Листок-вкладыш – информация для пациента

Эсмия®, 5 мг, таблетки
Действующее вещество: улипристал

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.
- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Эсмия®, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед приемом препарата Эсмия®
3. Прием препарата Эсмия®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Эсмия®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат Эсмия®, и для чего его применяют

Препарат Эсмия® содержит действующее вещество улипристал (в виде ацетата) – синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона.
Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы; рецепторов прогестерона модулятор.

Показания к применению
Курсовая терапия симптомов миомы (доброкачественная опухоль) матки средней степени тяжести и тяжелой степени у взрослых женщин старше 18 лет до наступления менопаузы, для которых эмболизация и/или хирургическое лечение миомы матки не применимы или были неэффективны.

Способ действия препарата Эсмия®
У некоторых женщин миома матки может вызывать обильные менструальные кровотечения, боль в области таза (ощущение дискомфорта в области живота) и оказывать давление на другие органы.
Препарат изменяет активность прогестерона – естественного гормона человека. Применяется в рамках длительной курсовой терапии с целью уменьшения размеров опухоли, остановки или уменьшения кровотечения и повышения количества эритроцитов.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Эсмия®

У большинства женщин во время лечения и в течение нескольких недель после окончания терапии менструальные кровотечения отсутствуют.

Противопоказания
Не принимайте препарат Эсмия®:

- если у Вас аллергия на улипристал или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если Вы беременны или кормите грудью;
- если у Вас наблюдается кровотечение из влагалища неясного происхождения или по причине, не связанной с миомой матки;
- если у Вас имеется злокачественная опухоль матки, шейки матки, яичников или молочной железы;
- если Вы моложе 18 лет;
- если у Вас тяжелая форма бронхиальной астмы, не поддающаяся лечению;
- если у Вас имеется сопутствующее заболевание печени.

Особые указания и меры предосторожности
Перед приемом препарата Эсмия® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

- Если у Вас тяжелая форма бронхиальной астмы, препарат Эсмия® может не подойти Вам, обсудите это с лечащим врачом (см. раздел «Противопоказания»).
- Если Вы принимаете гормональные контрацептивы (например, противозачаточные таблетки) (см. раздел «Другие препараты и препарат Эсмия®»), на период лечения препаратом Эсмия® Вам следует использовать другой надежный (барьерный) метод контрацепции (например, презерватив).
- На фоне лечения препаратом Эсмия® может произойти утолщение или изменение внутреннего слоя матки (эндометрия). Толщина эндометрия вернется к норме после прекращения приема препарата и восстановления менструального цикла. Менструальный цикл обычно восстанавливается в течение 4 недель после прекращения приема препарата.
- Лечение препаратом Эсмия® обычно приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери сокращению или полной остановке менструальных кровотечений (аменорея) в течение первых 10 дней лечения. Если у Вас сохраняется обильное кровотечение, обратитесь к лечащему врачу.
- Если у Вас имеются заболевания печени или почек, сообщите об этом лечащему врачу до начала терапии препаратом Эсмия®.
- До начала лечения препаратом Эсмия® у Вас возьмут анализ крови для проверки показателей функции печени. В зависимости от результата анализа лечащий врач определит, подходит ли Вам терапия препаратом Эсмия®. В течение первых 2 курсов лечения анализы будут повторять ежемесячно. В дальнейшем показатели функции печени будут проверяться перед каждым новым курсом лечения или при появлении симптомов, описанных ниже. Дополнительно показатели функции печени будут проверены через 2–4 недели после прекращения приема препарата.
  Если во время лечения у Вас появятся признаки нарушения функции печени, такие как тошнота, рвота, слабость, повышенная утомляемость, желтуха (желтушность белков глаз или кожи), потемнение мочи, зуд, потеря аппетита, боль в правом подреберье, немедленно прекратите прием препарата и обратитесь к врачу, врач проверит показатели функции печени и примет решение о возможности продолжения лечения.

Другие препараты и препарат Эсмия®
Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Сообщите лечащему, если Вы принимаете любой из нижеперечисленных препаратов, так как они могут влиять на действие препарата Эсмия®, или препарат Эсмия® может влиять на действие этих препаратов:

- гормональные контрацептивы и гестагены (такие как норэтиндрон или левоноргестрел) могут снижать эффективность препарата Эсмия®. Препарат Эсмия® также может снижать эффективность некоторых гормональных контрацептивов. Поэтому совместный прием гормональных контрацептивов не рекомендуется. Во время лечения препаратом Эсмия® Вам следует использовать другой надежный (барьерный) метод контрацепции, такой как презерватив;
- некоторые препараты для лечения грибковых инфекций (такие как кетоконазол (за исключением шампуня), итраконазол);
- препараты для лечения бактериальных инфекций (такие как рифампицин, телитромицин, кларитромицин, эритромицин, рифабутин);
- некоторые препараты для лечения эпилепсии (такие как фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, примидон);
- некоторые препараты для лечения ВИЧ-инфекции (такие как ритонавир, эфавиренз, невирапин);
- растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный, для лечения депрессии и тревожности;
- некоторые препараты для лечения депрессии (например, нефазодон);
- некоторые препараты, которые применяют при повышенном артериальном давлении (например, верапамил);
- некоторые препараты для лечения заболеваний сердца (например, дигоксин);
- некоторые препараты для лечения аллергии (например, фексофенадин);
- некоторые препараты для профилактики инсультов и тромбозов (например, дабигатрана этексилат).

Препарат Эсмия® с пищей и напитками
Препарат Эсмия® можно принимать независимо от приема пищи. Применение грейпфрутового сока не рекомендуется.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность
Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность, перед началом приема препарата Эсмия® проконсультируйтесь с лечащим врачом.
Прием препарата Эсмия® во время беременности противопоказан.
Если Вы забеременели во время лечения препаратом Эсмия®, Вам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.
Воздействие препарата на новорожденных и детей младшего возраста не изучалось, поэтому нельзя исключить риск для ребенка в период грудного вскармливания. Прием препарата Эсмия® противопоказан в период грудного вскармливания.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами
Препарат Эсмия® может оказывать минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, так как после приема препарата может наблюдаться легкое головокружение.

3. Прием препарата Эсмия®
Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза
По 1 таблетке 1 раз в сутки, курсами продолжительностью не более 3 месяцев каждый.
Начинать лечение можно только при наступлении менструального кровотечения.
Первый курс лечения начинают во время первой недели менструального цикла.

Повторные курсы терапии начинают не раньше первой недели второго менструального цикла после окончания предыдущего курса.
Пациентки с нарушением функции почек
У пациенток с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

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

Путь и (или) способ введения
Внутрь, таблетки принимают независимо от приема пищи, запивая водой.

Продолжительность терапии
Продолжительность терапии препаратом Эсмия® – не более 4 курсов.

Если Вы приняли препарата Эсмия® больше, чем следовало
Данные о передозировке улипристала ограничены.
После одновременного приема нескольких доз препарата тяжелых или серьезных нежелательных реакций не отмечалось. Если Вы приняли больше препарата Эсмия®, чем следовало, обратитесь к лечащему врачу.

Если Вы забыли принять препарат Эсмия®
Если прием пропущен менее чем на 12 часов, следует принять таблетку препарата Эсмия® как можно быстрее.
Если прием пропущен более чем на 12 часов, то пропущенная таблетка не принимается, и следует продолжить прием препарата в обычном режиме.
Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

Если Вы прекратили прием препарата Эсмия®
Препарат Эсмия® необходимо принимать ежедневно в течение курса лечения продолжительностью до 3 месяцев. Не прекращайте прием препарата без консультации с лечащим врачом, даже если Вам стало лучше, так как симптомы могут появиться снова.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции
Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

При появлении любого из нижеперечисленных симптомов **прекратите прием препарата Эсмия® и немедленно обратитесь к врачу:**
- отек лица, языка, горла, затруднения при глотании, крапивница, затруднения при дыхании. Это возможные симптомы ангионевротического отека (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно);
- тошнота, рвота, слабость, повышенная утомляемость, желтуха (желтушность белков глаз или кожи), потемнение мочи, зуд, потеря аппетита, боль в правом подреберье или боль в верхней части живота. Эти симптомы могут быть признаками поражения печени, которое в нескольких случаях потребовало трансплантации печени (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). См. также

раздел 2 «Особые указания и меры предосторожности».

Другие нежелательные реакции
Очень часто (могут возникать у более чем 1 женщины из 10):
- уменьшение или полное прекращение менструальных кровотечений (аменорея);
- утолщение эндометрия.

Часто (могут возникать не более чем у 1 женщины из 10):
- головная боль;
- увеличение массы тела;
- ощущение вращения (вертиго);
- боль в животе, тошнота;
- угревая сыпь (акне);
- боль в костях и мышцах;
- «приливы», боль внизу живота (боль в области таза), полость с жидким содержимым в яичнике (киста яичника), болезненность/боль в молочных железах;
- повышенная утомляемость.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 женщины из 100):
- аллергия на препарат (повышенная чувствительность);
- беспокойство, эмоциональные расстройства;
- головокружение;
- сухость во рту, запор;
- выпадение волос (алопеция), сухость кожи, повышенная потливость;
- боль в спине;
- недержание мочи;
- обильное менструальное кровотечение (меноррагия), маточное кровотечение (метроррагия), выделения из влагалища, неприятные ощущения в области молочных желез;
- отеки, слабость (астения);
- изменение в анализах крови: повышение уровня холестерина и липидов (триглицеридов).

Редко (могут возникать не более чем у 1 женщины из 1000):
- носовое кровотечение;
- расстройство пищеварения (диспепсия), вздутие живота (метеоризм);
- разрыв кисты яичника, увеличение молочных желез.

Сообщение о нежелательных реакциях
Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом, работником аптеки или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»
109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
+375-17-242-00-29
rcpl@rceth.by
https://rceth.by

5. Хранение препарата Эсмия®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (хранения), указанного на блистере и картонной пачке.
Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Эсмия® содержит
Действующим веществом является улипристал.
Каждая таблетка содержит 5 мг улипристала (в виде ацетата).
Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:
Целлюлоза микрокристаллическая
Маннитол
Тальк
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Внешний вид препарата Эсмия® и содержимое упаковки
Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «ES5» на одной стороне.

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки оранжевого цвета и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и вложенной в картонный футляр картой-памяткой для пациента.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary
Телефон: +36-1-431-4000
Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 (495) 363-39-50
Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375-17-272-64-87
Телефон, факс: +375-17-215-25-21
Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации
Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза https://eec.eaeunion.org.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эсмия, 5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: улипристал.

Каждая таблетка содержит 5 мг улипристала (в виде ацетата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «ES5» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Курсовая терапия симптомов миомы матки средней степени тяжести и тяжелой степени у взрослых женщин старше 18 лет до наступления менопаузы, для которых эмболизация и/или хирургическое лечение миомы матки не применимы или были неэффективны.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки, курсами продолжительностью не более 3 месяцев каждый.

Начинать лечение можно только при наступлении менструального кровотечения.

Первый курс лечения начинают во время первой недели менструального цикла.

Повторные курсы терапии начинают не раньше первой недели 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 прием пропущен более чем на 12 часов, то пропущенная таблетка не принимается, и следует продолжить прием препарата в обычном режиме.

Особые группы пациентов

Пациентки с нарушением функции почек

У пациенток с почечной недостаточностью легкой степени и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия не рекомендован для применения у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени при невозможности постоянного наблюдения (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Внутрь, таблетки принимают независимо от приема пищи, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к улипристалу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.
- Тяжелая форма бронхиальной астмы, не поддающаяся коррекции пероральными глюкокортикостероидами.
- Сопутствующее заболевание печени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациенток с почечной недостаточностью, бронхиальной астмой.

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, гестагенвысвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется. У большинства женщин при применении улипристала наблюдается ановуляция, рекомендовано дополнительное использование негормонального метода контрацепции в ходе лечения.

Изменения эндометрия

Улипристал оказывает специфическое фармакодинамическое действие на эндометрий, приводящее к характерным для данного класса гистологическим изменениям в эндометрии, которые обозначаются как PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes). Эти изменения исчезают после прекращения лечения и не должны быть ошибочно оценены как гиперплазия эндометрия (см. раздел 5.1). 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. подраздел «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 аменорее 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.

Поражение печени

За период пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы случаи поражения печени и печеночной недостаточности, в нескольких случаях потребовалась трансплантация печени (см. раздел 4.3).

До начала лечения необходимо проверить показатели функции печени. Нельзя начинать прием препарата, если активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)) превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2 раза (изолированно или в сочетании с повышением концентрации билирубина >2 × ВГН).

При курсовой терапии показатели функции печени необходимо контролировать ежемесячно в течение первых 2-х курсов лечения. В дальнейшем функциональные «печеночные» тесты следует проверять перед каждым новым курсом лечения и по клиническим показаниям.

Если в ходе лечения у пациентки появятся признаки и симптомы, указывающие на поражение печени (утомляемость, астения, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, анорексия, желтуха), прием препарата следует прекратить, а пациентку незамедлительно обследовать, включая показатели функции печени.

Пациентки, у которых на фоне лечения 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 функциональных проб печени необходимо провести через 2–4 недели после прекращения приема препарата.

Сопутствующая терапия

Не рекомендуется сопутствующее применение улипристала и ингибиторов изофермента CYP3A4 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 CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона, Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), эфавиренза, невирапина, при долгосрочном применении ритонавира).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных средств на действие улипристала

Гормональные контрацептивы

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4

После применения ингибитора изофермента CYP3A4 средней мощности эритромицина пропионата (500 мг 2 раза в день в течение 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев показатели максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (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 изофермента 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, фенобарбитала, примидона, Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), эфавиренза, невирапина, при долгосрочном применении ритонавира) 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 времени достижения максимальной концентрации (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 приема таблеток улипристала.

Возможное влияние улипристала на действие других лекарственных препаратов

Гормональные контрацептивы

Улипристал снижает эффективность гормональных контрацептивов (пероральных контрацептивов, содержащих только гестаген; высвобождающих гестаген внутриматочных терапевтических 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 Р-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристал в процессе всасывания в стенке желудочно-кишечного тракта может являться ингибитором Р-гликопротеина (P-gp). Одновременное применение улипристала и субстрата P-gp не исследовалось, поэтому нельзя исключить вероятность взаимодействий. Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что прием улипристала (таблетка 10 мг) за 1,5 часа до приема 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 приемом 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Эсмия в период беременности противопоказано.

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.

Лактация

В исследованиях на животных показано, что улипристал проникает в молоко лактирующих

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

Фертильность

У большинства женщин при применении улипристала наблюдается ановуляция, однако фертильность при длительном применении улипристала не изучалась.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность улипристала оценивалась у 1053 женщин с миомой матки. Наиболее частым нежелательным явлением в клинических исследованиях была аменорея (79,2%), которая считается желаемым исходом.

Наиболее частой нежелательной реакцией было появление «приливов». Подавляющее большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными (95,0%), не приводили к прекращению лечения препаратом и разрешались самостоятельно.

Безопасность повторных курсов лечения улипристалом, каждый продолжительностью 3 месяца, оценивалась у 551 женщины с миомой матки (включая пациенток, получивших 4 курса лечения). Полученные данные сопоставимы с профилем безопасности при проведении лечения в рамках одного курса.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные на фоне терапии улипристалом нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100, но <1/10); нечасто (от ≥1/1000, но <1/100); редко (от ≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			повышенная чувствительность к препарату*		
Психические нарушения			беспокойство, эмоциональные расстройства		
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль*	головокружение		
Нарушения метаболизма и питания		увеличение массы тела			
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		вертиго			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				носовое кровотечение	
Желудочно-кишечные нарушения		боль в животе, тошнота	сухость во рту, запор	диспепсия, метеоризм	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					печеночная недостаточность*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		акне	алопеция, сухость кожи, повышенная потливость		ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		боль в костях и мышцах	боль в спине		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			недержание мочи		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	аменорея, утолщение эндометрия*	«приливы»*, боль в области таза, киста яичника*, болезненность / боль в молочных железах	меноррагия (обильное менструальное кровотечение)*, метроррагия (маточное кровотечение), выделения из влагалища, неприятные ощущения в области молочных желез	разрыв кисты яичника*, увеличение молочных желез	
Общие нарушения и реакции в месте введения		повышенная утомляемость	отеки, астения		
Лабораторные и инструментальные данные			повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови		

* см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Печеночная недостаточность

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях печеночной недостаточности. В нескольких случаях потребовалась трансплантация печени. Частота возникновения и факторы риска печеночной недостаточности неизвестны.

Утолщение 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 приеме пациенткой улипристала при проведении гистологического исследования после гистерэктомии или биопсии эндометрия.

«Приливы»

«Приливы» отмечались у 8,1% пациенток.

В течение первого 3-месячного курса терапии частота «приливов» составила от 5,3% до 5,8%.

Повышенная чувствительность к препарату

Симптомы повышенной чувствительности к препарату, такие как генерализованный отек, кожный зуд, сыпь, отек лица или крапивница отмечались у 0,4% пациенток.

Головная боль

Головная боль легкой 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.

Меноррагия

Пациентки с тяжелым 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»

109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

+375-17-242-00-29

rcpl@rceth.by

https://rceth.by

4.9. 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 тяжелых или серьезных нежелательных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы; рецепторов прогестерона модулятор.

Код АТХ: G03XB02

Улипристал – активный при приеме внутрь синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМПР), характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эндометрий

Улипристал оказывает прямое действие на эндометрий. При начале ежедневного приема 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 прием 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 воздействием на рецепторы прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)). Как правило, гистологические изменения представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием, сопровождающимся асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез 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 тяжелыми 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 приема 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 лейомиому, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению ее размеров.

Гипофиз

При ежедневном приеме 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 приеме 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), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение в предоперационном периоде

Улипристал в дозах 5 мг/сут и 10 мг/сут вызывает статистически значимое уменьшение объема менструальной кровопотери, что позволяет относительно быстро и эффективно проводить коррекцию анемии. У большинства пациенток, получавших улипристал, кровотечение прекращается в течение первой недели приема (развивается аменорея).

У пациенток, получающих улипристал, значительно уменьшается размер миомы матки. У пациенток, которым не была выполнена гистерэктомия или миомэктомия, уменьшение размеров миомы матки можно оценивать с помощью УЗ исследования после 3 месяцев приема улипристала. Обычно оно сохраняется на протяжении 25 недель последующего наблюдения.

Курсовая терапия

Улипристал эффективен в отношении контроля симптомов миомы матки (например, маточное кровотечение) и уменьшения размеров миомы после курсовой терапии. Исследованная продолжительность долгосрочной терапии составила 4 курса лечения.

Влияние на эндометрий

При возобновлении менструаций в перерывах между курсами лечения у большинства женщин с гиперплазией эндометрия происходило спонтанное исчезновение всех ранее зарегистрированных изменений. При последующих курсах лечения частота развития гиперплазии не увеличивается и в среднем соответствует числу случаев у женщин в пременопаузе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приема внутрь дозы 5 мг или 10 мг *улипристал быстро всасывается, достигая* примерно через 1 час после приема C_{max} 23,5 ± 14,2 нг/мл и 50,0 ± 34,4 нг/мл соответственно. $AUC_{0-\infty}$ составляет 61,3 ± 31,7 и 134,0 ± 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 ± 4,4 нг/мл и 20,6 ± 10,9 нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ 26,0 ± 12,0 и 63,6 ± 30,1 нг·ч/мл соответственно. Прием улипристала вместе с завтраком с высоким содержанием жиров приводит к снижению средней C_{max} примерно на 45%, удлинению 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, альфа-1-кислый гликопротеин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности.

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

Биотрансформация

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 Р450 с участием изофермента 3А4 (CYP3A4). Исходя из того, что метаболизм улипристала опосредован цитохромом Р450, ожидается влияние печеночной недостаточности на выведение улипристала, что приведет к увеличению его воздействия.

Элиминация

Основной путь выведения – через кишечник, менее 10% вещества выводится почками. Конечный период полувыведения улипристала после однократного приема 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 P-гликопротеина (ABCB1).

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз и генотоксичности потенциальных угроз для человека не выявлено. Основные находки 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. Гистологические изменения, сходные с PAEC, были выявлены при применении низких доз. В связи со своим механизмом действия улипристал вызывает гибель плода у некоторых видов животных. Безопасность препарата в отношении эмбриона человека не установлена. В дозах, достаточно малых для сохранения беременности у животных, тератогенный потенциал не выявлен. При исследовании репродуктивной функции с использованием доз, обеспечивающих такую же экспозицию, как у человека, не выявлено доказательств влияния на репродуктивную способность животных, получавших улипристал, а также на их потомство.

Канцерогенного действия улипристала не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Тальк

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки оранжевого цвета и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и вложенной в картонный футляр картой-памяткой для пациента.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эсмия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org