

**Состав на 1 таблетку:**

действующее вещество: улипристала ацетат 5,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 93,50 мг, маннитол 43,50 мг, тальк 4,00 мг, кроскармеллоза натрия 2,50 мг, магния стеарат 1,50 мг.

Описание: Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «E55» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: рецепторов прогестерона модулятор.

Код АТХ: G03XB02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Улипристал – активный при приёме внутрь синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРР), характеризующийся

тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом.

Эндометрий

Улипристал оказывает прямое действие на эндометрий. При начале ежедневного приёма препарата в дозе 5 мг в течение менструального цикла у большинства женщин (включая пациенток с миомой) заканчивается очередное менструальное кровотечение, а следующее не наступает. Когда приём препарата прекращается, менструальный цикл обычно возобновляется в течение 4 недель. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в эндометрии, связанным с антагонистическим действием на рецепторы прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (РАЕС)). Как правило, гистологические изменения представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием, сопровождающимся асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желёз со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) влияниями на эпителий. Такие изменения отмечались примерно у 60% пациенток, получавших улипристал в течение 3 месяцев. Эти изменения обратимы и исчезают после прекращения лечения, их не следует принимать за гиперплазию эндометрия.

Примерно у 5% пациенток репродуктивного возраста с тяжёлыми формами менструальных кровотечений толщина эндометрия больше 16 мм. У 10- 15% пациенток, получающих улипристал, эндометрий может утолщаться (> 16 мм) в течение первого 3-месячного курса лечения. При проведении повторных курсов утолщение



эндометрия наблюдалось реже (у 4,9% пациенток после второго курса лечения и у 3,5% после четвертого курса). Это утолщение исчезает после прекращения приёма препарата и возобновления менструальных кровотечений. Если утолщение эндометрия сохраняется после возобновления менструальных кровотечений во время перерывов в лечении или выявляется спустя 3 месяца после окончания лечения, следует провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний.

Лейомиома

Улипристал оказывает прямое действие на лейомиомы, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению их размеров.

Гипофиз

При ежедневном приёме улипристала в дозе 5 мг происходит подавление овуляции у большинства пациенток, о чем свидетельствует поддержание концентрации прогестерона на уровне около 0,3 нг/мл. При ежедневном приёме улипристала в дозе 5 мг частично снижается концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), однако концентрация эстрадиола в плазме крови у большинства пациенток поддерживается на уровне средней фолликулярной фазы и соответствует таковой в группе плацебо.

Улипристал не влияет на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина в плазме крови.

Доклинические данные по безопасности

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности,



токсичности многократных доз и генотоксичности потенциальных угроз для человека не выявлено. Основные находки в исследованиях общей токсичности связаны с влиянием на рецепторы прогестерона (а также на рецепторы глюкокортикостероидов при применении препарата в более высоких концентрациях), с антипрогестероновой активностью при экспозициях, близких к терапевтическим у человека. В 39-недельном исследовании на обезьянах с применением низких доз были выявлены изменения, сходные с РАЕС. В связи со своим механизмом действия улипристал вызывает гибель плода у крыс, кроликов (при многократных дозах выше 1 мг/кг), морских свинок и обезьян. Безопасность препарата в отношении эмбриона человека не установлена. В дозах, достаточно малых для сохранения беременности у животных, тератогенный потенциал не выявлен. В исследованиях репродукции у крыс с использованием доз, обеспечивающих такую же экспозицию, как у человека, не выявлено доказательств влияния на репродуктивную способность живых животных, получавших улипристал, а также на их потомство.

В исследованиях, проведённых на мышах и крысах, канцерогенного действия улипристала не выявлено.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение в предоперационном периоде Эффективность фиксированных доз улипристала 5 мг и 10 мг один раз в сутки оценивалась в двух исследованиях Фазы 3, в которых участвовали пациентки с очень тяжелыми менструальными кровотечениями, вызванными миомой матки. В сравнении с плацебо было выявлено клинически значимое уменьшение объема менструальной кровопотери у пациенток, принимавших улипристал.

Это позволяло быстро и более эффективно проводить коррекцию анемии, чем при назначении только препаратов железа. Уменьшение менструальной кровопотери у пациенток группы улипристала было сопоставимо с группой, получавшей агонист гонадотропин-рилизинг гормона (лейпрорелин). У большинства пациенток, получавших улипристал, кровотечение прекратилось в течение первой недели приёма (развивалась аменорея).

По данным магнитно-резонансной томографии в группе улипристала было значительно большее уменьшение размеров миомы матки, чем в группе плацебо. У пациенток, которым не была выполнена гистерэктомия или миомэктомия, при УЗИ-контроле в конце лечения (Неделя 13) оценивалось уменьшение размеров миомы матки. Как правило, оно сохранялось на протяжении 25 недель последующего наблюдения у пациенток группы улипристала, тогда как в группе, получавшей лейпрорелин, отмечалось некоторое увеличение размеров миомы матки.

Курсовая терапия

Долгосрочная эффективность многократного применения улипристала в фиксированных дозах 5 мг или 10 мг изучена в двух исследованиях Фазы 3, в которых оценивалось максимум четыре 3-месячных курса лечения у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, связанными с миомой матки. Исследование PEARL III было открытым с оценкой применения улипристала в дозе 10 мг, в котором после каждого 3-месячного курса терапии следовали 10 дней лечения прогестином или плацебо двойным слепым методом. PEARL IV было рандомизированным двойным слепым исследованием с оценкой применения улипристала в дозах 5 или 10 мг.

В исследованиях PEARL III и IV была отмечена

эффективность в отношении контроля симптомов миомы матки (например, маточное кровотечение) и уменьшения размеров миомы после 2 и 4 курсов лечения.

В исследовании PEARL III эффективность лечения наблюдалась в течение >18 месяцев многократных курсов лечения (4 курса с применением дозы 10 мг 1 раз в сутки), на момент окончания 4 курса терапии у 89,7% пациенток была зарегистрирована аменорея. В исследовании PEARL IV у 61,9% и 72,7% пациенток была зарегистрирована аменорея на момент окончания 1 и 2 курса терапии (дозы 5 мг и 10 мг соответственно); у 48,7% и 60,5% пациенток аменорея была зарегистрирована на момент окончания всех четырех курсов терапии (дозы 5 мг и 10 мг соответственно). Согласно оценке, в конце 4 курса терапии аменорея была зарегистрирована у 158 (69,6%) и 164 (74,5%) пациенток соответственно.

Таблица: Результаты первичной оценки и выборочные результаты вторичной оценки эффективности в исследованиях долгосрочной курсовой терапии III фазы.

Параметр	После 2 курса терапии (2 трехмесячных курса терапии)			После 4 курса терапии (4 трехмесячных курса терапии)		
	PEARL III ¹	PEARL IV	PEARL III	PEARL III	PEARL IV	PEARL IV
Пациентки, начавшие 2 или 4 курса терапии	10 мг/сут N=132	5 мг/сут N=213	10 мг/сут N=207	10 мг/сут N=107	5 мг/сут N=178	10 мг/сут N=176
Пациентки с аменореей ^{2,3}	N=131 116 (88,5%)	N=205 152 (74,1%)	N=197 162 (82,2%)	N=107 96 (89,7%)	N=227 158 (69,6%)	N=220 164 (74,5%)
Пациентки с контролируемым кровотечением ^{2,3,4}	NA	N=199 175 (87,9%)	N=191 168 (88,0%)	NA	N=202 148 (73,3%)	N=192 144 (75,0%)
Медiana изменения объема миомы по сравнению с исходным объемом	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%



¹ Оценка на курсе 2 проводилась за период одного трехмесячного курса лечения плюс одного менструального периода.

² Пациентки с отсутствующими данными были исключены из анализа.

³ N и % включают выбывших пациентов

⁴ Контролируемое кровотечение определялось как отсутствие эпизодов обильного кровотечения и продолжительностью менструального кровотечения до 8 дней (за исключением дней, когда отмечались «мажущие» выделения) на протяжении последних двух месяцев каждого курса терапии.

Результаты оценки влияния на эндометрий

Во всех исследованиях Фазы 3 (включая исследование долгосрочной курсовой терапии) среди 789 пациенток было зарегистрировано 7 случаев развития гиперплазии (0,89%), подтвержденной результатами патоморфологического исследования. При возобновлении менструаций в перерывах между курсами лечения в большинстве случаев происходило спонтанное исчезновение всех ранее зарегистрированных изменений эндометрия. При последующих курсах лечения частота развития гиперплазии не увеличивалась. Зарегистрированные значения частоты соответствуют таковым в контрольных группах и распространенности, отмеченной в литературе для женщин этой возрастной группы (средний возраст 40 лет).

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного приема внутрь дозы 5 мг или 10 мг улипристал быстро всасывается, достигает примерно через 1 час после приема максимальной концентрации (C_{max}) $23,5 \pm 14,2$ нг/мл и $50,0 \pm 34,4$ нг/мл соответственно. Площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$) составляет $61,3 \pm 31,7$ и $134,0 \pm 83,8$ нг·ч/мл соответственно.

Улипристал 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, $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ и $63,6 \pm 30,1$ нг·ч/мл соответственно. Прием улипристала в дозе 30 мг вместе с завтраком с высоким содержанием жиров приводит к снижению средней C_{max} примерно на 45%, удлинению времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) от медианы 0,75 ч до 3 ч и 25% повышению $AUC_{0-\infty}$, по сравнению с приемом натощак. Такие же результаты получены для активного моно-N-деметилированного метаболита. Этот кинетический эффект пищи не расценивается как значимый для ежедневного приема таблеток улипристала.

Распределение

Улипристал в высокой степени (> 98%) связывается с белками плазмы, включая альбумин, α -1-кислый гликопротеин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности.

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

Метаболизм

Улипристал быстро превращается в моно-N-деметилированный и затем в ди-N-деметилированный метаболиты. Данные *in vitro* показывают, что этот процесс происходит в системе цитохрома P450 с участием изофермента 3A4 (CYP3A4). Исходя из того, что метаболизм улипристала опосредован цитохромом P450, ожидается влияние печеночной недостаточности на выведение улипристала, что приведет к увеличению его воздействия.



Выведение

Основной путь выведения – через кишечник, менее 10% вещества выводится почками. Конечный период полувыведения улипристала после однократного приёма 5 мг или 10 мг составляет примерно 38 ч, средний клиренс около 100 л/ч. Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристал и его активный метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изофермент CYP1A2. Таким образом, применение улипристала не должно влиять на клиренс лекарственных препаратов, которые метаболизируются при участии данных изоферментов.

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

Показания к применению

- Предоперационная терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжёлой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет.
- Курсовая терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжёлой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к улипристалу или любому из вспомогательных веществ.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки.
- Рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы.
- Возраст < 18 лет.



- Бронхиальная астма, тяжёлая форма, не поддающаяся коррекции пероральными глюкокортикостероидами.

С осторожностью: почечная и/или печёночная недостаточность, бронхиальная астма.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Улипристал противопоказан при беременности. Данные о применении улипристала у беременных отсутствуют или ограничены. Несмотря на то, что в ходе исследований на животных тератогенный потенциал не выявлен, данных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на животных показано, что улипристал проникает в грудное молоко. Улипристал проникает в женское грудное молоко. Воздействие препарата на новорожденных и детей младшего возраста не изучалось, поэтому нельзя исключить риск для детей в период грудного вскармливания. Улипристал противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутри по одной таблетке 1 раз в день независимо от приёма пищи курсами по 3 месяца каждый. Начинать лечение можно только при наступлении менструального кровотечения. Первый курс лечения начинают во время первой недели менструального цикла. Повторные курсы терапии начинают как можно раньше в первую неделю второго менструального цикла после окончания предыдущего курса.



Лечащий врач должен объяснить пациентке необходимость делать перерывы в лечении. Продолжительность терапии препаратом Эсмия® – не более 4 курсов.

В случае пропуска таблетки следует принять таблетку препарата Эсмия® как можно быстрее. Если приём пропущен более чем на 12 часов, то пропущенная таблетка не принимается, и следует продолжить прием препарата в обычном режиме.

Особые группы пациенток

Почечная недостаточность

У пациенток с лёгкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у пациенток с тяжёлой почечной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения (см. раздел «Особые указания»).

Печёночная недостаточность

У пациенток с лёгкой степенью печёночной недостаточности коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у пациенток с умеренной или тяжёлой печёночной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Применение препарата Эсмия® по соответствующим показаниям у детей не предусмотрено. Безопасность и эффективность улипристала установлены только для женщин от 18 лет и старше.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Безопасность улипристала оценивалась у 1053 женщин с миомами матки, получавших 5 мг или 10 мг улипристала в ходе исследований Фазы 3. Наиболее частым наблюдаемым явлением



в клинических исследованиях была аменорея (79,2%), которая считается желаемым исходом. Наиболее частой побочной реакцией было появление «приливов». Подавляющее большинство побочных реакций были лёгкими или умеренными (95,0%), не приводили к прекращению лечения препаратом (98,0%) и разрешались самостоятельно. Безопасность повторных курсов лечения улипристалом 5 или 10 мг, каждый продолжительностью 3 месяца, оценивалась в 2 исследованиях Фазы 3 с участием 551 женщины с миомами матки, включая 457 пациенток, получивших 4 курса лечения. Полученные данные сопоставимы с профилем безопасности при проведении лечения в рамках одного курса.

Перечень побочных реакций

В ходе четырех исследований Фазы 3 у пациенток с миомами матки, получавших препарат в течение 3 месяцев, сообщалось о следующих побочных реакциях. Неблагоприятные побочные реакции представлены по системно-органному классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы побочные реакции, возникшие во время первого курса терапии, представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения психики

Нечастые: беспокойство, эмоциональные расстройства.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль* (* - см. раздел «Описание отдельных побочных реакций»).

Нечастые: головокружение.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частые: увеличение массы тела.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частые: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: боли в животе, тошнота.

Нечастые: сухость во рту, запор.

Редко: диспепсия, метеоризм.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: акне.

Нечастые: алопеция, сухость кожи, повышенная потливость.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Частые: боли в костях и мышцах.

Нечастые: боли в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые: недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень частые: аменорея, утолщение эндометрия*.

Частые: «приливы»*, тазовая боль, киста яичника*, напряженность / болезненность молочных желёз.

Нечастые: маточное кровотечение, метроррагия, выделения из влагалища, и неприятные ощущения в области молочных желёз.

Редко: разрыв кисты яичника, увеличение молочных желёз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частые: повышенная утомляемость.

Нечастые: отёки, астения.

Изменения лабораторных и инструментальных исследований

Нечастые: повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови.

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

Описание отдельных побочных реакцийУтолщение эндометрия

У 10-15% пациенток, получавших улипристал, может происходить утолщение эндометрия (> 16 мм по данным УЗИ или МРТ на момент окончания лечения) к концу первого 3-месячного курса терапии. Во время последующих курсов терапии утолщение эндометрия наблюдалось с меньшей частотой (4,9% и 3,5% пациенток на момент окончания второго и четвертого курсов терапии соответственно). Это явление обратимо после прекращения лечения и возобновления менструального цикла.

Кроме того, обратимые изменения в эндометрии, обозначаемые как РАЕС, отличаются от гиперплазии эндометрия. Патоморфолог должен быть информирован о приёме пациенткой улипристала при проведении гистологического исследования при гистерэктомии или биопсии эндометрия.

«Приливы»

«Приливы» отмечались у 8,1% пациенток, но их частота варьировала в разных исследованиях. В исследовании с активным контролем их частота



составила 24% (10,5% средней или тяжёлой степени тяжести) для группы улипристала и 60,4% (39,6% средней или тяжёлой степени тяжести) для группы лейпрорелина. В плацебо-контролируемом исследовании частота «приливов» составила 1,0% для улипристала и 0% для плацебо. В течение первого 3-месячного курса терапии двух долгосрочных исследований Фазы 3 частота «приливов» составила 5,3% и 5,8% соответственно.

Головная боль

Головная боль лёгкой или умеренной степени отмечалась у 5,8% пациенток.

Киста яичника

У 1,0% пациенток в ходе лечения были обнаружены функциональные кисты яичника, которые спонтанно исчезли в течение нескольких недель.

Маточное кровотечение

Пациентки с тяжёлым менструальным кровотечением, обусловленным лейомиомой матки, находятся в группе риска повышенной кровопотери, что может потребовать хирургического вмешательства. Было несколько таких сообщений, как в ходе терапии, так и через 2-3 месяца после окончания лечения улипристалом.

Передозировка

Данные о передозировке улипристала ограничены. Однократные дозы до 200 мг и ежедневные дозы 50 мг на протяжении 10 дней назначались ограниченному числу добровольцев, при этом не отмечено тяжёлых или серьёзных нежелательных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами



Возможное влияние других лекарственных средств на действие улипристала

Гормональные контрацептивы

Улипристал имеет стероидную структуру и действует как селективный модулятор рецепторов прогестерона с преобладающим ингибирующим действием на данные рецепторы. Таким образом, гормональные контрацептивы и гестагены могут снижать эффективность улипристала путем конкурентного воздействия на рецептор прогестерона. Поэтому не рекомендуется одновременное применение препаратов, содержащих гестагены.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

После применения ингибитора средней мощности изофермента CYP3A4 эритромицина пропионата (500 мг 2 раза в день в течение 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев показатели C_{max} и AUC улипристала повышались в 1,2 и 2,9 раза соответственно; величина AUC активного метаболита улипристала повышалась в 1,5 раза, в то время как C_{max} активного метаболита снижалась (в 0,52 раза). На фоне применения кетоконазола (400 мг 1 р/сутки, 7 дней), мощного ингибитора CYP3A4, у здоровых женщин-добровольцев исследования отмечалось увеличение показателей C_{max} и AUC улипристала в 2 и 5,9 раз соответственно. Отмечалось увеличение показателей AUC для активного метаболита улипристала в 2,4 раза при снижении его C_{max} (изменение в 0,53 раза). Коррекции дозы при применении улипристала у пациенток, получающих слабые ингибиторы изофермента CYP3A4, не требуется. Совместное применение ингибиторов средней мощности или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с улипристалом не рекомендуется.



Индукторы изофермента CYP3A4

На фоне применения мощного индуктора CYP3A4 рифампицина (300 мг 2 р/сутки, 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев отмечалось выраженное снижение показателей C_{max} и AUC улипристала и его активного метаболита более чем на 90%. Также отмечено снижение периода полувыведения улипристала в 2,2 раза, что соответствует уменьшению его экспозиции примерно в 10 раз. Сопутствующее применение улипристала и мощных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенobarбитала, примидона, зверобоя продырявленного, эфавиренза, невирапина, ритонавира – на фоне долгосрочного применения) не рекомендуется.

Препараты, влияющие на pH желудочного сока

Применение улипристала (таблетка 10 мг) вместе с ингибитором протонной помпы эзомепразолом (20 мг 1 раз в день в течение 6 дней) приводит к снижению средней C_{max} на 65%, удлинению t_{max} (от медианы 0,75 ч до 1,0 ч) и повышению средней AUC на 13%. Такое действие лекарственных препаратов, повышающих pH желудочного сока, не считается клинически значимым для ежедневного приёма таблеток улипристала.

Возможное влияние улипристала на действие других лекарственных препаратов

Гормональные контрацептивы

Улипристал может препятствовать действию гормональных контрацептивов (только гестагенсодержащих таблеток, гестаген-высвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов) и препаратов гестагена, применяемых по иным показаниям.



Поэтому сопутствующее применение лекарственных препаратов, содержащих гестаген, не рекомендовано. Гестагенсодержащие препараты не следует применять в течение 12 дней после прекращения лечения улипристалом.

Субстраты P-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристал в процессе всасывания в стенке желудочно-кишечного тракта может являться ингибитором P-гликопротеина (P-gp). Одновременное применение улипристала и субстрата P-gp не исследовалось, поэтому нельзя исключить вероятность взаимодействий. Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что приём улипристала (таблетка 10 мг) за 1,5 часа до приёма субстрата P-gp фексофенадина (60 мг) не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику фексофенадина. Таким образом, рекомендуется соблюдать интервал не менее 1,5 часов между приёмом улипристала и субстратов P-gp (например, дабигатрана этексилата, дигоксина, фексофенадина). Пациентка должна сообщить лечащему врачу о всех лекарственных препаратах, которые она принимает, даже если они отпускаются без рецепта.

Особые указания

Улипристал назначается только после тщательного обследования. До начала лечения следует исключить беременность. Если до начала нового курса терапии есть подозрение на беременность, необходимо выполнить соответствующий тест.

Контрацепция

В связи с возможностью нежелательных взаимодействий сопутствующее применение только гестагенсодержащих препаратов,



гестаген-высвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется. Хотя у большинства женщин, получавших терапевтические дозы улипристала, наблюдалась ановуляция, рекомендовано дополнительное использование негормонального метода контрацепции в ходе лечения.

Изменения эндометрия

Улипристал оказывает специфическое фармакодинамическое действие на эндометрий, приводящее к характерным для этого класса препаратов изменениям в эндометрии, РАЕС. Эти изменения исчезают после прекращения лечения и не должны быть ошибочно оценены как гиперплазия эндометрия (см. раздел «Фармакодинамика»). Кроме того, в период лечения может отмечаться обратимое утолщение эндометрия.

При проведении повторных курсов лечения рекомендуется периодический контроль состояния эндометрия, включая ежегодное ультразвуковое исследование, проводимое после возобновления менструальных кровотечений во время периодов прерывания терапии.

При стойком утолщении эндометрия после возобновления менструальных кровотечений во время периодов прерывания терапии или через 3 месяца после окончания курсов терапии и/или изменении характера кровотечений (см. раздел «Характер кровотечений») для исключения других заболеваний, например злокачественного новообразования, следует провести соответствующее обследование, включающее биопсию эндометрия. При выявлении гиперплазии (без атипии) рекомендуется проведение контроля в соответствии со стандартной клинической практикой (например, контрольное наблюдение через 3 месяца).



В случае атипичной гиперплазии обследование и ведение пациента следует проводить в соответствии с принципами стандартной клинической практики.

Продолжительность каждого курса лечения не должна превышать 3 месяцев, так как неизвестен риск нежелательного воздействия на эндометрий, в случае если терапия осуществляется без перерывов.

Характер кровотечений

Пациентки должны быть проинформированы о том, что лечение улипристалом обычно приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери или аменореи в течение первых 10 дней лечения. При сохраняющихся чрезмерных кровотечениях пациентке следует обратиться к врачу. Как правило, менструальный цикл возобновляется в течение 4 недель после окончания курса лечения.

Следует провести соответствующее обследование, включающее биопсию эндометрия, для исключения прочих заболеваний (например, злокачественного новообразования эндометрия), если после исходного снижения интенсивности кровотечений или наступления аменореи в ходе повторных курсов лечения выявляется стойкое изменение или непредвиденный характер кровотечений (например, межменструальные кровотечения).

Максимальная исследованная продолжительность применения препарата составляет 4 курса.

Почечная недостаточность

Нет оснований предполагать, что почечная недостаточность может значительно влиять на выведение улипристала. В связи с отсутствием специальных исследований применение препарата Эсмия® не рекомендуется у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени при невозможности тщательного контроля их состояния.



Печёночная недостаточность

Отсутствует опыт терапевтического применения улипристала у пациенток с печёночной недостаточностью. Ожидается, что печёночная недостаточность может влиять на выведение улипристала, что приведет к усилению действия препарата. Это несущественно для пациенток с печёночной недостаточностью лёгкой степени. Применение препарата Эсмия® у пациенток с печёночной недостаточностью средней тяжести и тяжёлой степени не рекомендуется при невозможности тщательного контроля их состояния.

Сопутствующая терапия

Не рекомендуется сопутствующее применение улипристала и ингибиторов СYP3A4 средней мощности (например, эритромицина, грейпфрутового сока, верапамила) или мощных ингибиторов (например, кетоконазола, ритонавира, нефазодона, итраконазола, телитромицина, кларитромицина).

Не рекомендуется совместное применение улипристала и мощных индукторов СYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона, зверобоя продырявленного, эфавиренза, невирапина, ритонавира – на фоне долгосрочного применения).

Фертильность

У большинства женщин, принимавших улипристал в терапевтических дозах, наблюдалась ановуляция. Однако фертильность при длительном применении улипристала не изучалась.



Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Улипристал может оказывать минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, так как после приёма улипристала может наблюдаться легкое головокружение.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг. По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ плёнки оранжевого цвета и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363–39–50, Факс: (495) 363–39–49