы от начального значения	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71.8%	-72
---	--------	--------	--------	--------	--------	-----

a Оценка 2-го курса терапии соответствует периоду 2-го курса терапии плюс одно менструальное кровотечение.

b Пациентки, по которым отсутствуют данные о аменорею и контролируемые кровотечения были исключены из анализа.

c N и % даны с учетом пациенток, которые выбыли.

d Контролируемая кровотечение была определена как отсутствие эпизодов тяжелого кровотечения и наличие максимум 8 дней кровотечения (без учета дней незначительных выделений) в течение последних 2 месяцев курса терапии.

Во всех исследованиях III фазы (включая и исследования долгосрочной интермиттирующей терапии) среди 789 пациенток было зарегистрировано 7 случаев развития гиперплазии (0,89%), подтвержденной результатами патоморфологического исследования. В перерывах между курсами лечения и при восстановлении менструаций в большинстве случаев происходило спонтанное исчезновение всех ранее зарегистрированных изменений эндометрия. Во время последующих курсов терапии частота развития гиперплазии не увеличивалась, включая данные о 340 женщины, принимавшие 5 или 10 мг улипристала ацетата до 4 курсов и ограниченные данные о 43 женщин, принимавших 10 мг улипристала ацетата до 8 курсов.

Зарегистрированные значения частоты соответствуют таковым у контрольных группах и данным научных публикаций в отношении женщин этой возрастной группы в пременопаузе (средний возраст - 40 лет).

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отменила обязательства относительно предоставления результатов исследования препарата Эсмия во всех подгруппах педиатрической популяции по миомы матки (информацию о применении детям предоставлено в разделе «Дети»).

Фармакокинетика

Всасывания

После однократного приема внутрь дозы 5 или 10 мг улипристала ацетат быстро всасывается. Примерно через 1 час после приема максимальная концентрация вещества в плазме крови (C_{max}) достигает $23,5 \pm 14,2$ нг/мл и $50,0 \pm 34,4$ нг/мл соответственно. Площадь под кривой «концентрация - время» ($AUC_{0-\infty}$) составляет $61,3 \pm 31,7$ нг/мл и $134,0 \pm 83,8$ нг/ч/мл соответственно. Улипристала ацетат быстро трансформируется в фармакологически активный метаболит, при этом через 1 час после приема C_{max} составляет $9,0 \pm 4,4$ нг/мл и $20,6 \pm 10,9$ нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ - $26,0 \pm 1,2$ и $63,6 \pm 30,1$ нг/ч/мл соответственно.

Прием улипристала ацетата в дозе 30 мг вместе с завтраком с высоким содержанием жиров приводит к снижению средней C_{max} примерно на 45%, увеличение времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) (от медианы 0,75 ч до 3 ч) и 25% повышение $AUC_{0-\infty}$ по сравнению с приемом натощак. Такие же результаты получены по активному моно-N-деметилированному метаболиту. Этот кинетический эффект пищи не расценивается как значимый для ежедневного приема таблеток улипристала ацетата.

Распределение

Улипристала ацетат значительной степени (> 98%) связывается с белками плазмы, включая альбумин, α -1-кислый гликопротеин, липопротеин высокой плотности и липопротеинов низкой плотности.

Улипристала ацетат и его активный моно-N-деметилированный метаболит проникают в грудное молоко; среднее соотношение AUC_t для молока/плазмы составляет $0,74 \pm 0,32$ для улипристала ацетата.

Метаболизм/выведение

Улипристала ацетат быстро превращается в моно-N-деметилированный и затем на ди-N-деметилированный метаболит. Данные *in vitro* показывают, что этот процесс в основном происходит в системе цитохрома P450 с участием фермента 3A4 (CYP3A4).

Основной путь выведения - через кишечник, менее 10% вещества выводится почками. Конечный период полувыведения улипристала ацетата после однократного приема 5 мг или 10 мг составляет приблизительно 38 часов, клиренс при пероральном применении в среднем составляет около 100 л/час.

Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристала ацетат и его активный метаболит ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4, а также не индуцируют изофермент CYP1A2. Таким образом, применение улипристала ацетата не должно влиять на

клиренс лекарственных средств, которые метаболизируются при участии этих изоферментов.

Данные *in vitro* показывают, что улипристала ацетат и его активный метаболит не являются субстратами Р-гликопротеина (ABCB1).

Отдельные популяции

Фармакокинетические исследования с применением улипристала ацетата не проводились с участием женщин с пониженной почечной или печеночной функцией. Учитывая то, что метаболизм улипристала ацетата опосредованный цитохромом Р450, ожидается влияние печеночной недостаточности на вывод улипристала ацетата, что приведет к увеличению его экспозиции.

Препарат Эсмия противопоказан пациенткам с нарушением функции печени (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Показания

- Улипристала ацетат показан для одного курса предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста.
- Улипристала ацетат показан для интермиттирующей терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста, которым не показано оперативное лечение.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Период беременности и кормления грудью.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки.
- Рак матки, рак шейки матки, рак яичников или молочных желез.
- Имеет заболевания печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на улипристала ацетат

- Гормональные контрацептивы

Улипристала ацетат имеет стероидную структуру и действует как селективный модулятор прогестероновых рецепторов, в основном проявляя ингибирующее действие. Таким образом, гормональные контрацептивы и прогестагены могут снижать эффективность улипристала ацетата путем конкурентного влияния на прогестероновые рецепторы. Одновременное применение препаратов, содержащих прогестагены, и улипристала ацетата не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

- Ингибиторы фермента CYP3A4

После применения умеренного ингибитора фермента CYP3A4 эритромицина пропионата (500 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев отмечалось увеличение показателей C_{max} (максимальная концентрация вещества в плазме крови) и $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация - время») улипристала ацетата в 1,2 и 2,9 раза соответственно; $AUC_{0-\infty}$ активного метаболита улипристала ацетата увеличивалось в 1,5 раза, при этом его C_{max} уменьшалась (в 0,52 раза).

На фоне применения мощного ингибитора CYP3A4 кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) у здоровых женщин-добровольцев отмечалось увеличение показателей C_{max} и AUC улипристала ацетата в 2 и 5,9 раза соответственно. Отмечалось увеличение показателей AUC для активного метаболита улипристала ацетата в 2,4 раза, при снижении его C_{max} в 0,53 раза.

При одновременном применении улипристала ацетата и слабых ингибиторов фермента CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Одновременное применение умеренных или мощных ингибиторов фермента CYP3A4 с улипристала ацетат не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

- Индукторы изофермента CYP3A4

На фоне применения мощного индуктора CYP3A4 рифампицина (300 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев отмечалось выраженное снижение показателей C_{max} и AUC улипристала ацетата и его активного метаболита более чем на 90% со снижением периода полувыведения улипристала ацетата в 2,2 раза, что соответствует уменьшению экспозиции улипристала ацетата примерно в 10 раз. Одновременное применение улипристала ацетата и мощных индукторов CYP3A4 (например, рифабутин, рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, примидон, зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), эфавиренза, невирапин, ритонавир - на фоне длительного применения) не рекомендуется (см. «Особенности применения»).

- Препараты, влияющие на pH желудочного сока

При одновременном применении улипристала ацетата (10 мг/сут) и ингибитора протонной помпы эзомепразола (20 мг/сут в течение 6 дней) отмечалось снижение средних показателей C_{max} на 65%, увеличение t_{max} (от медианы 0,75 ч до 1,0 ч) и увеличение средних показателей AUC на 13%. Считается, что влияние препаратов, повышающих pH желудочного содержимого, не имеет клинической значимости на фоне ежедневного приема таблеток улипристала ацетата.

Потенциальное воздействие улипристала ацетата на другие лекарственные средства

- Гормональные контрацептивы

Улипристала ацетат может нарушать действие гормональных контрацептивов (прогестагены, спирали, выделяющие прогестагены, комбинированные пероральные контрацептивы), а также прогестагенов, которые применяют по другим показаниям. Одновременное применение улипристала ацетата и лекарственных средств, содержащих прогестагены, не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Применение лекарственных средств, содержащих прогестагены, следует начинать через 12 дней после прекращения терапии улипристала ацетата.

- Субстраты P-гликопротеина

Результаты исследований *in vitro* показывают, что в процессе всасывания в стенке желудочно-кишечного тракта улипристала ацетат в клинически значимых концентрациях может действовать как ингибитор P-гликопротеина (P-gp).

Одновременное применение улипристала ацетата и субстрата P-gp не исследовалась. Однако нельзя исключить взаимодействий. Результаты исследований *in vivo* свидетельствуют о том, что улипристала ацетат (таблетка 10 мг однократно), который применяют за 1,5 часа до приема субстрата P-gp фексофенадина (60 мг), не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику фексофенадина. Таким образом, рекомендуется соблюдать как минимум полтора часового интервала между применением улипристала ацетата и субстратов P-gp (например, дабигатрана этексилат, дигоксина, фексофенадина).

Особенности применения

Улипристала ацетат назначают только после тщательного обследования и установления диагноза. До начала лечения следует исключить беременность.

Если до начала нового курса лечения есть подозрение на беременность, необходимо пройти тест на беременность.

Контрацепция

Не рекомендуется одновременное применение противозачаточных средств, содержащих только прогестаген, внутриматочных спиралей, выделяющих прогестаген, а также комбинированных пероральных противозачаточных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

У большинства женщин при применении улипристала ацетата отмечается ановуляция; однако в период курса терапии улипристала ацетата рекомендуется применять негормональные средства контрацепции.

Изменения эндометрия

Улипристала ацетат оказывает специфическое фармакодинамическое действие на эндометрий. У пациенток, принимающих улипристала ацетат, возможно изменение гистологической структуры эндометрия. Такие изменения исчезают после прекращения лечения. Эти гистологические изменения классифицируются как изменения эндометрия, вызванные применением модуляторов прогестероновых рецепторов (РАЕС) их следует отличать от гиперплазии эндометрия (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакологические свойства»).

Кроме того, в период лечения возможно обратимое утолщение эндометрия.

В случае проведения повторной интермиттирующей терапии рекомендуется периодическое обследование состояния эндометрия, которое включает ежегодное ультразвуковое исследование, проводимое после восстановления менструации в период перерыва в терапии. При стойком утолщении эндометрия после восстановления менструаций во время периодов прерывания терапии или через 3 месяца после окончания курсов терапии и / или изменения характера кровотечений (см. «Характер кровотечений» ниже) для исключения других заболеваний, например, злокачественного новообразования эндометрия, следует провести соответствующее обследование, включающий биопсию эндометрия.

В случае гиперплазии (без атипии) рекомендуется проведение мониторинга в соответствии с принципами стандартной клинической практики (например, контрольное наблюдение через 3 месяца). В случае атипичной гиперплазии

обследования и ведения пациентки следует осуществлять в соответствии с принципами стандартной клинической практики.

Продолжительность каждого курса не должна превышать 3 месяцев, поскольку риск нежелательного влияния на эндометрий в случае непрерывной терапии неизвестен.

Характер кровотечений

Пациенток необходимо проинформировать о том, что лечение улипристала ацетата обычно приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери или развития аменореи в течение первых 10 дней лечения. Если кровотечение не уменьшается, пациентке следует обратиться к врачу. Как правило, менструальный цикл восстанавливается в течение 4 недель после окончания курса лечения.

Если после первоначального снижения интенсивности кровотечений или наступления аменореи в ходе повторной интермиттирующей терапии возникает измененная стойка или непредвиденная картина кровотечений (например, межменструальные кровотечения), для исключения других заболеваний (например, злокачественного новообразования эндометрия) следует провести соответствующее обследование, включающее биопсию эндометрия.

Максимальная исследована продолжительность долгосрочного лечения составляет 4 курса интермиттирующей терапии.

Нарушение функции почек

Считается, что нарушение функции почек не оказывает выраженного влияния на выведение улипристала ацетата. В связи с отсутствием специальных исследований улипристала ацетат не рекомендуется для применения пациенткам с тяжелым нарушением функции почек при невозможности тщательного контроля их состояния (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Поражение печени

В период пострегистрационных применения были зарегистрированы случаи заболеваний печени и печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»).

До начала лечения необходимо проверить показатели функции печени. Нельзя начинать прием препарата, если активность трансаминаз (АлАТ (АЛТ)) или аспаратаминотрансферазы (АСТ)) превышает верхнюю границу нормы (ВГН) больше, чем в 2 раза (изолированно или в сочетании с повышением содержания

билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН).

Во время лечения показатели функции печени необходимо контролировать ежемесячно в течение первых двух курсов терапии. В дальнейшем показатели функции печени проверяют перед каждым новым курсом лечения и по клиническим показаниям.

Если в период лечения у пациентки появляются признаки и симптомы, указывающие на повреждение печени (усталость, астения, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, анорексия, желтуха), прием препарата следует прекратить, а пациентку немедленно обследовать, в том числе определить показатели функции печени.

Пациентки, у которых на фоне терапии активность трансаминаз (АЛТ или АСТ) превысит верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, должны прекратить прием препарата и находиться под тщательным наблюдением. Дополнительный контроль показателей функции печени необходимо провести через 2-4 недели после прекращения приема препарата.

Сопутствующая терапия

Не рекомендуется одновременное применение улипристала ацетата и ингибиторов СYP3A4 средней мощности, например эритромицин, грейпфрутового сока, верапамила, или мощных ингибиторов, например кетоконазола, ритонавира, нефазодона, итраконазола, телитромицина, кларитромицина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Не рекомендуется одновременное применение улипристала ацетата и мощных индукторов изофермента СYP3A4, например рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоин, фенобарбитала, примидона, зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), эфавиренза, невирапина, ритонавира - на фоне длительного применения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Бронхиальная астма

Не рекомендуется применение улипристала ацетата женщинам с тяжелой формой бронхиальной астмы, которая недостаточно поддается коррекции пероральными ГКС.

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

Улипристалв ацетат может оказать незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, поскольку при его применении отмечалось легкое головокружение.

Применение в период беременности или кормления грудью

Контрацепция у женщин

Улипристала ацетат может неблагоприятным образом взаимодействовать с препаратами, содержащими только прогестаген, внутриматочная спираль, содержащие прогестагены или комбинированными оральными контрацептивами, поэтому одновременное применение с этими препаратами не рекомендуется. У большинства женщин при применении улипристала ацетата наблюдается ановуляция, однако в ходе лечения улипристала ацетата рекомендуется использование негормональных методов контрацепции (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Беременность. Применение препарата Эсмия в период беременности противопоказано (см. «Противопоказания»). Данные о применении улипристала ацетата беременным отсутствуют или ограничены. Тератогенного потенциала препарата не выявлено, однако результатов исследований на животных недостаточно для определения репродуктивной токсичности препарата.

Период кормления грудью. В токсикологических исследованиях на животных показано, что улипристала ацетат выделяется с грудным молоком. Улипристала ацетат выделяется с грудным молоком у женщин. Действие препарата на новорожденных / детей младшего возраста не изучалась. Нельзя исключить риска для новорожденных / детей младшего возраста. Применение препарата Эсмия в период кормления грудью противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Фертильность

У большинства женщин при применении улипристала ацетата в терапевтических дозах наблюдалась ановуляция. Однако уровень фертильности при длительном применении улипристала ацетата не изучали.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Эсмия нужно начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения миомы матки.

Дозы. Принимают по 1 таблетке 5 мг 1 раз в сутки курсами продолжительностью не более 3 месяцев каждый, независимо от приема пищи. Лечение всегда следует начинать только после начала менструаций:

- первый курс лечения всегда следует начинать в течение первой недели менструации;
- повторные курсы лечения следует начинать как можно раньше - в течение первой недели второго менструального цикла после окончания предыдущего курса терапии. Врач должен проинформировать пациентку о необходимости делать перерывы в приеме препарата.

Исследована продолжительность долгосрочного лечения составляет 4 курса интермиттирующей терапии.

В случае пропуска приема дозы улипристала ацетат следует принять как можно скорее. Если опоздание составляет более 12 часов, то пропущенную дозу не принимают, а восстанавливают привычный режим приема.

Особые категории пациенток

- Нарушение функции почек

Пациенткам с легкой или умеренной степенью нарушения функции почек коррекция дозы не требуется. В связи с отсутствием специальных исследований улипристала ацетат не рекомендуется для применения пациенткам с тяжелой почечной недостаточностью при отсутствии тщательного контроля за их состоянием (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Способ применения. Таблетки принимают внутрь, запивая водой.

Дети

Применение улипристала ацетата по соответствующим показаниям детям не предусмотрено. Безопасность и эффективность улипристала ацетата установлены только для женщин в возрасте от 18 лет.

Передозировка

Данные о передозировке улипристала ацетата ограничены.

Небольшом количестве пациенток препарат применяли однократно в дозе до 200 мг или 50 мг в течение 10 дней подряд; серьезных побочных реакций не зарегистрировано.

Побочные реакции

Обзор профиля безопасности

Безопасность улипристала ацетата оценивали у 1053 женщин с миомой матки, получавших 5 мг или 10 мг улипристала ацетата в ходе исследований III фазы. Наиболее распространенным явлением, которое наблюдалось во время клинических исследований, была аменорея (79,2%), классифицирована как желаемый результат (см. Раздел «Особенности применения»).

Наиболее частой побочной реакцией было появление приливов. Большинство побочных реакций были легкой и средней степени тяжести (95,0%), не приводили к прекращению лечения (98,0%) и проходили сами по себе.

Среди этих 1053 женщин безопасность повторных курсов интермиттирующей терапии (каждый курс ограничивался 3 месяцами) оценивали у 551 женщины с миомой матки, получавших 5 мг или 10 мг улипристала ацетата в ходе двух исследований III фазы (включая 446 женщин, прошедших 4 курса интермиттирующей терапии 53 из которых получили 8 курсов терапии). В результате этого было установлено профиль безопасности, подобный профилю, зарегистрированного при одном курсе терапии.

Табличный список побочных реакций

При рассмотрении объединенных данных четырех исследований III фазы у пациенток с миомой матки, получавших лечение препаратом в течение 3 месяцев, были отмечены следующие побочные реакции. Перечисленные ниже побочные реакции классифицированы с учетом частоты и класса систем органов. В пределах каждой категории частоты побочных реакций представлены в порядке убывания серьезности.

Частота: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - <1/10$), нечастые ($\geq 1/1000 - <1/100$), редкие ($\geq 1/10000 - <1/1000$), редкие ($<1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 3

Классы систем органов	Побочные реакции в течение первого курса			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Единично

Со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность к препарату *	
Нарушения психики			беспокойство эмоциональные расстройства	
Со стороны нервной системы		Головная боль*	Головокружение	
Со стороны органов слуха и равновесия		Вертиго		
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Эпи
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе Тошнота	Сухость во рту Запор	дисп мет
Со стороны печени и желчевыводящих путей				
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне	Алопеция** Сухость кожи Гипергидроз	
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Скелетно- мышечная боль	Боль в спине	

Со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Аменорея Утолщение эндометрия*	Приливы* Боль в малом тазу Кисты яичников* Болезненность/нагрубание молочных желез	Маточные кровотечения * Метроррагия Выделения из влагалища Дискомфорт в области молочных желез	Ра к яич Наб мол ж
Общие расстройства		Ощущение усталости	Отеки Астения	
Результаты исследований		Увеличение массы тела	Повышение содержания холестерина в крови Повышение содержания триглицеридов в крови	

* См. раздел «Описание отдельных побочных реакций».

** Дословный термин «незначительное выпадение волос» был закодирован термином «алопеция».

При сравнении повторных курсов терапии общая частота побочных реакций была ниже в последующих курсах терапии, чем в ходе первого курса, при этом каждая отдельная побочная реакция возникала реже или оставалась в одной и той же категории частоты (за исключением диспепсии, которая была классифицирована как редкая побочная реакция в ходе 3-го курса терапии ввиду ее возникновения у одной пациентки).

Описание отдельных побочных реакций

- Утолщение эндометрия

В 10 - 15% пациенток на фоне применения улипристала ацетата отмечалось утолщение эндометрия (> 16 мм по данным ультразвуковой диагностики (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в конце первого 3-х месячного курса терапии). Во время последующих курсов терапии утолщение эндометрия наблюдалось с меньшей частотой (4,9% и 3,5% пациенток к концу 2-го и 4-го курса терапии соответственно). Утолщение эндометрия имеет обратимый характер после прекращения лечения и восстановления менструального цикла.

Кроме того, обратимые изменения в эндометрии, вызванные применением модуляторов прогестероновых рецепторов (РАЕС), отличаются от гиперплазии эндометрия. При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия или образцов ткани после гистерэктомии следует информировать гистолога о том, что пациентка получала улипристала ацетат (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

- Приливы

Приливы отмечались в 8,1% пациенток, однако в различных исследованиях частота этой побочной реакции неодинакова. В исследованиях с использованием активного контроля в группе улипристала ацетата их частота составила 24% (10,5% - умеренные или тяжелые), в группе лейпрорелина - 60,4% (39,6% - умеренные или тяжелые). В плацебо-контролируемых исследованиях частота приливов в группе улипристала ацетата составляла 1,0%, в группе плацебо - 0%. Во время первого 3-месячного курса терапии в рамках двух долгосрочных исследований III фазы частота возникновения приливов у пациенток, получавших улипристала ацетат, составила 5,3% и 5,8% соответственно.

- Чувствительность к препарату

В 0,4% пациенток в исследованиях III фазы сообщалось о развитии таких симптомов гиперчувствительности, как генерализованные отеки, зуд, сыпь, отек лица и крапивница.

- Головная боль

В 5,8% пациенток отмечался легкий или умеренный головная боль.

- Кисты яичников

В 1,0% пациенток отмечались функциональные кисты яичников; в большинстве случаев они спонтанно исчезали в течение нескольких недель.

- Маточные кровотечения

Пациентки с тяжелой менструальным кровотечением, вызванной миомой матки, находятся в группе риска чрезмерного кровотечения, при которой может потребоваться хирургическое вмешательство. Зарегистрировано несколько таких случаев как в ходе терапии улипристала ацетат, так и через 2 - 3 месяца после окончания курса лечения.

Отчетность в отношении подозреваемых побочных реакций

Важно сообщения о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза / риск. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции, используя национальную систему информирования.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. Для лекарственного средства не требуются специальные температурные условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке, в комплекте с инструкцией по применению и картой пациента, которая вложена в белый картонный конверт без маркировки.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

Источник инструкции

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