

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### ЕСМІЯ (ESMYA®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* уліпристалу ацетат;

1 таблетка містить 5 мг уліпристалу ацетату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), талькнатрію кроскармелоза магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Статеві гормони та модулятори системи статевих органів.

Код АТС G03X B02.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Уліпристалу ацетат показаний для передопераційної терапії помірних і тяжких симптомів міоми матки у дорослих жінок репродуктивного віку

##### ***Противоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Кровотеча з піхви неясної етіології або з причин, не пов'язаних з лейоміомами матки.
- Рак матки, рак шийки матки, рак яєчників або молочних залоз.

##### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовують внутрішньо по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі; тривалість курсу терапії – до 3 місяців. Допускається одноразове повторення 3-місячного курсу терапії. Повторний курс терапії слід починати якомога раніше, під час другого менструального циклу після закінчення першого курсу терапії.

Лікування завжди слід починати з першого тижня менструального циклу.

Дані щодо безпеки тривалих курсів терапії відсутні; таким чином, тривалість лікування не повинна перевищувати двох курсів по 3 місяці.

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

##### **Особливі популяції**

- Ниркова недостатність

Для пацієнок з легким або помірним ступенем ниркової недостатності корекція дози не потрібна.

Уліпристалу ацетат не рекомендований для застосування пацієнткам з тяжкою нирковою недостатністю при відсутності ретельного контролю їх стану (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

- Печінкова недостатність

Для пацієнок з легким ступенем печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Уліпристалу ацетат не рекомендований для застосування пацієнткам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю за відсутності ретельного контролю їх стану (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

### ***Побічні реакції.***

#### **Огляд профілю безпеки**

Безпека уліпристалу ацетату оцінювалася у 602 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 (80,8 %), класифікована як бажаний результат (див. розділ «Особливості застосування»).

Найбільш частою побічною реакцією була поява припливів. Більшість побічних реакцій були легкого та середнього ступеня тяжкості (93,6 %), не призводили до припинення лікування препаратом (99,5 %) і минали самостійно.

Безпека двох курсів терапії зперервою (тривалість кожного курсу не більше 3 місяців) оцінювалася у 131 жінки з фіброміомами пацієнтки отримували уліпристалу ацетат в дозі 10 мг в рамках дослідження III фази. Отримано профіль безпеки аналогічний показникам на фоні одноразового курсу терапії.

#### **Таблиця побічних реакцій**

Під час досліджень III фази за участю пацієнок з міомою матки, які отримували препарат протягом 3 місяців, були зареєстровані побічні реакції, перераховані нижче. Класифікація представлена відповідно до класів систем органів та частоти. Побічні реакції перераховані в порядку зменшення серйозності.

Частота: дуже часті (□ 1/10), часті (□ 1/100 – <1/10), нечасті (□ 1/1000 – <1/100), рідкі

(□ 1/10000 – <1/1000), дуже рідкі (<1/10000), частота невідома (наявних даних недостатньо для оцінки).

Класи систем органів	Побічні реакції		
	Дуже часті	Часті	Нечасті
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 (носова кровотеча)
З боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі Нудота	Диспепсія Сухість у роті Здуття живота Запор
З боку шкіри і підшкірної клітковини		Акне Гіпергідроз	Алопеція** Сухість шкіри
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у кістках та м'язах	Біль у спині
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Нетримання сечі

З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Аменорея Потовщення ендометрія*	Маткові кровотечі* Припливи* Біль у малому тазі Кісти яєчників* Болючість/напруженість молочних залоз	Метрорагія Розрив кісти яєчника Виділення із піхви Набухання молочних залоз Дискомфорт у молочних залозах
Загальні розлади		Набряки Слабкість	Астенія
Результати досліджень		Підвищення вмісту холестерину в крові	Підвищення вмісту тригліцеридів у крові Збільшення маси тіла

\* Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій»

\*\* Дослівний термін «помірна втрата волосся» замінений на «алопеція».

### Опис окремих побічних реакцій

#### • Потовщення ендометрія

У 10-15 % пацієнок відзначалося потовщення ендометрія (>16 мм за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) в кінці курсу терапії) на фоні застосування уліпристалу ацетату; це явище оборотне після припинення лікування і відновлення менструального циклу.

Оборотні зміни в ендометрії класифікуються як зміни ендометрія, спричинені застосуванням модуляторів прогестеронових рецепторів (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (РАЕС)), і 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

У 9,8 % пацієнок відзначалися припливи; 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 %. В рамках відкритого дослідження III фази частота явища на тлі застосування уліпристалу ацетату становила 4,3%.

#### • Головний біль

У 6,8 % пацієнок відзначався головний біль середньої тяжкості.

#### • Кісти яєчників

У 1,2 % пацієнок відзначалися функціональні кісти яєчників; в більшості випадків вони спонтанно зникали протягом декількох тижнів.

#### • Маткові кровотечі

Пацієнтки з сильною менструальною кровотечею, спричиною міомою матки, перебувають у групі ризику тяжкої кровотечі, при якому може знадобитися хірургічне втручання. Зареєстровано кілька таких випадків як в ході терапії уліпристалу ацетатом, так і через 2-3 місяці після закінчення курсу терапії.

### **Передозування.**

Дані про передозування уліпристалу ацетату обмежені.

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

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

**Вагітність.** Застосування препарату Есмів в період вагітності протипоказано. Дані про застосування уліпристалу ацетату вагітним обмежені.

Тератогенний потенціал препарату не виявлено, однак результатів досліджень на тваринах недостатньо для визначення репродуктивної токсичності препарату.

**Період годування груддю.** Застосування препарату Есмів в період годування груддю протипоказано.

У токсикологічних дослідженнях на тваринах показано, що уліпристалу ацетат виділяється з молоком. Уліпристалу ацетат проникає в грудне молоко. Дія препарату на новонароджених/ дітей молодшого віку не вивчалась. Не можна виключити ризику для новонароджених/ дітей молодшого віку. (Див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### ***Діти.***

Препарат Есміяне показаний до застосування дітям

### ***Особливості застосування.***

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

У зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки застосування препарату більше 3 місяців а також застосування повторних курсів терапії, тривалість терапії не повинна перевищувати 3 місяців.

### **Контрацепція**

Не рекомендується одночасне застосування протизаплідних засобів, що містять 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.

### **Ниркова недостатність**

Передбачається, що ниркова недостатність не чинить вираженого впливу на виведення уліпристалу ацетату. Через відсутність спеціальних досліджень уліпристалу ацетат не рекомендований пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок за відсутності ретельного контролю їх стану (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Печінкова недостатність**

Досвід застосування препарату пацієнткам з печінковою недостатністю відсутній. Передбачається, що при печінковій недостатності порушується процес виведення уліпристалу ацетату, що призводить до збільшення експозиції (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Вважається, що при легкому порушенні функції печінки це явище не має клінічного значення. Не рекомендується призначати уліпристалу ацетат пацієнткам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю за відсутності ретельного контролю їх стану (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **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.

Не рекомендується одночасне застосування уліпристалу ацетату і потужних індукторів ізоферменту СYP3A4, наприклад рифампіцину, рифабутину, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенітоїну, фосфенітоїну, фенобарбіталу, примідону, звіробою продірявленого (*Nuregicum perfoliatum*), 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 не піддається корекції пероральними глюкокортикостероїдами.

### **Зміни ендометрія**

Уліпристалу ацетат чинить специфічну фармакодинамічну дію на ендометрій. Можливе потовщення ендометрія. У разі якщо потовщення ендометрія зберігається протягом більш ніж 3 місяців після припинення курсу терапії і відновлення менструацій, слід провести додаткове обстеження для виключення іншої патології.

При застосуванні уліпристалу ацетату можлива зміна гістологічної структури ендометрія. Ці гістологічні зміни класифікуються як зміни ендометрія, спричинені застосуванням модуляторів прогестеронових рецепторів (РАЕС); їх слід відрізнити від гіперплазії ендометрія (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакологічні властивості»).

Рекомендується проводити не більше двох курсів терапії. Тривалість кожного курсу не повинна перевищувати 3 місяців, оскільки ризик небажаного впливу на ендометрій на тлі більш тривалої терапії невідомий.

#### Особливості кровотеч

Пацієнтку слід поінформувати про те, що лікування уліпристалу ацетатом зазвичай призводить до значного зменшення менструальної крововтрати або розвитку аменореї протягом перших 10 днів лікування. Якщо кровотечі не зменшуються, пацієнтці слід звернутися до лікаря. Як правило, менструальний цикл відновлюється протягом

4 тижнів після закінчення курсу лікування.

#### Фертильність

У більшості жінок, що приймали уліпристалу ацетат в терапевтичних дозах, спостерігалася ановуляція. Однак фертильність при тривалому застосуванні уліпристалу ацетату не вивчалася.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

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

#### ***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»).

- Інгібітори ізоферменту CYP3A4

Після застосування помірного інгібітора 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 разу відповідно;  $AUC_{0-\infty}$  активного метаболіту уліпристалу ацетату збільшувалася у 1,5 разу, при цьому його  $C_{max}$  зменшувалася (в 0,52 разу).

На тлі застосування потужного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу, 7 днів) у здорових жінок-добровольців відзначалося збільшення показників  $C_{max}$  і  $AUC$  уліпристалу ацетату в 2 і 5,9 разу, відповідно. Відзначалося збільшення показників  $AUC$  для активного метаболіту уліпристалу ацетату в 2,4 раз у, при зниженні його  $C_{max}$  (у 0,53-разу).

При одночасному застосуванні уліпристалу ацетату і слабких інгібіторів ізоферменту CYP3A4 корекція дози не потрібна. Одночасне застосування помірних або потужних інгібіторів ізоферменту CYP3A4 з уліпристалу ацетатом не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

- Індуктори ізоферменту CYP3A4

На тлі застосування потужного індуктора CYP3A4 рифампіцину (300 мг 2 рази на добу, 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 разу, що відповідає зменшенню експозиції уліпристалу ацетату приблизно в 10 разів. Одночасне застосування уліпристалу ацетату і потужних індукторів CYP3A4 (наприклад рифабутину, рифампіцину, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенітоїну, фосфенітоїну, фенобарбіталу, примідону, звіробою продірявленого (Nuregicum 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 інгібітору 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 препарати

- Гормональні контрацептиви

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

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

- Субстрати P-глікопротеїну

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

Одночасне застосування уліпристалу ацетату і субстрату P-GP не досліджувалось. У цьому випадку не можна виключити взаємодій. Результати досліджень *in vivo* свідчать про те, що уліпристалу ацетат (таблетка 10 мг, одноразово), який застосовують за 1,5 години до прийому субстрату P-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).

Пацієнтка повинна повідомити лікарю про всі лікарські препарати, які вона приймає, навіть якщо вони відпускаються без рецепта.

#### **Фармакологічні властивості.**

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

#### Ендометрій

Уліпристалу ацетат чинить прямий вплив на ендометрій. При щоденному застосуванні в дозі 5 мг і протягом усього менструального циклу у більшості пацієнок (включаючи пацієнок з міомою) спостерігається припинення менструацій до моменту завершення терапії. Після закінчення лікування відбувається відновлення менструального циклу протягом 4 тижнів.

Прямий вплив на ендометрій у гістологічній класифікації позначається як РАЕС (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes). Як правило, гістологічні зміни представлені неактивним і слабо проліферуючим епітелієм, що супроводжується асиметрією росту строми і епітелію, вираженим кістозним розширенням залоз зі змішаними естрогенними (мітотичними) і прогестагеними (секреторними) впливами на епітелій. Такі зміни спостерігалися приблизно у 60 % пацієнок, що приймали уліпристалу ацетат протягом 3 місяців. Ці зміни є оборотними після припинення терапії. Виявлення таких змін не повинно бути помилково прийнято за гіперплазію.

Приблизно у 5 % пацієнок репродуктивного віку з тяжкими формами менструальних кровотеч потовщення ендометрія становить більше 16 мм. При застосуванні уліпристалу ацетату приблизно у 10-15 % пацієнок товщина ендометрія може бути більше 6 мм. Це потовщення зникає після завершення лікування і відновлення менструацій. Якщо потовщення ендометрія залишається протягом більш ніж 3 місяців після закінчення лікування і відновлення менструацій, слід провести додаткове обстеження, щоб виключити супутню патологію.

#### Лейоміома

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

#### Гіпофіз

Добова доза уліпристалу ацетату 5 мг пригнічує овуляцію у більшості пацієнок, 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 і відповідає такій у групі плацебо.

Уліпристалу ацетат не чинить впливу на концентрації тироксину (ТЗГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ) або пролактину в сироватці крові протягом 3 місяців терапії.

#### Клінічна ефективність і безпека

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 пацієнтки з дуже тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з фіброзними пухлинами матки. Дослідження 1 було подвійним сліпим та плацебо-контрольованим. Для участі в дослідженні відбиралися пацієнтки з ознаками анемії

(Hb <10,2 г/дл), які додатково до основного лікування отримували препарати заліза (Fe<sup>2+</sup>) 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 по PBAC > 100 протягом перших 8 днів після менструації вважається ознакою підвищеної менструальної крововтрати.

У Дослідженні 1 статистично значущі відмінності спостерігалися в показниках зниження обсягу менструальної крововтрати на користь уліпристалу ацетату порівняно з плацебо (див. Таблицю), 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 МРТ.

У Дослідженні 2 зменшення менструальної крововтрати було порівняним в групі пацієнток, які отримували уліпристалу ацетат і лейпрорелін-агоніст гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ). У більшості пацієнток, які отримували уліпристалу ацетат, спостерігалася припинення кровотечі (аменорея) протягом першого тижня терапії.

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

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

Параметри	Дослідження 1			Дослідження 2		
	Плацебо N = 48	Уліпри- сталу ацетат 5 мг/день N = 95	Уліпри- сталу ацетат 10 мг/день N = 94	Лейпро- релін 3,75 мг/мі с N = 93	Уліпри- сталу ацетат 5 мг/день N = 93	Уліпри- сталу ацетат 10 мг/день N = 95
<b><u>Менстру- альна кровотеча</u></b> Медіана PBAC на початку дослідження	376	386	330	297	286	271

Медіана змін на 13-му тижні Пацієнтки з аменореєю на 13-му тижні	□59 3 (6,3 %)	□329 69 (73,4 %) <sup>1</sup>	□326 76 (81,7 %) <sup>2</sup>	□274 74 (80,4 %)	□268 70 (75,3 %)	□268 85 (89,5 %)
Пацієнтки, у яких менструальна кровотеча нормалізувалась (РВАС < 75) на 13-му тижні	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) <sup>1</sup>	86 (92,5 %) <sup>1</sup>	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Медіана змін об'єму міоми від початку досліджень до 13-го тижня а)	+3,0 %	□21,2 % <sup>3</sup>	□12,3 % <sup>4</sup>	□53,5 %	□35,6 %	□42,1 %

а) У Дослідженні 1 зміна загального об'єму міоми порівняно з вихідним значенням оцінювалася за допомогою МРТ. У Дослідженні 2 розміри трьох найбільших міом визначалися за допомогою УЗД. Значення, виділені жирним шрифтом, вказують на значні відмінності при порівнянні уліпристалу ацетату і контролю. Усі відзначені відмінності були на користь уліпристалу ацетату.

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

У рамках дослідження III фази, що включало 131 пацієнтку з фіброміомою, які отримували по 2 курси терапії уліпристалом ацетатом, у дозі 10 мг, тривалістю 3 місяці, в кінці першого курсу терапії аменорея була досягнута у 79,5 % учасниць. На тлі другого курсу терапії отримано порівнянні результати (88,5 % пацієнток). Зменшення об'єму лейоміоми (середні [медіана] показники динаміки – відносно скринінгу), зареєстроване під час першого курсу терапії (□41,9 % [□49,9 %]), зберігалось і під час другого курсу (□43,7 [□63,2 %]). З урахуванням результатів досліджень 1 і 2, передбачається, що ефективність дози 5 мг, яку отримують на тлі першого курсу терапії, зберігатиметься і в ході другого курсу терапії, за аналогією з дозою 10 мг. Незважаючи на обмежену кількість пацієнток, які завершили чотири 3-місячні курси терапії (99 пацієнток), отриманих даних з безпеки достатньо для обґрунтування одного додаткового 3-місячного курсу терапії в передопераційному періоді.

#### 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<sub>0-∞</sub> порівняно з прийомом натщесерце. Такі ж результати отримані 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.

Уліпристалуацетат і його активний N-деметильований метаболіт проникають у грудне молоко; середнє співвідношення AUC<sub>t</sub> для молока/плазми становить 0,74 ± 0,32 для уліпристалуацетату.

#### Біотрансформація/виведення

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

#### Виведення

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, середній кліренс □ близько 100 л/г.

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 препаратів, 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

Серед жінок зі зниженою нирковою або печінковою функцією фармакокінетичні дослідження із застосуванням уліпристалу ацетату не проводилися. Виходячи з того, що метаболізм уліпристалу ацетату опосередкований цитохромом P450, очікується вплив печінкової недостатності на виведення уліпристалу ацетату, що призведе до збільшення його експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### **Основні фізико-хімічні властивості:**

круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору з гравіюванням «E5» з одного боку.

**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.

##### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

##### **Заявник.**

ВАТ «Геден Ріхтер», Угорщина Gedeon Richter Plc Hungary

##### **Місцезнаходження.**

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/H-1103, Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary

**Виробник.**

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина Gedeon Richter Plc Hungary

**Місцезнаходження.**

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/H-1103, Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary