

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСМІЯ

(ESMYA®)

Склад:

діюча речовина: уліпристалу ацетат;

1 таблетка містить 5 мг уліпристалу ацетату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), тальк, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору з гравіюванням «ES5» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Статеві гормони та модулятори системи статевих органів, модулятори рецепторів прогестерону.

Код АТХ G03X B02.

Фармакологічні властивості.

Уліпристалу ацетат – пероральний синтетичний селективний модулятор прогестеронових рецепторів, що характеризується тканинспецифічним частковим антипрогестероновим ефектом.

Механізм дії.

Уліпристалу ацетат безпосередньо впливає на ендометрій.

Уліпристалу ацетат чинить прямий вплив на фіброміоми, зменшуючи їх розмір шляхом пригнічення проліферації клітин та індукції апоптозу.

Фармакодинаміка.

Ендометрій

Якщо щоденне застосування препарату в дозі 5 мг починається протягом менструального циклу, у більшості жінок (включаючи пацієток з міомою матки) чергова менструація зберігається, а наступні не настають до припинення лікування.

Після закінчення лікування відбувається відновлення менструального циклу протягом 4 тижнів.

Прямий вплив на ендометрій призводить до специфічних для цього класу препаратів гістологічних змін в ендометрії, так званих PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – зміни в ендометрії, пов'язані з модулятором прогестеронових рецепторів). Як правило, гістологічна картина представлена неактивним і слабо проліферуючим епітелієм, що супроводжується асиметрією росту строми і епітелію та призводить до виражених кістозних розширень залоз зі змішаними естрогенними (мітотичними) і прогестагенними (секреторними) впливами на епітелій. Такі зміни спостерігалися приблизно у 60 % пацієток, що приймали уліпристалу ацетат протягом 3 місяців. Ці зміни є оборотними після припинення терапії. Виявлення таких змін не слід помилково приймати за гіперплазію ендометрія.

Приблизно у 5 % пацієток репродуктивного віку з тяжкими менструальними кровотечами потовщення ендометрія становить більше 16 мм.

Приблизно у 10–15% пацієток, які отримують уліпристалу ацетат, ендометрій може потовщуватись (> 16 мм) в ході першого 3-місячного курсу лікування. У разі повторних курсів терапії потовщення ендометрія спостерігалось з меншою частотою (4,9 % пацієток після другого курсу терапії і 3,5% після четвертого). Це потовщення зникає після припинення прийому препарату і відновлення менструацій. При збереженні потовщення ендометрія після відновлення менструацій під час періодів переривання терапії або через 3 місяці після закінчення курсів терапії для виключення інших захворювань слід провести стандартне обстеження.

Гіпофіз

Добова доза уліпристалу ацетату 5 мг пригнічує овуляцію у більшості пацієток, що помітно за рівнем прогестерону, який становить близько 0,3 нг/мл.

Добова доза уліпристалу ацетату 5 мг частково знижує вміст фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові, однак концентрація естрадіолу в сироватці крові підтримується на рівні середньої фолікулярної фази у більшості пацієток і відповідає такій у групі плацебо.

Уліпристалу ацетат не чинить впливу на концентрації *тироксинзв'язуючого глобуліну* (ТЗГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ) або пролактину в сироватці крові.

Клінічна ефективність і безпека

Застосування у передопераційному періоді

Ефективність фіксованих однократних добових доз уліпристалу ацетату 5 мг і 10 мг оцінювалася в двох рандомізованих подвійних сліпих 13-тижневих дослідженнях III фази, до яких були включені пацієтки з дуже тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з фіброзними пухлинами матки. Дослідження 1 було подвійним сліпим та плацебо-контрольованим. Для участі в дослідженні відбиралися пацієтки з ознаками анемії

(Hb <10,2 г/дл), які додатково до основного лікування отримували препарати заліза (Fe²) у дозі 80 мг перорально. У дослідженні 2 проводилося порівняння з препаратом лейпрорелін («активний контроль»), який призначався один раз на місяць в дозі 3,75 мг внутрішньом'язово. У цьому дослідженні застосовувався метод «подвійного маскування» (контроль за допомогою двох плацебо). В обох дослідженнях менструальна крововтрата оцінювалася за допомогою графічної шкали оцінки менструальної кровотечі (Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC)). Сума балів за PBAC > 100 протягом перших 8 днів після менструації вважається ознакою підвищеної менструальної крововтрати.

У дослідженні 1 статистично значущі відмінності спостерігалися в показниках зниження об'єму менструальної крововтрати на користь уліпристалу ацетату порівняно з плацебо (див. таблицю 1), що призводило до більш швидкої і ефективної корекції анемії порівняно з прийомом тільки препаратів заліза. Аналогічно пацієнтки, що приймали уліпристалу ацетат, мали більш виражене зменшення розміру міоми за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ).

У дослідженні 2 зменшення менструальної крововтрати було порівняним в групах застосування уліпристалу ацетату і лейпрореліну – агоніста гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ). У більшості пацієнок, які отримували уліпристалу ацетат, спостерігалось припинення кровотечі (аменорея) протягом першого тижня терапії.

Розмір трьох найбільших міом оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) в кінці курсу лікування (тиждень 13) та протягом ще 25 тижнів наступного спостереження у пацієнок, яким не виконувалася гістеректомія або міомектомія. Зменшення розміру міом продовжувалося протягом періоду подальшого спостереження у пацієнок, які отримували уліпристалу ацетат, а в групі лейпрореліну було виявлено деяке відновлення зростання міом.

Таблиця 1.

Результати первинної та вибіркової результати вторинної оцінки показників ефективності в клінічних дослідженнях III фази.

Параметри	Дослідження 1			Дослідження 2		
	Плацебо	Уліпристалу ацетат 5 мг/день	Уліпристалу ацетат 10 мг/день	Лейпрорелін 3,75 мг/міс	Уліпристалу ацетат 5 мг/день	Уліпристалу ацетат 10 мг/день
	N = 48	N = 95	N = 94	N = 93	N = 93	N = 95
Менструальна кровотеча						
Медіана PBAC на початку дослідження	376	386	330	297	286	271
Медіана змін на 13-му тижні	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Пацієнтки з аменореєю на 13-му тижні	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	76 (81,7 %) ²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)

Пацієнтки, у яких менструальна кровотеча нормалізувалась (РВАС < 75) на 13-му тижні	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Медіана змін об'єму міоми від початку досліджень до 13-го тижня ^{a)}	3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^{a)}У дослідженні 1 зміна загального об'єму міоми порівняно з вихідним значенням оцінювалася за допомогою МРТ. У дослідженні 2 об'єми трьох найбільших міом визначалися за допомогою УЗД. Значення, виділені жирним шрифтом, вказують на значні відмінності при порівнянні уліпристалу ацетату і контролю. Ці відмінності завжди були на користь уліпристалу ацетату.

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

Довгострокове (багатократне інтермітуюче) застосування

Довгострокова ефективність однократних фіксованих доз уліпристалу ацетату 5 мг або 10 мг була визначена в двох дослідженнях III фази, в яких оцінювалися максимум чотири

3-місячних курси інтермітуючої терапії у пацієток з важкими менструальними кровотечами, пов'язаними з фіброзними пухлинами матки. Дослідження 3 являло собою відкрите дослідження застосування уліпристалу ацетату в дозі 10 мг, в якому після кожного 3-місячного курсу терапії слідували 10 днів подвійної сліпої терапії прогестином або плацебо. Дослідження 4 являло собою рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження застосування уліпристалу ацетату в дозах 5 або 10 мг.

У ході досліджень 3 і 4 була відмічена ефективність відносно контролю симптомів міоми матки (наприклад, маткова кровотеча) і зменшення розмірів міоми після 2 і 4 курсів лікування.

У дослідженні 3 ефективність лікування спостерігалася протягом > 18 місяців багаторазової інтермітуючої терапії (4 курси із застосуванням дози 10 мг один раз на добу): на момент закінчення 4 курсу терапії у 89,7% пацієток була зареєстрована аменорея.

У дослідженні 4 у 61,9% і 72,7% пацієток була зареєстрована аменорея на момент закінчення 1-го і 2-го курсу терапії (дози 5 мг і 10 мг відповідно, p 0,032); у 48,7% і 60,5% пацієток аменорея була зареєстрована на момент закінчення всіх чотирьох курсів терапії (дози 5 мг і 10 мг відповідно, p 0,027). Згідно з оцінкою, наприкінці 4-го курсу терапії аменорея була зареєстрована у 158 (69,6%) і 164 (74,5%) пацієток відповідно (p 0,290).

Таблиця 2.

Результати первинної та вибіркової результати вторинної оцінки показників ефективності у довгострокових клінічних дослідженнях III фази.

Показник	Після завершення 2-го курсу лікування (два курси по 3 місяці)			Після завершення 4-го курсу лікування (чотири курси по 3 місяці)		
	Дослідження 3 ^a	Дослідження 4		Дослідження 3	Дослідження 4	
Пацієнтки, які почали 2-й або 4-й курс терапії	10 мг/добу N=132	5 мг/ добу N= 213	10 мг/ добу N=207	10 мг/ добу N = 107	5 мг/ добу N=178	10 мг/ добу N=176
Пацієнтки з аменореєю ^{b,c}	N=131	N = 205	N = 197	N = 107	N =227	N =220
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Пацієнтки з контрольованими кровотечами ^{b,c,d}	Не застосовно	N=199	N=191	Не застосовно	N= 202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Медіана змін об'єму міоми від початкового значення	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^aОцінка 2-го курсу терапії відповідає періоду 2-го курсу терапії плюс одна менструальна кровотеча.

^bПацієнтки, щодо яких відсутні дані про аменорею і контрольовані кровотечі були виключені з аналізу.

^cN і % подані з урахуванням пацієнток, що вибули.

^dКонтрольована кровотеча була визначена як відсутність епізодів тяжкої кровотечі і наявність максимум 8 днів кровотечі (без урахування днів незначних виділень) протягом останніх 2 місяців курсу терапії.

У всіх дослідженнях III фази (включаючи і дослідження довгострокової інтермітуючої терапії) серед 789 пацієнток було зареєстровано 7 випадків розвитку гіперплазії (0,89%), підтвердженої результатами патоморфологічного дослідження. У перервах між курсами лікування і при відновленні менструацій у більшості випадків відбувалося спонтанне зникнення всіх раніше зареєстрованих змін ендометрія. Під час наступних курсів терапії частота розвитку гіперплазії не збільшувалася, включаючи дані про 340 жінки, що приймали 5 або 10 мг уліпристалу ацетату до 4 курсів і обмежені дані про 43 жінок, що приймали 10 мг уліпристалу ацетату до 8 курсів. Зареєстровані значення частоти відповідають таким у контрольних групах і даним наукових публікацій щодо жінок цієї вікової групи у пременопаузі (середній вік - 40 років).

Педіатрична популяція

Європейська агенція з лікарських засобів скасувала зобов'язання щодо надання результатів дослідження препарату Есмія у всіх підгрупах педіатричної популяції щодо лейоміоми матки (інформацію про застосування дітям надано у розділі «Діти»).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після одноразового прийому внутрішньо дози 5 або 10 мг уліпристалу ацетат швидко всмоктується. Приблизно через 1 годину після прийому максимальна концентрація речовини в плазмі крові (C_{max}) досягає $23,5 \pm 14,2$ нг/мл і $50,0 \pm 34,4$ нг/мл відповідно. Площа під кривою «концентрація - час» ($AUC_{0-\infty}$) становить $61,3 \pm 31,7$ нг/мл і $134,0 \pm 83,8$ нг/год/мл відповідно. Уліпристалу ацетат швидко трансформується в фармакологічно активний метаболіт, при цьому через 1 годину після прийому C_{max} становить $9,0 \pm 4,4$ нг/мл і $20,6 \pm 10,9$ нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ - $26,0 \pm 12,0$ і $63,6 \pm 30,1$ нг/год/мл відповідно.

Прийом уліпристалу ацетату в дозі 30 мг разом зі сніданком з високим вмістом жирів призводить до зниження середньої C_{max} приблизно на 45 %, подовження часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) (від медіани 0,75 год до 3 год) і 25 % підвищення $AUC_{0-\infty}$ порівняно з прийомом натще. Такі ж результати отримано щодо активного моно-N-деметильованого метаболіту. Цей кінетичний ефект їжі не розцінюється як значущий для щоденного прийому таблеток уліпристалу ацетату.

Розподіл

Уліпристалу ацетат значною мірою (> 98 %) зв'язується з білками плазми, включаючи альбумін, α -1-кислий глікопротеїн, ліпопротеїн високої щільності і ліпопротеїн низької щільності.

Уліпристалу ацетат і його активний моно-N-деметильований метаболіт проникають у грудне молоко; середнє співвідношення AUCt для молока/плазми становить $0,74 \pm 0,32$ для уліпристалу ацетату.

Біотрансформація/виведення

Уліпристалу ацетат швидко перетворюється на моно-N-деметильований і потім на ди-N-деметильований метаболіт. Дані *in vitro* показують, що цей процес переважно відбувається в системі цитохрому P450 за участю ізоферменту 3A4 (CYP3A4).

Основний шлях виведення - через кишечник, менше 10 % речовини виводиться нирками. Кінцевий період напіввиведення уліпристалу ацетату після одноразового прийому 5 мг або 10 мг становить приблизно 38 годин, кліренс при пероральному застосуванні в середньому становить близько 100 л/год.

Дані *in vitro* показують, що в клінічно значущих концентраціях уліпристалу ацетат і його активний метаболіт не інгібують ізоферменти CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4, а також не індукують ізофермент CYP1A2. Таким чином, застосування уліпристалу ацетату не повинно впливати на кліренс лікарських засобів, що метаболізуються за участю цих ізоферментів.

Дані *in vitro* показують, що уліпристалу ацетат і його активний метаболіт не є субстратами P-глікопротеїну (ABCB1).

Окремі популяції

Фармакокінетичні дослідження із застосуванням уліпристалу ацетату не проводилися за участю жінок зі зниженою нирковою або печінковою функцією. З огляду на те, що метаболізм уліпристалу ацетату опосередкований цитохромом P450, очікується вплив печінкової недостатності на виведення уліпристалу ацетату, що призведе до збільшення його експозиції.

Препарат Есмія протипоказаний пацієнткам з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання

Уліпристалу ацетат показаний для інтермітуючої терапії помірних і тяжких симптомів міоми матки у дорослих жінок, які не досягли менопаузи і яким неможливо провести емболізацію міоми матки та/або хірургічне втручання або якщо таке лікування було невдалим.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Період вагітності та годування груддю.
- Кровотеча з піхви неясної етіології або з причин, не пов'язаних з міомою матки.
- Рак матки, рак шийки матки, рак яєчників або молочних залоз.
- Наявне захворювання печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на уліпристалу ацетат

- Гормональні контрацептиви

Уліпристалу ацетат має стероїдну структуру і діє як селективний модулятор прогестеронових рецепторів, в основному виявляючи інгібуючу дію. Таким чином, гормональні контрацептиви і прогестагени можуть знижувати ефективність уліпристалу ацетату шляхом конкурентного впливу на прогестеронові рецептори. Одночасне застосування препаратів, що містять прогестагени, та уліпристалу ацетату не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

- Інгібітори ізоферменту CYP3A4

Після застосування помірному інгібітору ізоферменту CYP3A4 еритроміцину пропіонату

(500 мг 2 рази на добу протягом 9 днів) у здорових жінок-добровольців відзначалося збільшення показників C_{\max} (максимальна концентрація речовини в плазмі крові) і $AUC_{0-\infty}$ (площа під кривою «концентрація – час») уліпристалу ацетату в 1,2 і 2,9 рази відповідно; $AUC_{0-\infty}$ активного метаболіту уліпристалу ацетату збільшувалася у 1,5 рази, при цьому його C_{\max} зменшувалася (в 0,52 рази).

На тлі застосування потужного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу протягом 7 днів) у здорових жінок-добровольців відзначалося збільшення показників C_{\max} і AUC уліпристалу ацетату в 2 і 5,9 раза, відповідно. Відзначалося збільшення показників AUC для активного метаболіту уліпристалу ацетату в 2,4 раза, при зниженні його C_{\max} у 0,53 раза.

При одночасному застосуванні уліпристалу ацетату і слабких інгібіторів ізоферменту СYP3A4 корекція дози не потрібна. Одночасне застосування помірних або потужних інгібіторів ізоферменту СYP3A4 з уліпристалу ацетатом не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

- Індуктори ізоферменту СYP3A4

На тлі застосування потужного індуктора СYP3A4 рифампіцину (300 мг 2 рази на добу протягом 9 днів) у здорових жінок-добровольців відзначалося виражене зниження показників C_{\max} і AUC уліпристалу ацетату і його активного метаболіту більш ніж на 90 % зі зниженням періоду напіввиведення уліпристалу ацетату в 2,2 раза, що відповідає зменшенню експозиції уліпристалу ацетату приблизно в 10 разів. Одночасне застосування уліпристалу ацетату і потужних індукторів СYP3A4 (наприклад, рифабутину, рифампіцину, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенітоїну, фосфенітоїну, фенобарбіталу, примідону, звіробою продірявленого (*Hupericum perforatum*), ефавіренцу, невірапіну, ритонавіру – на тлі довготривалого застосування) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування »).

- Препарати, що впливають на рН шлункового соку

При одночасному застосуванні уліпристалу ацетату (10 мг/добу) і інгібітора протонної помпи езомепразолу (20 мг/добу протягом 6 днів) відзначалося зниження середніх показників C_{\max} на 65 %, подовження t_{\max} (від медіани 0,75 год до 1,0 год) і збільшення середніх показників AUC на 13 %. Вважається, що вплив препаратів, що підвищують рН шлункового вмісту, не має клінічної значущості на фоні щоденного застосування таблеток уліпристалу ацетату.

Потенційний вплив уліпристалу ацетату на інші лікарські засоби

- Гормональні контрацептиви

Уліпристалу ацетат може порушувати дію гормональних контрацептивів (прогестагени, спіралі, що виділяють прогестагени, комбіновані пероральні контрацептиви), а також прогестагенів, які застосовують за іншими показаннями. Одночасне застосування уліпристалу ацетату і лікарських засобів, що містять прогестагени, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Застосування лікарських засобів, що містять прогестагени, слід починати через 12 днів після припинення курсу терапії уліпристалу ацетатом.

- Субстрати Р-глікопротеїну

Результати досліджень *in vitro* показують, що в процесі всмоктування в стінці шлунково-кишкового тракту уліпристалу ацетат в клінічно значущих концентраціях може діяти як інгібітор Р-глікопротеїну (Р-gp).

Одночасне застосування уліпристалу ацетату і субстрату Р-gp не досліджували. Однак не можна виключити їх взаємодій. Результати досліджень *in vivo* свідчать про те, що уліпристалу ацетат (таблетка 10 мг, одноразово), який застосовують за 1,5 години до прийому субстрату Р-gp фексофенадину (60 мг), не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику

фексофенадину. Таким чином, рекомендується дотримуватися як мінімум півторагодинного інтервалу між застосуванням уліпристалу ацетату і субстратів P-gp (наприклад, дабігатрану етексилату, дигоксину, фексофенадину).

Особливості застосування.

Уліпристалу ацетат призначають тільки після ретельного обстеження і встановлення діагнозу. До початку лікування слід виключити вагітність.

Якщо до початку нового курсу лікування є підозра на вагітність, необхідно пройти тест на вагітність.

Контрацепція

Не рекомендується одночасне застосування протизаплідних засобів, що містять тільки прогестаген, внутрішньоматкових спіралей, що виділяють прогестаген, а також комбінованих пероральних протизаплідних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У більшості жінок при застосуванні уліпристалу ацетату відзначається ановуляція; однак в період курсу терапії уліпристалу ацетатом рекомендується застосовувати негормональні засоби контрацепції.

Зміни ендометрія

Уліпристалу ацетат чинить специфічну фармакодинамічну дію на ендометрій. У пацієток, які застосовують уліпристалу ацетат, можлива зміна гістологічної структури ендометрія. Такі зміни зникають після припинення лікування. Ці гістологічні зміни класифікуються як зміни ендометрія, спричинені застосуванням модуляторів прогестеронових рецепторів (РАЕС); їх слід відрізнити від гіперплазії ендометрія (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Крім того, в період лікування можливе оборотне потовщення ендометрія.

У разі проведення повторної інтермітуючої терапії рекомендується періодичне обстеження стану ендометрія, яке включає щорічне ультразвукове дослідження, що проводиться після відновлення менструації в період перерви в терапії. При стійкому потовщенні ендометрія після відновлення менструацій під час періодів переривання терапії або через 3 місяці після закінчення курсів терапії та/або зміни характеру кровотеч (див. «Характер кровотеч» нижче) для виключення інших захворювань, наприклад, злоякісного новоутворення ендометрія, слід провести відповідне обстеження, що включає біопсію ендометрія.

У випадку гіперплазії (без атипії) рекомендується проведення моніторингу відповідно до принципів стандартної клінічної практики (наприклад, контрольне спостереження через 3 місяці). У разі атипової гіперплазії обстеження та ведення пацієнтки слід здійснювати відповідно до принципів стандартної клінічної практики.

Тривалість кожного курсу не повинна перевищувати 3 місяців, оскільки ризик небажаного впливу на ендометрій у разі безперервної терапії невідомий.

Характер кровотеч

Пацієток необхідно проінформувати про те, що лікування уліпристалу ацетатом зазвичай призводить до значного зменшення менструальної крововтрати або розвитку аменореї протягом перших 10 днів лікування. Якщо кровотеча не зменшується, пацієнтці слід звернутися до лікаря. Як правило, менструальний цикл відновлюється протягом 4 тижнів після закінчення курсу лікування.

Якщо після початкового зниження інтенсивності кровотеч або настання аменореї у ході повторної інтермітуючої терапії виникає змінена стійка або непередбачена картина кровотеч (наприклад, міжменструальні кровотечі), для виключення інших захворювань (наприклад, злоякісного новоутворення ендометрія) слід провести відповідне обстеження, що включає біопсію ендометрія.

Максимальна досліджена тривалість довгострокового лікування становить 4 курси інтермітуючої терапії.

Порушення функції нирок

Вважається, що порушення функції нирок не чинить вираженого впливу на виведення уліпристала ацетату. У зв'язку з відсутністю спеціальних досліджень уліпристала ацетат не рекомендований для застосування пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок при неможливості ретельного контролю їх стану (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ураження печінки

У період постреєстраційного застосування були зареєстровані випадки захворювань печінки та печінкової недостатності, що іноді потребували трансплантації печінки (див. розділ «Протипоказання»).

До початку лікування необхідно перевірити показники функції печінки. Не можна починати прийом препарату, якщо активність трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ)) або аспартатамінотрансферази (АСТ)) перевищує верхню межу норми (ВМН) більше, ніж в 2 рази (ізольовано або в поєднанні з підвищенням вмісту білірубіну більш ніж у 2 рази відносно ВМН).

Під час лікування показники функції печінки необхідно контролювати щомісячно протягом перших двох курсів терапії. В подальшому показники функції печінки перевіряють перед кожним новим курсом лікування та за клінічними показаннями.

Якщо в період лікування у пацієнтки з'являються ознаки та симптоми, що вказують на пошкодження печінки (втома, астенія, тошнота, блювання, біль у правому підбер'ї, анорексія, жовтяниця), прийом препарату слід припинити, а пацієнтку негайно обстежити, в тому числі визначити показники функції печінки.

Пацієнтки, у яких на тлі терапії активність трансаміназ (АЛТ або АСТ) перевищить верхню межу норми більше, ніж у 3 рази, повинні припинити прийом препарату і знаходитися під ретельним спостереженням. Додатковий контроль показників функції печінки необхідно провести через 2-4 тижні після припинення прийому препарату.

Супутня терапія

Не рекомендується одночасне застосування уліпристалу ацетату та інгібіторів СYP3A4 середньої потужності, наприклад еритроміцину, грейпфрутового соку, верапамілу, або потужних інгібіторів, наприклад кетоконазолу, ритонавіру, нефазодону, ітраконазолу, телітроміцину, кларитроміцину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші

види взаємодій»).

Не рекомендується одночасне застосування уліпристалу ацетату і потужних індукторів ізоферменту CYP3A4, наприклад рифампіцину, рифабутину, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенітоїну, фосфенітоїну, фенобарбіталу, примідону, звіробою продірявленого (*Hupericum perforatum*), ефавіренцу, невірапіну, ритонавіру – на тлі довгострокового застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Бронхіальна астма

Не рекомендується застосування уліпристалу ацетату жінкам з тяжкою формою бронхіальної астми, яка недостатньо піддається корекції пероральними глюкокортикостероїдами.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить натрію кроскармелозу.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Цей лікарський засіб містить маніт.

Може чинити м'яку проносну дію.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у жінок

Уліпристалу ацетат може несприятливим чином взаємодіяти з препаратами, що містять тільки прогестаген, внутрішньоматковими спіралями, які містять прогестаген або комбінованими пероральними контрацептивами, тому супутнє застосування з цими препаратами не рекомендується. У більшості жінок при застосуванні уліпристалу ацетату спостерігається ановуляція, проте в ході лікування уліпристалу ацетатом рекомендується використання негормональних методів контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Вагітність. Застосування препарату Есмія в період вагітності протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Дані про застосування уліпристалу ацетату вагітним відсутні або обмежені. Тератогенного потенціалу препарату не виявлено, однак результатів досліджень на тваринах недостатньо для визначення репродуктивної токсичності препарату.

Період годування груддю. У токсикологічних дослідженнях на тваринах показано, що уліпристалу ацетат виділяється із грудним молоком. Уліпристалу ацетат виділяється із грудним молоком у жінок. Дія препарату на новонароджених/дітей молодшого віку не вивчалась. Не можна виключити ризику для новонароджених/дітей молодшого віку. Застосування препарату Есмія в період годування груддю протипоказано (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Фертильність

У більшості жінок при застосуванні уліпристалу ацетату в терапевтичних дозах спостерігалася

ановуляція. Однак рівень фертильності при тривалому застосуванні уліпристалу ацетату не вивчався.

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

Уліпристалу ацетат може чинити незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, оскільки при його застосуванні відзначалося легке запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Есмія потрібно починати і проводити під контролем лікаря, що має досвід діагностики та лікування міоми матки.

Дози. Приймають по 1 таблетці 5 мг 1 раз на добу курсами тривалістю не більше 3 місяців кожен, незалежно від прийому їжі. Лікування завжди слід розпочинати лише після початку менструацій:

- перший курс лікування завжди слід починати протягом першого тижня менструації;
- повторні курси лікування слід починати якомога раніше - протягом першого тижня другого менструального циклу після закінчення попереднього курсу терапії. Лікар повинен поінформувати пацієнтку про необхідність робити перерви у застосуванні препарату.

Досліджена тривалість довгострокового лікування становить 4 курси інтермітуючої терапії.

У разі пропуску прийому дози уліпристалу ацетат слід прийняти якомога швидше. Якщо запізнення становить більше 12 годин, то пропущену дозу не приймають, а відновлюють звичний режим прийому.

Особливі категорії пацієнток

- Порушення функції нирок

Пацієнткам з легким або помірним ступенем порушення функції нирок корекція дози не потрібна. У зв'язку з відсутністю спеціальних досліджень уліпристалу ацетат не рекомендований для застосування пацієнткам з тяжкою нирковою недостатністю у разі відсутності ретельного контролю за їх станом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування. Таблетки приймають внутрішньо, запиваючи водою.

Діти.

Застосування уліпристалу ацетату по відповідним показанням дітям не передбачено. Безпека та ефективність уліпристалу ацетату встановлені тільки для жінок віком від 18 років.

Передозування.

Дані про передозування уліпристалу ацетату обмежені.

Невеликій кількості пацієток препарат застосовували одноразово в дозах до 200 мг або 50 мг протягом 10 днів поспіль; серйозних побічних реакцій не зареєстровано.

Побічні реакції.

Огляд профілю безпеки

Безпеку уліпристалу ацетату оцінювали у 1053 жінок з міомою матки, які отримували 5 мг або 10 мг уліпристалу ацетату під час досліджень III фази. Найбільш поширеним явищем, яке спостерігалось під час клінічних досліджень, була аменорея (79,2 %), класифікована як бажаний результат (див. розділ «Особливості застосування»).

Найбільш частою побічною реакцією була поява припливів. Більшість побічних реакцій були легкого та середнього ступеня тяжкості (95,0 %), не призводили до припинення лікування препаратом (98,0 %) і минали самі по собі.

Серед цих 1053 жінок безпеку повторних курсів інтермітуючої терапії (кожен курс обмежувався 3 місяцями) оцінювали у 551 жінки з міомою матки, які отримували 5 мг або 10 мг уліпристалу ацетату в ході двох досліджень III фази (включаючи 446 жінок, що пройшли 4 курси інтермітуючої терапії, 53 із яких отримали 8 курсів терапії). В результаті цього було встановлено профіль безпеки, подібний до профілю, зареєстрованого при одному курсі терапії.

Табличний список побічних реакцій

При розгляді об'єднаних даних чотирьох досліджень III фази у пацієток з міомою матки, які отримували лікування препаратом протягом 3 місяців, були відзначені наступні побічні реакції. Перераховані нижче побічні реакції класифіковані з урахуванням частоти виникнення і класу систем органів. В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Частота: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасті ($\geq 1/1000 - <1/100$), поодинокі

($\geq 1/10000 - <1/1000$), рідкісні ($<1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Таблиця 3

Класи систем органів	Побічні реакції протягом першого курсу терапії				
	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
З боку імунної системи			Гіперчутливість до препарату*		
Порушення психіки			Неспокій Емоційні розлади		

З боку нервової системи		Головний біль*	Запаморочення		
З боку органів слуху і рівноваги		Вертиго			
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння				Епітаксис	
З боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі Нудота	Сухість у роті Запор	Диспепсія Метеоризм	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів					Печінкова недостатність*
З боку шкіри і підшкірної клітковини		Акне	Алопеція** Сухість шкіри Гіпергідроз		Ангіоневро-тичний набряк
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Скелетно-м'язовий біль	Біль у спині		
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Нетримання сечі		
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Аменорея Потовщення ендометрія*	Припливи* Біль у малому тазі Кісти яєчників* Болючість/напруженість молочних залоз	Маткові кровотечі* Метрорагія Виділення із піхви Дискомфорт в ділянці молочних залоз	Розрив кістки яєчника* Набухання молочних залоз	
Загальні розлади		Відчуття втоми	Набряки Астенія		
Результати досліджень		Збільшення маси тіла	Підвищення вмісту холестерину в крові Підвищення вмісту тригліцеридів у крові		

* Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

** Дослівний термін «незначне випадання волосся» був закодований терміном «алопеція».

При порівнянні повторних курсів терапії загальна частота побічних реакцій була нижчою в наступних курсах терапії, ніж в ході першого курсу, при цьому кожна окрема побічна реакція виникала рідше або залишалася в одній і тій же категорії частоти (за винятком диспепсії, яка була класифікована як нечаста побічна реакція в ході 3-го курсу терапії з огляду на її виникнення у однієї пацієнтки).

Опис окремих побічних реакцій

- Печінкова недостатність

У період постреєстраційного застосування у пацієнок були зареєстровані випадки печінкової недостатності. Невеликій кількості цих пацієнок була потрібна трансплантація печінки. Частота виникнення печінкової недостатності та фактори ризику для пацієнок невідомі.

- Потовщення ендометрія

У 10 - 15 % пацієнок на фоні застосування уліпристалу ацетату відзначалося потовщення ендометрія (> 16 мм за даними ультразвукової діагностики (УЗД) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) в кінці першого 3-х місячного курсу терапії). Під час наступних курсів терапії потовщення ендометрія спостерігалось з меншою частотою (4,9% і 3,5% пацієнок до кінця 2-го і 4-го курсу терапії відповідно). Потовщення ендометрія має оборотний характер після припинення лікування і відновлення менструального циклу.

Крім того, оборотні зміни в ендометрії, спричинені застосуванням модуляторів прогестеронових рецепторів (РАЕС), відрізняються від гіперплазії ендометрія. При гістологічному дослідженні біоптатів ендометрія або зразків тканини після гістеректомії слід інформувати гістолога про те, що пацієнтка отримувала уліпристалу ацетат (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

- Припливи

Припливи відзначалися у 8,1 % пацієнок, однак в різних дослідженнях частота цієї побічної реакції неоднакова. У дослідженнях з використанням активного контролю в групі уліпристалу ацетату їх частота становила 24 % (10,5 % - помірні або тяжкі), в групі лейпрореліну - 60,4 % (39,6 % - помірні або тяжкі). У плацебо-контрольованих дослідженнях частота припливів у групі уліпристалу ацетату становила 1,0 %, у групі плацебо - 0 %. Під час першого 3-місячного курсу терапії в рамках двох довгострокових досліджень III фази частота виникнення припливів у пацієнок, які отримували уліпристалу ацетат, склала 5,3% і 5,8% відповідно.

- Гіперчутливість до препарату

У 0,4 % пацієнок в дослідженнях III фази повідомлялося про розвиток таких симптомів гіперчутливості, як генералізовані набряки, свербіж, висип, набряк обличчя і кропив'янка.

- Головний біль

У 5,8 % пацієнок відзначався легкий або помірний головний біль.

- Кісти яєчників

У 1,0 % пацієнок відзначалися функціональні кісти яєчників; в більшості випадків вони спонтанно зникали протягом декількох тижнів.

- Маткові кровотечі

Пацієнтки з тяжкою менструальною кровотечею, спричиненою міомою матки, перебувають у групі ризику надмірної кровотечі, при якій може бути потрібне хірургічне втручання. Зареєстровано кілька таких випадків як в ході терапії уліпристалу ацетатом, так і через 2 - 3 місяці після закінчення курсу лікування.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 (14×2) або по 6 (14×6) блістерів у картонній упаковці, у комплекті з інструкцією для медичного застосування та Картою пацієнта, яка вкладена у білий картонний конверт без маркування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Заявник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження заявника.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.