

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Женапристале, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: улипристал.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг улипристала (в виде ацетата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от светло-желтого до серовато-желтого цвета.

На разломе видно ядро от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета, окруженное одним слоем оболочки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Женапристале показан к применению у взрослых женщин для экстренной контрацепции в течение 120 ч (5 дней) после незащищенного полового акта или неудачного применения других средств контрацепции.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

1 таблетку препарата Женапристале следует принять как можно раньше, но не позднее 120 ч (5 дней) после незащищенного полового акта или неудачного применения других средств контрацепции.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальных рекомендаций относительно дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью нет (исследования не проводились). Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Специальных рекомендаций относительно дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью нет (исследования не проводились). Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

Применять улипристал пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется (исследования не проводились).

Пациенты пожилого возраста

Специальных рекомендаций относительно дозы препарата у пациентов пожилого возраста нет (исследования не проводились). Улипристал не предназначен для применения у пациентов в постменопаузе.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлена. Данные отсутствуют. Препарат противопоказан к применению у детей от 0 до 18 лет.

Способ применения

Принимают внутрь. Таблетки препарата Женапристале можно принимать вне зависимости от приема пищи. Если в течение 3 ч после приема препарата произошла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Препарат Женапристале можно принимать в любой день менструального цикла. Перед приемом препарата следует исключить беременность.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к улипристалу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Улипристал предназначен только для эпизодического применения. Он ни в коем случае не должен заменять регулярные методы контрацепции. В любом случае женщинам следует рекомендовать использовать регулярный метод контрацепции.

Улипристал не предназначен для применения во время беременности и не должен приниматься женщинами, у которых подозревается или подтверждена беременность. Однако он не прерывает уже существующую беременность (см. раздел 4.6).

Улипристал предотвращает беременность не во всех случаях.

В случае задержки следующей менструации более чем на 7 дней, при ненормальном характере менструального цикла, при наличии симптомов, указывающих на беременность, или при любых сомнениях, следует провести тест на беременность. Как и при любой беременности, следует учитывать возможность внематочной беременности. Важно знать, что наличие маточного кровотечения не исключает внематочную беременность. Женщинам, забеременевшим после приема улипристала, следует обратиться к врачу (см. раздел 4.6).

Улипристал подавляет или откладывает овуляцию (см. раздел 5.1). Если овуляция уже произошла, препарат больше не эффективен. Время овуляции предсказать невозможно, поэтому таблетку следует принимать как можно скорее после незащищенного полового акта.

Данные об эффективности улипристала при приеме более чем через 120 часов (5 дней) после незащищенного полового акта отсутствуют.

Ограниченные и неубедительные данные свидетельствуют о возможном снижении эффективности улипристала при увеличении массы тела или индекса массы тела (ИМТ) (см. раздел 5.1). Всем женщинам следует как можно скорее после незащищенного полового акта принимать экстренную контрацепцию, независимо от массы тела или ИМТ. После приема таблеток менструация иногда может начаться на несколько дней раньше или позже, чем ожидалось. Приблизительно у 7 % женщин менструация началась более чем на 7 дней раньше, чем ожидалось. У 18,5 % женщин задержка составила более 7 дней, а у 4 % — более 20 дней.

Одновременное применение улипристала и средств экстренной контрацепции, содержащих левоноргестрел, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Контрацепция после приема улипристала

Улипристал — это средство экстренной контрацепции, которое снижает риск беременности после незащищенного полового акта, но не обеспечивает контрацептивную защиту при последующих половых актах. Поэтому после использования средств экстренной контрацепции женщинам следует рекомендовать использовать надежный барьерный метод контрацепции до следующей менструации.

Хотя применение улипристала не является противопоказанием для продолжения использования регулярных гормональных контрацептивов, улипристал может снизить его контрацептивное действие (см. раздел 4.5). Поэтому, если женщина желает начать или продолжить использование гормональных контрацептивов, она может сделать это после применения улипристала, однако ей следует посоветовать использовать надежный барьерный метод контрацепции до следующей менструации.

Особые группы пациентов

Одновременное применение улипристала с индукторами CYP3A4 не рекомендуется из-за возможных взаимодействий (например, с барбитуратами (включая примидон и фенобарбитал), фенитоином, фосфенитоином, карбамазепином, окскарбазепином, растительными лекарственными средствами, содержащими зверобой (*Hypericum perforatum*), рифампицином, рифабутином, гризеофульвином, эфавирензом, невирапином и при длительном применении ритонавира).

Применение у женщин с тяжелой формой астмы, получающих лечение пероральными глюкокортикоидами, не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат Женапристале содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных препаратов на действие улипристала

Улипристал метаболизируется ферментом CYP3A4 *in vitro*.

- Индукторы CYP3A4

Результаты исследований *in vivo* показывают, что введение улипристала с сильным индуктором CYP3A4, таким как рифампицин, значительно снижает C_{max} и AUC улипристала на 90 % и более, а также уменьшает период полувыведения улипристала в 2,2 раза, что соответствует приблизительно 10-кратному снижению экспозиции улипристала. Одновременное применение таблеток улипристала 30 мг, покрытых пленочной оболочкой, с индукторами CYP3A4 (например, барбитуратами (включая примидон и фенобарбитал), фенитоином, фосфенитоином, карбамазепином, окскарбазепином, растительными лекарственными средствами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), рифампицином, рифабутином, гризеофульвином, эфавирензом и невирапином) снижает концентрацию улипристала в плазме крови и может привести к снижению эффективности таблеток улипристала 30 мг, покрытых пленочной оболочкой.

Женщинам, принимавшим препараты, индуцирующие ферменты, в течение последних 4 недель, не рекомендуется принимать таблетки улипристала 30 мг, покрытые пленочной

оболочкой (см. раздел 4.4), и следует рассмотреть негормональные методы экстренной контрацепции (например, внутриматочную спираль с медью).

- Ингибиторы CYP3A4

Результаты исследований *in vivo* показывают, что применение улипристала с мощным и умеренным ингибитором CYP3A4 увеличивало $C_{\max}$ и AUC улипристала максимум в 2 и 5,9 раза соответственно. Влияние ингибиторов CYP3A4 вряд ли окажет какое-либо клиническое воздействие.

Ингибитор CYP3A4 ритонавир также может оказывать индуцирующее действие на CYP3A4 при длительном применении ритонавира. В таких случаях ритонавир может снижать концентрацию улипристала в плазме крови. Поэтому одновременное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4). Индукция фермента ослабевает постепенно, и влияние на концентрацию улипристала в плазме крови может наблюдаться даже в том случае, если женщина прекратила прием индуктора фермента в течение последних 4 недель.

Лекарственные препараты, влияющие на pH желудка

Применение улипристала (таблетка 10 мг) одновременно с ингибитором протонной помпы эзомепразолом (20 мг ежедневно в течение 6 дней) привело к снижению средней $C_{\max}$ примерно на 65 %, задержке $T_{\max}$ (с медианы 0,75 часа до 1,0 часа) и увеличению средней AUC на 13 %. Клиническая значимость этого взаимодействия для однократного применения улипристала в качестве экстренной контрацепции неизвестна.

Потенциальное воздействие улипристала на другие лекарственные препараты

Гормональные контрацептивы

Поскольку улипристал связывается с рецептором прогестерона с высокой аффинностью, он может препятствовать действию лекарственных препаратов, содержащих прогестерон:

- Контрацептивное действие комбинированных гормональных контрацептивов и контрацептивов, содержащих только прогестерон, может быть снижено.
- Одновременное применение улипристала и средств экстренной контрацепции, содержащих левоноргестрел, не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Данные исследований *in vitro* показывают, что улипристал и его активный метаболит не оказывают существенного ингибирующего действия на CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при клинически значимых концентрациях. После однократного приема индукция CYP1A2 и CYP3A4 улипристала или его активным метаболитом маловероятна. Таким образом, применение улипристала вряд ли изменит клиренс лекарственных препаратов, метаболизируемых этими ферментами.

Субстраты Р-гликопротеина (P-gp)

Данные исследований *in vitro* указывают на то, что улипристал может быть ингибитором Р-гликопротеина в клинически значимых концентрациях. Результаты исследований *in vivo* с субстратом Р-гликопротеина фексофенадином оказались неубедительными. Влияние субстратов Р-гликопротеина вряд ли будет иметь какие-либо клинические последствия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Улипристал не предназначен для применения во время беременности и его не следует применять пациентам с подтвержденной или предполагаемой беременностью.

Данные о применении улипристала у беременных отсутствуют или ограничены.

Иногда может наступить беременность после приема улипристала. Несмотря на то, что в ходе исследований на животных тератогенный потенциал не выявлен, данных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно.

Улипристал не прерывает уже имеющуюся беременность.

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. После приема улипристала не рекомендуется грудное вскармливание в течение 1 недели. В этот период рекомендуется сцеживать грудное молоко для стимуляции лактации и затем его уничтожать.

Фертильность

После применения улипристала для экстренной контрацепции фертильность, вероятно, быстро восстанавливается. Женщинам следует рекомендовать использовать надежный барьерный метод контрацепции при последующих половых актах до наступления очередного менструального цикла.

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

Улипристал оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, так как после приема улипристала может наблюдаться легкое или умеренное головокружение (часто), сонливость и нечеткость зрения (редко). Следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами при возникновении этих симптомов (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями были головная боль, тошнота, боль в животе и дисменорея.

Безопасность улипристала была оценена у 4718 женщин в ходе программы клинических исследований.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе III фазы клинических испытаний улипристала с участием 2637 женщин.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

MedDRA	Нежелательные реакции (частота)		
	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Грипп	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, ангионевротический отек
Нарушения метаболизма и питания			
Психические нарушения	Расстройства настроения	Эмоциональное расстройство Беспокойство Бессонница Синдром гиперактивности Изменения либидо	Дезориентация
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение	Сонливость Мигрень	Тремор Нарушение внимания Дисгевзия Синкопе
Нарушения со стороны органа зрения		Зрительное нарушение	Нарушение чувствительности в глазу Повышенная чувствительность глаз Светобоязнь
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Головокружение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Сухость в горле
Нарушения со стороны	Тошнота*	Диарея	

желудочно-кишечного тракта	Боль в животе* Дискомфорт в животе Рвота*	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Поражение кожи Зуд	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия Боль в спине		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Дисменорея Боль в тазу Болезненность груди	Меноррагия Вагинальные выделения Нарушения менструального цикла Метроррагия Вагинит «Приливы» (внезапное, кратковременное чувство сильного жара) Предменструальный синдром	Генитальный зуд Диспареуния Разрыв кисты яичника Вульвовагинальная боль Гипоменорея*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость	Озноб Недомогание Пирексия	Жажда
*Симптом, который также может быть связан с недиагностированной беременностью (или связанными с ней осложнениями).			

Подростки: профиль безопасности, наблюдаемый у женщин младше 18 лет в ходе исследований и пострегистрационного наблюдения, аналогичен профилю безопасности у взрослых в рамках программы III фазы (раздел 4.2).

Постмаркетинговый опыт: побочные реакции, спонтанно зарегистрированные в постмаркетинговом периоде, по своему характеру и частоте были аналогичны профилю безопасности, описанному в ходе III фазы клинических испытаний.

Описание отдельных нежелательных реакций

У большинства женщин (74,6 %) в исследованиях III фазы следующая менструация началась в ожидаемое время или с задержкой ± 7 дней, в то время как у 6,8 % менструация началась более чем на 7 дней раньше, чем ожидалось, а у 18,5 % задержка составила более 7 дней по сравнению с предполагаемым началом менструации. Задержка более чем на 20 дней наблюдалась у 4 % женщин.

Меньшинство (8,7 %) женщин сообщили о межменструальных кровотечениях, продолжавшихся в среднем 2,4 дня. В большинстве случаев (88,2 %) эти кровотечения были описаны как мажущие выделения. Среди женщин, получавших улипристат в исследованиях III фазы, только 0,4 % сообщили об обильных межменструальных кровотечениях.

В исследованиях III фазы 82 женщины участвовали в исследовании более одного раза и, следовательно, получали более одной дозы улипристала (73 женщины участвовали дважды, а 9 — трижды). У этих пациенток не было выявлено различий в безопасности с

точки зрения частоты и тяжести нежелательных явлений, изменения продолжительности или объема менструаций, а также частоты межменструальных кровотечений.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: + 7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: + 996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке улипристала ограничены. Однократные дозы до 200 мг применялись у пациентов без каких-либо проблем по безопасности. Такие высокие дозы хорошо переносились; однако у этих пациентов отмечался укороченный менструальный цикл (маточное кровотечение начиналось на 2–3 суток раньше ожидаемого) и у некоторых пациентов кровотечение было более длительным, но не более обильным (мажущие выделения).

Лечение

Антидот неизвестен. Лечение симптоматическое. Для оказания помощи в случае подозрения на передозировку лекарственных средств необходимо обратиться в службу скорой помощи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гормональные контрацептивы системного действия; средства для экстренной контрацепции.

Код АТХ: G03AD02.

Улипристал – активный при приеме внутрь синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМНР) и действующий путем высокоаффинного связывания с человеческим рецептором прогестерона.

Механизм действия

При использовании для экстренной контрацепции механизм действия заключается в торможении или задержке овуляции путем подавления выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Фармакодинамические эффекты

Улипристал – синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона, активный при приеме внутрь и действующий путем высокоаффинного связывания с человеческим рецептором прогестерона.

Фармакодинамические данные свидетельствуют, что если улипристал принимать непосредственно перед очередной овуляцией (когда уже началось повышение уровня ЛГ), улипристал способен задерживать разрыв фолликула минимум на 5 суток в 78,6 % случаев ($p < 0,005$ при сравнении с левоноргестрелом или плацебо) (см. таблицу).

Торможение овуляции ^{1,§}			
	Плацебо n = 50	Левоноргестрел n = 48	Улипристал n = 34
Применение до подъема уровня ЛГ	n = 16 0,0 %	n = 12 25,0 %	n = 8 100 % $p < 0,005^*$
Применение после подъема уровня ЛГ, но до достижения пика ЛГ	n = 10 10,0 %	n = 14 14,3 % НЗ [‡]	n = 14 78,6 % $p < 0,005^*$
Применение после пика ЛГ	n = 24 2,4 %	n = 22 9,1 % НЗ [‡]	n = 12 8,3 % НЗ [*]

1: Brache и др., Contraception 2013.

§: Определяется как наличие неразорвавшегося фолликула через пять суток после применения в поздней фолликулярной фазе.

*: При сравнении с левоноргестрелом.

НЗ: статистически не значимо.

‡: При сравнении с плацебо.

Улипристал также обладает высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору и у животных *in vivo* проявляет антиглюкокортикоидный эффект. Однако у человека такой эффект не отмечался даже после повторного применения в суточной дозе

10 мг. Препарат обладает минимальной аффинностью к андрогенным рецепторам и нулевой аффинностью к человеческим рецепторам эстрогена и минералокортикоидов.

Результаты двух независимых рандомизированных контролируемых исследований (см. таблицу) показали, что улипристал не уступает по эффективности левоноргестрелу у женщин, применявших экстренную контрацепцию в период от 0 до 72 часов после незащищенного полового акта или неудачного применения других средств контрацепции. После объединения данных двух исследований для мета-анализа риск беременности после приема улипристала оказался значительно ниже, чем после приема левоноргестрела ($p = 0,046$).

Рандомизированное контролируемое исследование	Частота беременности (%) в течение 72 часов после незащищенного полового акта или неудачного применения других средств	Отношение шансов [95 % ДИ] риска беременности,
---	--	--

	контрацепции ²		улипристала в
	Улипристал	Левоноргестрел	сравнении с левоноргестрелом ²
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18–1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35–1,31]
Мета-анализ	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33–0,99]

2: Glasier и др., Lancet 2010.

В ходе двух исследований получены данные по эффективности улипристала, используемого в течение 120 часов после незащищенного полового акта. В открытом клиническом исследовании с участием женщин, представленных для применения экстренной контрацепции и принимавших улипристал в период от 48 до 120 часов после незащищенного полового акта, частота беременности составила 2,1 % (26/1241). Кроме того, во втором сравнительном исследовании приведены дополнительные данные по 100 женщинам, принимавшим улипристал в период от 72 до 120 часов после незащищенного полового акта, у которых беременность не наступила.

Ограниченные и неоднозначные данные клинических исследований предполагают возможную тенденцию к снижению эффективности улипристала при увеличении веса или индекса массы тела (ИМТ). Мета-анализ четырех клинических исследований улипристала, приведенных ниже, исключал женщин, у которых позже имели место незащищенные половые акты.

ИМТ (кг/м ²)	Сниженный вес 0–18,5	Нормальный вес 18,5–25	Избыточный вес 25–30	Ожирение 30–
N всего	128	1866	699	467
N беременностей	0	23	9	12
Частота беременности	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Доверительный интервал	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь однократной дозы 30 мг улипристал быстро абсорбируется, достигая пиковой концентрации в плазме 176 ± 89 нг/мл примерно через 1 час (0,5–2,0 ч) после приема, а $AUC_{0-\infty}$ составляет 556 ± 260 нг·ч/мл.

Прием улипристала вместе с завтраком с высоким содержанием жиров привел к снижению средней C_{max} примерно на 45 %, задержке T_{max} (с медианы 0,75 часа до 3 часов) и увеличению средней $AUC_{0-\infty}$ на 25 % по сравнению с приемом натошак. Аналогичные результаты были получены для активного монометилированного метаболита.

Биотрансформация

Улипристал подвергается интенсивному метаболизму с образованием монометилированных, дидеметилированных и гидроксированных метаболитов.

Монодеметилованный метаболит обладает фармакологической активностью. Данные исследований *in vitro* показывают, что этот процесс преимущественно опосредуется CYP3A4, а в меньшей степени — CYP1A2 и CYP2A6.

Элиминация

Период полувыведения улипристала из плазмы после однократного приема 30 мг оценивается в $32,4 \pm 6,3$ часа, при среднем пероральном клиренсе (CL/F) $76,8 \pm 64,0$ л/ч.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании стандартных исследований фармакологии безопасности, токсичности при многократном введении и генотоксичности. Большинство результатов общих исследований токсичности были связаны с механизмом действия препарата как модулятора рецепторов прогестерона и глюкокортикоидов, при этом антипрогестероновая активность наблюдалась при дозах, аналогичных терапевтическим.

Информация, полученная в результате исследований репродуктивной токсичности, ограничена из-за отсутствия измерения воздействия в этих исследованиях. Улипристал оказывает эмбриолетальное действие на крыс, кроликов (при повторных дозах выше 1 мг/кг) и обезьян. Безопасность для человеческого эмбриона при таких повторных дозах неизвестна. При дозах, достаточно низких для поддержания беременности у животных, тератогенных эффектов не наблюдалось.

Исследования канцерогенности (на крысах и мышах) показали, что улипристал не является канцерогенным.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Повидон K30

Натрия кроскармеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Композиция для оболочки желтого цвета:

Спирт поливиниловый

Титана диоксид (E171)

Макрогол (полиэтиленгликоль) 3350/4000

Тальк (E553b)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 таблетке в контурной ячейковой упаковке, состоящей из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма», Россия

Телефон: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь

ООО «Изварино Фарма», Россия

Телефон: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST» (Лекарственная безопасность), Казахстан

Телефон: +7 777 064 27 02; +7 499 504 15 19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Женапристале доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.