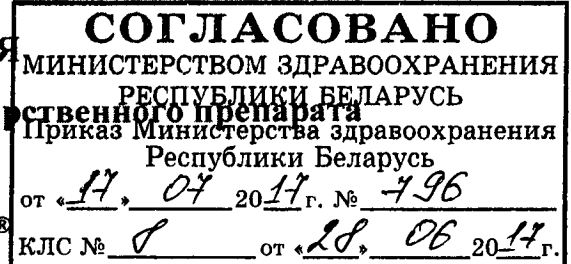


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата



ГИНЕСТРИЛ®

Торговое название препарата: Гинестрил®

Международное непатентованное название: мифепристон (*mifepristone*)

Состав:

Одна таблетка содержит:

активное вещество: мифепристон – 50 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, тальк, кальция стеарат.

Описание: таблетки от светло-желтого цвета до светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком плоскоцилиндрической формы с фаской.

Лекарственная форма: таблетки

Фармакотерапевтическая группа: Другие половые гормоны и модуляторы половой системы. Модуляторы рецепторов прогестерона. Мифепристон.

Код АТХ [G03XB01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мифепристон - синтетическое стероидное антипрогестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с глюкокортикостероидами (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами).

Мифепристон связывается с глюкокортикоидным рецептором. У животных в дозах от 10 до 25 мг/кг препарат ингибирует действие дексаметазона. У человека антиглюкокортикоидное действие проявляется при дозе, равной или превышающей 4,5 мг/кг, посредством компенсаторного повышения АКТГ и кортизола. Биоактивность глюкокортикоидов может быть подавлена в течение нескольких дней после однократного введения 200 мг мифепристона с целью прерывания беременности. Клиническое значение этого неясно,



8418 - -2017

однако у восприимчивых женщин могут усилиться рвота и тошнота. Мифепристон оказывает слабое антиандрогенное действие, которое проявляется у животных только при длительном введении препарата в очень высоких дозах.

Высокая способность мифепристона к связыванию с рецепторами глюкокортикоидов по сравнению с рецепторами прогестерона сопряжена с риском острой надпочечниковой недостаточности на фоне применения мифепристона.

Использование мифепристона для медикаментозной терапии лейомиомы матки способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, объема менструальной кровопотери, уменьшению размеров узлов.

При применении мифепристона в дозе 50 мг/сут с целью терапии лейомиомы матки возможно развитие гиперплазии эндометрия, при этом частота возникновения гиперплазии варьирует в широком диапазоне и в ряде исследований отмечается практически у половины испытуемых, применявших мифепристон. Изменения эндометрия, как правило, являются доброкачественными и носят обратимый характер.

У большей части пациенток через 1 месяц приема препарата отмечается развитие аменореи, которая носит обратимый характер.

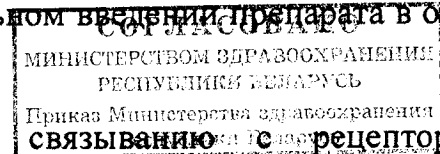
Фармакокинетика

Изучение фармакокинетики лекарственного препарата Гинестрил® не проводилось. Информация о фармакокинетике является литературными данными.

При исследовании однократной дозы мифепристона 50 мг у 12 здоровых небеременных китайок на 7 день менструального цикла T_{max} составило 1-2 часа. Концентрация в плазме описывалась двухкамерной моделью. Средний общий плазменный клиренс 3,0 л/ч.

Абсолютная биодоступность составляет 69%. В плазме мифепристон на 98% связывается с белками: альбумином и кислым альфа1-гликопротеином.

После фазы распределения выведение сначала происходит медленно,



концентрация уменьшается в 2 раза между 12-72 часами, затем более быстро. Период полувыведения составляет 18 часов.

Данные о влиянии пищи на фармакокинетические параметры мифепристона при приеме внутрь в дозе 50 мг отсутствуют.

Показания к применению

Неoadъювантная (предоперационная) или адъювантная терапия после органосохраняющего лечения лейомиомы матки размером до 12 недель, при интерстициальном или субсерозном расположении узлов и размере наибольшего узла не более 6 см.

Продолжительность применения 3 месяца.

Способ применения и дозы

Внутрь, 50 мг (1 таблетка) один раз в сутки.

Курс лечения - 3 месяца, начиная с 1-5 дня менструального цикла.

Побочное действие

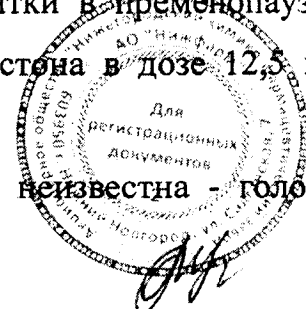
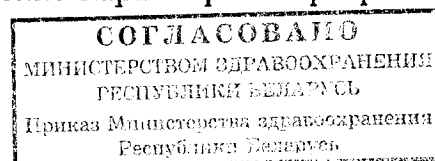
Классификация частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - аллергические реакции (зуд, крапивница).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна - дискомфорт и боль внизу живота, тошнота, рвота, диарея.

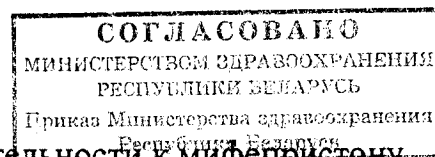
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - простая гиперплазия эндометрия (обратимая после отмены препарата), аменорея; частота неизвестна - нарушения менструального цикла, олигоменорея, метроррагия. В литературе имеются сведения о случае развития гиперплазии с дисплазией эндометрия легкой степени у пациентки в перименопаузе (в возрасте старше 46 лет) при применении мифепристона в дозе 12,5 мг в течение 6 месяцев.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна - головная



боль, головокружение, бессонница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна -
нейровегетативные нарушения, гипертермия, слабость; очень часто -
приливы жара (у 15-20%).



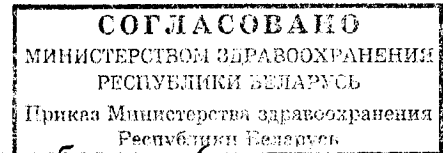
Противопоказания

- Наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону
- Лейомиома матки, превышающая в размерах 12 недель беременности (объемом до 125-210 см³)
- Наличие миоматозных узлов размером 6 см и более
- Субмукозная локализация узла, признаки центрипетального роста узла (30% и более объема узла расположено в полости матки)
- Возраст старше 45 лет
- Быстрый рост миомы (увеличение размеров на 4 недели и более за 1 год)
- Тяжелая анемия (гемоглобин менее 90 г/л)
- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Алкоголизм, наркомания, психические заболевания
- Нарушения гемостаза (в том числе предшествующее лечение антикоагулянтами)
- Пациентки, перенесшие за последние 5 лет эмболизацию маточных артерий или фокусированную ультразвуковую абляцию миомы матки
- Признаки СПКЯ (синдром поликистозных яичников)
- Индекс массы тела (ИМТ) более 35
- Патология эндометрия, включая хронический эндометрит
- Опухоли яичников и/или гиперплазия эндометрия
- Беременность, период лактации
- Надпочечниковая недостаточность
- Длительная глюкокортикостероидная терапия
- Острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность
- Порфирия
- Тяжелая экстрагенитальная патология



Передозировка

Симптомы: прием мифепристона в дозах до 2 г не вызывает нежелательных реакций. В случаях передозировки препарата может наблюдаться надпочечниковая недостаточность. Лечение симптоматическое. При подозрении на развитие острой надпочечниковой недостаточности рекомендуется назначение дексаметазона (1 мг дексаметазона противодействует 400 мг мифепристона).

**Меры предосторожности**

Наличие миоматозных узлов размером ~~более 6 см~~ является противопоказанием для применения препарата.

Препарат не предназначен для применения у женщин старше 45 лет и в постменопаузе.

Гинестрил не рекомендуется применять у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 2-3), пролеченных менее чем за 6 мес до начала применения препарата.

Лечение препаратом Гинестрил может быть начато не ранее, чем через 6 мес после применения препаратов из группы аналогов гонадотропин-рилизинг гормона или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, улипристала.

У пациенток, принимающих антикоагулянты по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей, требуется тщательная оценка соотношения польза-риск для принятия решения о назначении препарата Гинестрил.

У пациентов, получающих высокие дозы мифепристона (более 2 г), может развиваться недостаточность надпочечников. Поскольку концентрация кортизола в сыворотке остается повышенной и может даже увеличиться во время лечения мифепристомом, концентрация кортизола в сыворотке не дает точной оценки выраженности недостаточности надпочечников. Следует проводить наблюдать пациентов на предмет выявления признаков и симптомов надпочечниковой недостаточности, включая слабость, тошноту, повышенную усталость, гипотонию, гипогликемию. При подозрении на



развитие недостаточности надпочечников необходимо немедленно прекратить применение препарата и начать введение глюкокортикоидов. Для преодоления блокады глюкокортикоидных рецепторов, вызываемой мифепристоном, может потребоваться введение высоких доз глюкокортикоидов.

С осторожностью применяют при хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности.

Пациенткам с искусственными клапанами сердца или инфекционным эндокардитом при применении Гинестрила® следует проводить профилактическое лечение антибиотиками.

В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный ультразвуковой мониторинг для своевременного выявления признаков гиперплазии эндометрия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Гинестрил® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение у детей

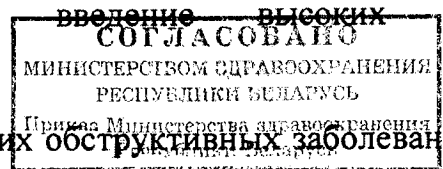
Препарат противопоказан к применению в детском возрасте (до 18 лет).

Влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами

Отсутствуют данные о том, что препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако при применении мифепристона возможно развитие головокружения. В случае развития данного побочного эффекта следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

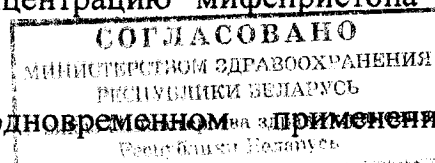
Учитывая, что в метаболизме мифепристона принимает участие изофермент CYP3A4, не исключено, что при одновременном применении ингибиторы данного изофермента (кетоназол, итраконазол, эритромицин,



8418 - -2017

грейпфрутовый сок) могут повышать, а индукторы (рифампицин, дексаметазон, препараты зверобоя продырявленного, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) – снижать концентрацию мифепристона в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при **одновременном применении** мифепристона с препаратами, являющимися субстратами CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон (в т. ч. с лекарственными средствами для общей анестезии), в виду возможного повышения концентрации данных препаратов в плазме крови.



При одновременном применении мифепристона и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), возможно повышение концентрации последних в плазме крови; при необходимости одновременного применения следует применять НПВП в наименьшей рекомендуемой дозе.

Мифепристон может снижать эффективность длительно принимаемых глюкокортикостероидных средств (ГКС), включая ингаляционных ГКС у больных с бронхиальной астмой, что может потребовать коррекции их дозы.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

По 10 таблеток по 50 мг в контурной ячейковой упаковке. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.



Производитель:

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4

тел./факс: (48439)6-47-41

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Предприятие-заказчик/владелец регистрационного удостоверения:

АО «НИЖФАРМ», Россия

603950, г. Нижний Новгород,

ГСП-459, ул. Салганская, 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

