

1. IME ZDRAVILA

Mifegyne 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg mifepristona.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rumene, okrogle, obojestransko izbočene tablete s premerom 11 mm in vgravirano oznako »167-B« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

Antiprogesteron mifepriston in analog prostaglandina se lahko za prekinitev nosečnosti predpišeta in uporabita samo skladno z državnimi zakoni in uredbami.

4.1 Terapevtske indikacije**1- Prekinitev znotrajmaternične nosečnosti z zdravili.**

Z zaporedno uporabo analoga prostaglandina do 63. dne amenoreje (glejte poglavje 4.2).

2- Mehčanje in dilatacija materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju.**3- Priprava na uporabo analogov prostaglandina pri prekinitvi nosečnosti zaradi zdravstvenih razlogov (*po prvem trimesečju*).****4- Sprožitev poroda v primeru smrti ploda v maternici.**

Pri bolnicah, pri katerih ni mogoče uporabiti prostaglandina ali oksitocina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe**Odmerjanje****1- Prekinitev znotrajmaternične nosečnosti z zdravili**

Način uporabe:

- Do 49. dne amenoreje:

Mifepriston se jemlje peroralno v enem odmerku 600 mg (tj. 3 tablete po 200 mg), čemur 36 do 48 ur pozneje sledi odmerek analoga prostaglandina: 400 µg mizoprostola peroralno ali 1 mg gemeprosta vaginalno.

Alternativno se lahko uporabi tudi 200 mg mifepristona (tj. 1 tableta po 200 mg) v enkratnem odmerku, čemur 36 do 48 ur pozneje sledi odmerek analoga prostaglandina 1 mg gemeprosta vaginalno (glejte poglavje 5.1. Farmakokinetične lastnosti).

Pri sočasnem zdravljenju z induktorji CYP3A4 je potrebna prilagoditev odmerka na večji odmerek (600 mg) (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

- Od 50.–63. dne amenoreje:

Mifepriston se jemlje peroralno v enem odmerku 600 mg (tj. 3 tablete po 200 mg), čemur 36 do 48 ur pozneje sledi odmerek analoga prostaglandina: 1 mg gemeprosta vaginalno.

Namesto tega je mogoče vzeti 200 mg mifepristona (tj. 1 tableta po 200 mg) peroralno v enem odmerku, čemur 36 do 48 ur pozneje sledi odmerek analoga prostaglandina gemeprosta 1 mg vaginalno (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Pri sočasnem zdravljenju z induktorji CYP3A4 je potrebna prilagoditev odmerka na večji odmerek (600 mg) (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Informacije o odmerjanju mizoprostola ali gemeprosta najdete med ustreznimi informacijami o zdravilu.

2- Mehčanje in dilatacija materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju

Mifepriston se jemlje peroralno v enem odmerku 200 mg (1 tableta), čemur 36 do 48 ur pozneje (vendar ne kasneje) sledi kirurška prekinitiv nosečnosti.

3- Priprava na uporabo analogov prostaglandina pri prekinitvi nosečnosti zaradi zdravstvenih razlogov

Mifepriston se jemlje peroralno v enem odmerku 600 mg (tj. 3 tablete po 200 mg), 36 do 48 ur pred načrtovanim odmerkom prostaglandina, katerega število ponovitev je skladno z indikacijami.

4- Sprožitev poroda v primeru smrti ploda v maternici

Mifepriston se jemlje peroralno v enem dnevnem odmerku 600 mg (npr. 3 tablete po 200 mg), dva dni zapored.

Če se porod ni začel v 72 urah po prvem odmerku mifepristona, ga je treba sprožiti na običajen način.

Bruhanje v 45 minutah po zaužitju lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti mifepristona: v tem primeru priporočamo peroralno zaužitje novega odmerka mifepristona 600 mg (npr. 3 tablete po 200 mg).

Pediatrična populacija

O uporabi mifepristona pri mladostnikih so na voljo omejeni podatki.

Način uporabe

Tablete mifepristona so namenjene samo peroralni uporabi in jih ni dovoljeno jemati po nobeni drugi poti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila NIKOLI NI DOVOLJENO predpisati v naslednjih okoliščinah.

V PRIMERU VSEH INDIKACIJ:

- kronična odpoved nadledvičnih žlez,
- preobčutljivosti na mifepriston ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda astma, ki ni nadzorovana z zdravljenjem,
- dedna porfirija.

Pri indikaciji: prekinitve nosečnosti z zdravili:

- nosečnost, ki ni bila potrjena z ultrazvokom ali biološkimi testi,
- nosečnost po 63. dnevu amenoreje,
- sum na zunajmaternično nosečnost,
- kontraindikacije na izbrani analog prostaglandina.

Pri indikaciji: mehčanje in dilatacija materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti:

- nosečnost, ki ni bila potrjena z ultrazvokom ali biološkim testom,
- nosečnost po 84. dnevu amenoreje in pozneje,
- sum na zunajmaternično nosečnost.

Pri indikaciji: priprava na uporabo analogov prostaglandina pri prekinitvi nosečnosti zaradi zdravstvenih razlogov (po prvem trimesečju):

- kontraindikacije na izbrani analog prostaglandina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Zaradi abortivnih lastnosti mifepristona nikoli ne smejo uporabljati nosečnice, ki želijo donositi. Trajanje nosečnosti je treba določiti na podlagi izpraševanja in kliničnega pregleda bolnice. Priporočen je ultrazvok maternice.

V povezavi z mifepristonom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih vključno s toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hudih kožnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje z mifepristonom nemudoma prekiniti. Ponovna uvedba zdravljenja z mifepristonom ni priporočljiva.

Farmakokinetiko, varnost in prenašanje 200 mg mifepristona so raziskovali pri ženskah z zmerno jetrno okvaro v primerjavi z zdravimi udeleženkami z normalnim delovanjem jeter. Statistične analize celokupnega AUC_{∞} in C_{max} za mifepriston, N-demetiliran presnovek, hidroksiliran presnovek in di-demetiliran presnovek so pokazale zmanjšanje celotnega vrha in izpostavljenosti pri bolnicah z zmerno okvaro jeter v primerjavi z zdravimi udeleženkami. To zmanjšanje izpostavljenosti je lahko posledica zmanjšanja absorpcije in/ali vezave na beljakovine. Vendar možnih posledic zmerne okvare jeter na nevezano frakcijo ni bilo mogoče določiti. Če povzamemo, klinične posledice uporabe 200 mg mifepristone pri bolnicah z zmerno okvaro jeter niso znane.

Zaradi pomanjkanja specifičnih študij mifepriston ni priporočljiv za uporabo pri bolnicah:

- ki so podhranjene,
- z odpovedjo jeter,
- z odpovedjo ledvic.

1- Prekinitev znotrajmaternične nosečnosti z zdravili

Pri tem načinu prekinitve nosečnosti mora bolnica aktivno sodelovati in biti obveščena o zahtevah tega načina prekinitve:

- zdravljenje je treba kombinirati z analogom prostaglandina, ki se daje ob drugem obisku 36–48 ur po uporabi tega zdravila,
- bolnica mora opraviti kontrolni (tretji) pregled v 14 do 21 dneh po uporabi mifepristona, s čimer se preveri, ali je plod povsem izločen,
- o morebitnih neuspehih pri tem načinu, ki lahko povzročijo prekinitev nosečnosti na drugačen način.

Če se je nosečnost pojavila kljub vstavljenemu znotrajmaterničnemu vložku, ga je treba pred uporabo mifepristona odstraniti.

- Tveganja, povezana s tem načinom prekinitve

- Neuspeh

Zaradi nezanesljivega tveganja za neuspeh, ki se pojavi pri 1,3 do 7,5 % primerov, je kontrolni pregled obvezen, saj se med njim preveri, ali je plod povsem izločen.

V redkih primerih, ko plod ni povsem izločen, je lahko potreben kirurški pregled.

Učinkovitost metode se zmanjša z rodnostjo in posledično z naraščajočo starostjo ženske.

- Krvavitve

Bolnica mora biti obveščena, da se lahko pojavi daljša vaginalna krvavitev (povprečno 12 dni ali več po jemanju mifepristona), ki je lahko močna. Krvavitev se pojavi v skoraj vseh primerih in nikakor ni dokaz, da je plod povsem izločen.

Krvavitve se lahko pojavijo kmalu po jemanju mizoprostola in včasih pozneje:

- v 60 % se plod izloči v štirih urah po jemanju mizoprostola.
- V preostalih 40 % primerov se plod izloči v 24 do 72 urah po jemanju mizoprostola.

Plod se redko izloči pred jemanjem analoga prostaglandina (približno 3 % primerov). To ne izključuje kontrolnega pregleda, s katerim se preveri, ali je plod povsem izločen in maternica izpraznjena.

Bolnica mora biti obveščena, da ne sme potovati daleč od ustanove, kjer ji je bilo zdravilo predpisano, dokler ni ugotovljena popolna izločitev plodu. Prejela bo natančna navodila, na koga naj se obrne ali kam naj gre, če se pojavijo težave, predvsem v primeru zelo močne vaginalne krvavitve. Gre za krvavitve, ki trajajo dlje kot 12 dni in/ali so močnejše od običajnih menstrualnih krvavitve.

Kontrolni pregled mora biti opravljen v 14 do 21 dneh po uporabi mifepristona, da se na ustrezen način (klinična preiskava skupaj z merjenjem hormona beta HCG ali ultrazvočnim pregledom) preveri, ali je bil plod povsem izločen in ali se je vaginalna krvavitev povsem zaustavila. Če krvavitev (tudi blažja) po kontrolnem pregledu ne preneha, je treba po nekaj dneh preveriti, ali je že prenehala. Če obstaja sum na nadaljevanje nosečnosti, bo morda potreben dodaten pregled z ultrazvokom.

Krvavitev, ki ne preneha, je lahko na tej točki znak nepopolnega splava ali nediagnosticirane ektopične nosečnosti, zato je treba premisliti o ustreznem zdravljenju.

Ker se v 0 do 1,4 % primerov prekinitve nosečnosti z zdravili pojavi močna krvavitev, ki zahteva hemostatsko abrazijo, je posebno pozornost treba nameniti bolnicam s hemostatskimi motnjami s hemoragično diatezo ali anemijo. Odločitev za prekinitve nosečnosti z zdravili ali kirurško prekinitve nosečnosti je treba sprejeti skupaj z zdravniki specialisti glede na vrsto hemostatske motnje in stopnjo anemije.

Če je po kontrolnem pregledu diagnosticirano nadaljevanje nosečnosti, se nosečnici predlaga drugačen način prekinitve nosečnosti.

- Okužbe

Poročali so o resnih primerih (vključno s smrtnimi primeri) toksičnega šoka in septičnega šoka po okužbi z atipičnimi patogeni (*Clostridium sordellii* ali *Escherichia coli*) po prekinitvi nosečnosti z zdravili z uporabo 200 mg mifepristona, ki mu je sledila neodobrena vaginalna ali bukalna uporaba tablet mizoprostola.

Klinično osebje se mora zavedati tega zapleta, ki je lahko smrtno nevaren.

2- Mehčanje in dilatacija materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti

Za polno učinkovitost zdravljenja mora zdravilu Mifegyne po 36 do 48 urah, vendar ne pozneje, slediti kirurška prekinitve nosečnosti.

- Tveganja, povezana s tem načinom prekinitve nosečnosti

- Krvavitve

Bolnica mora biti obveščena o tveganju za vaginalno krvavitev, ki je lahko močna, po uporabi zdravila Mifegyne. Obveščena mora biti tudi o tveganju za splav pred operacijo (čeprav je to zelo majhno). Obveščena mora biti tudi o tem, na koga se mora obrniti za potrditev, ali se je plod povsem izločil, ali v kakršnem koli nujnem primeru.

Ker se pri približno 1 % bolnic pojavi močna krvavitev, ki zahteva abrazijo, je treba posebno pozornost nameniti bolnicam s hemostatskimi motnjami, hemoragično diatezo ali hudo obliko anemije.

- Druga tveganja

Druga tveganja so povezana s kirurškim posegom.

Previdnostni ukrepi

1- V vseh primerih

V primeru suma na akutno odpoved nadledvičnih žlez se priporoča uporaba deksametazona. 1 mg deksametazona antagonizira delovanju enega 400 mg odmerka mifepristona. Zaradi antiglukokortikoidnega delovanja mifepristona se lahko učinkovitost dolgotrajnega zdravljenja s kortikosteroidi, ki vključuje vdihavanje kortikosteroidov pri astmatičnih bolnicah, zmanjša v obdobju od 3 do 4 dni po odmerku zdravila Mifegyne. Zdravljenje je treba prilagoditi.

Aloimunizacija Rh

Pred medicinsko prekinitvijo nosečnosti je treba določiti faktor Rhesus (Rh) bolnice in s tem preprečiti aloimunizacijo Rh ter sprejeti druge splošne ukrepe, ki so običajni za kakršno koli prekinitve nosečnosti.

Začetek kontracepcije po prekinitvi nosečnosti z zdravili

Med kliničnim preizkušanjem so se nosečnosti pojavile med izločanjem ploda in ponovnim pojavom menstruacije. Ko je torej prekinitve nosečnosti, izvedena z medicinskim postopkom, zdravstveno potrjena, je priporočljiva takojšnja uvedba kontracepcije.

Drugo

Upoštevati je treba tudi previdnostne ukrepe, povezane z analogi prostaglandina.

2- Prekinitev znotrajmaternične nosečnosti z zdravili

Zabeležili so redke, vendar resne kardiovaskularne zaplete (miokardni infarkt in/ali krč koronarnih arterij ter huda hipotenzija) po vaginalni ali intramuskularni uporabi visokega odmerka analoga prostaglandina. Tudi mizoprostol po peroralni uporabi lahko prispeva k povišanemu tveganju za akutne kardiovaskularne zaplete. Zaradi tega je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnic z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni (npr. starostjo nad 35 let in kroničnim kajenjem, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo) ali že potrjenimi kardiovaskularnimi boleznimi.

3- Za zaporedno uporabo zdravila Mifegyne in prostaglandina ne glede na indikacije

Previdnostne ukrepe, povezane z uporabo prostaglandina, je treba upoštevati, kjer je to potrebno.

Način uporabe prostaglandina

Med uporabo in še tri ure po uporabi je potrebno bolnice spremljati v zdravstveni ustanovi, da ne bi zamudili možnih akutnih učinkov zaradi uporabe prostaglandina. Zdravstvena ustanova mora biti opremljena s primernimi zdravstvenimi objekti.

Ob odpustu iz zdravstvene ustanove morate vsem bolnicam zagotoviti potrebna zdravila, jih v celoti seznaniti z možnimi znaki in simptomi, ki se lahko pojavijo in jim omogočiti dostop do zdravniške ustanove po telefonu ali lokalni dostop.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**Farmakodinamična interakcija**

Do zmanjšanja učinkovitosti metode lahko teoretično pride zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs), vključno z aspirinom (acetilsalicilno kislino). Nekateri dokazi kažejo, da sočasno jemanje NSAID na dan dajanja prostaglandinov, ne vpliva negativno na učinke mifepristona ali prostaglandina na zorenje materničnega vratu ali kontraktilnost maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.

Farmakokinetične interakcije**Vpliv drugih zdravil na mifepriston**

Sočasna uporaba mifepristona z zaviralcem CYP3A4 itrakonazolom je povečala AUC mifepristona za 2,6-krat, izpostavljenost njegovim presnovkom 22-hidroksi mifepristonu pa za 5,1-krat in N-demetil mifepristonu za 1,5-krat. C_{max} se je povečala za 1,5-krat za mifepriston in 1,8-krat za 22-hidroksi mifepriston ter zmanjšala na 0,7-krat za N-demetil mifepriston. Če se mifepriston daje sočasno z močnim zaviralcem CYP3A4, je pričakovana povečana izpostavljenost (C_{max} se poveča za 1,5-krat). Vendar to najverjetneje ni klinično pomembno. Pri sočasni uporabi mifepristona in zaviralca CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, eritromicina ali soka grenivke) odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri sočasni uporabi mifepristona in induktorja CYP3A4 rifampicina se je izkazalo, da se AUC mifepristona zmanjša za 6,3-krat, njegovega presnovka 22-hidroksi mifepristona za 20-krat in

njegovega presnovka N-demetil mifepristona za 5,9-krat. Zato se lahko pričakuje zmanjšano učinkovitost, če se mifepriston daje sočasno z induktorjem CYP3A4 (npr. rifampicinom, deksametazonom, šentjanževko in nekaterimi antikonvulzivi, kot so fenitoin, fenobarbital, karbamazepin). Če je potrebna medicinska prekinitev razvijajoče se intrauterine nosečnosti pri bolnici, ki se zdravi z močnim ali zmernim induktorjem CYP3A4, svetujemo, da vzame enkratni peroralni odmerek 600 mg (tj. 3 tablete po 200 mg), čemur 36 do 48 ur pozneje sledi uporaba analoga prostaglandina (400 mg mizoprostola peroralno ali 1 mg gemeprosta vaginalno).

Vpliv mifepristona na druga zdravila

In vitro in *in vivo* podatki kažejo, da je mifepriston zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba mifepristona skupaj z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, zviša serumsko raven teh zdravil. Zaradi počasnega izločanja mifepristona iz telesa lahko tovrstna medsebojna delovanja opazujemo dlje časa po njegov uporabi. Zato je pri odmerjanju mifepristona z zdravili, ki so substrati encima CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko okno, vključno z nekaterimi učinkovinami, uporabljenimi med splošno anestezijo, potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri živalih (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti) abortivni učinek mifepristona izključuje ustrezno ocenjevanje katerih koli teratogenih učinkov te molekule.

Pri odmerkih, nižjih od abortivnih, so opazili malformacije pri kuncih, vendar ne pri podganah, miših ali opicah.

V klinični praksi so zabeležili redke primere malformacij spodnjih okončin (rast v napačno smer, ekvinovarus stopala) pri uporabi mifepristona samega ali skupaj s prostaglandinom. Eden od možnih mehanizmov je lahko sindrom amnijskih trakov. Vendar je podatkov premalo, da bi lahko določili, ali je molekula teratogena za človeka.

Posledično:

- Ženske morajo biti obveščene, da je kontrolni pregled nujen zaradi tveganja za neuspeh pri prekinitvi nosečnosti z zdravili in zaradi tveganja za plod (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- Če je pri tem načinu prekinitve nosečnosti pri kontrolnem pregledu ugotovljen neuspeh (nadaljevanje nosečnosti) in če se bolnica še vedno strinja, se nosečnost prekine na drugačen način.
- Če bolnica želi nadaljevati z nosečnostjo, se mora nosečnost v specializiranem centru podrobno spremljati z ultrazvokom, pri čemer se posebna pozornost posveča udom.

Dojenje

Mifepriston se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zato se je uporabi mifepristona med dojenjem treba izogniti.

Plodnost

Mifepriston ne vpliva na plodnost. Ženska lahko znova zanosi takoj po prekinitvi nosečnosti. Zato je pomembno, da bolnico obvestite, naj nemudoma po potrditvi prekinitve nosečnosti znova začne uporabljati kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatki o učinku na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso znani. Omotica se lahko pojavi kot stranski učinek v povezavi s postopkom splava. Med vožnjo ali upravljanjem strojev upoštevajte ta možen stranski učinek.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti:

- okužba po splavu. Okužbe, na katere je obstajal ali je bil potrjen sum (endometritis, medenična vnetna bolezen), so zabeležili pri manj kot 5 % žensk.

Zelo redki:

- po splavu, sproženem z zdravili, in sicer z neodobreno vaginalno ali bukalno uporabo tablet mizoprostola, ki so namenjene za peroralno uporabo, so bili zabeleženi zelo redki primeri resnega ali smrtnega toksičnega in septičnega šoka (zaradi povzročiteljev, kot sta *Clostridium sordellii* in *Escherichia coli*), ki se je pojavil skupaj s zvišano telesno temperaturo ali drugimi očitnimi simptomi okužbe ali brez njih. Klinično osebje se mora zavedati tega zapleta, ki je lahko smrtno nevaren (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni živčevja

Redki:

- glavobol.

Žilne bolezni

Občasni:

- hipotenzija (0,25 %).

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

- slabost, bruhanje, diareja (bolnice so pogosto poročale o tovrstnih prebavnih motnjah, povezanih z uporabo prostaglandina).

Pogosti:

- krči, šibki ali srednje močni.

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

- preobčutljivost: občasni kožni izpuščaji (0,2 %).

Redki:

- poročali so tudi o osamljenih primeri koprivnice, eritrodermije, nodoznega eritema in toksične epidermalne nekrolize.

Zelo redki:

- angioedem.

Neznana:

- akutna generalizirana eksantemska pustuloza.

Motnje reprodukcije in dojk*Zelo pogosti:*

- zelo pogosto poročajo o kontrakcijah maternice ali krčih (10–45 %) v urah po odmerku prostaglandina.

Pogosti:

- v približno 5 % primerov se pojavi močna krvavitev, ki lahko zahteva hemostatsko abrazijo v največ 1,4 % primerov.

Redki:

- med prekinitvijo nosečnosti v drugem trimesečju ali pri sprožitvi poroda zaradi smrti ploda v maternici v tretjem trimesečju so občasno poročali o raztrganini maternice po jemanju prostaglandina. To so poročale predvsem ženske, ki so rodile več kot enkrat ali ki so imele carski rez.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*Redki:*

- slabo počutje, vagalni simptomi (vročinski vali, omotica, mraženje), zvišana telesna temperatura.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zabeležili niso nobenega primera prevelikega odmerjanja.

V primeru nenamernega prevelikega zaužitja se lahko pojavijo znaki odpovedi nadledvičnih žlez. Znaki akutne zastrupitve lahko zahtevajo zdravljenje zdravnika specialista, vključno z uporabo deksametazona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: DRUGI SPOLNI HORMONI IN ZDRAVILA ZA URAVNAVANJE DELOVANJA SPOLOVIL/ANTIGESTAGENI

Oznaka ATC: GO3 X B01.

Mifepriston je sintetični steroid z antiprogesteronskim delovanjem, ki je posledica tekmovanja z progesteronom za progesteronske receptorje.

V odmerkih od 3 do 10 mg/kg, zaužitih peroralno, zavira delovanje endogenega in eksogenega progesterona pri različnih živalskih vrstah (podgana, miš, kunec in opica). Delovanje se kaže kot prekinitvev brejosti pri glodavcih.

Mifepriston v odmerkih 1 mg/kg ali več zavira učinke progesterona na endometrij in miometrij pri ženskah. Med nosečnostjo okrepi občutljivost miometrija na prostaglandin, ki deluje tako da sproži popadke. V prvem trimesečju predhodno zdravljenje z mifepristonom omogoča dilatacijo in odprtje materničnega vratu. Čeprav klinični podatki kažejo, da mifepriston olajša dilatacijo materničnega vratu, pa niso na voljo podatki, ki bi kazali, da je posledica tega nižja pojavnost zgodnjih ali poznih zapletov pri procesu dilatacije.

V primeru zgodnje prekinitve nosečnosti kombinacija analoga prostaglandina, uporabljenega zaporedno po mifepristonu (v predpisanem režimu zdravljenja), povzroči izboljšanje uspeha v približno 95 % primerov in pospeši izločanje zarodka.

V kliničnih preskušanjih se rezultati nekoliko razlikujejo glede na uporabljeni prostaglandin in čas uporabe.

Uspeh je pri kombinaciji 600 mg mifepristona s 400 µg mizoprostola peroralno do 49. dne amenoreje približno 95 %, pri vaginalni uporabi gemeprosta pa dosega 98 % do 49. dne amenoreje in 95 % do 63. dne amenoreje.

Stopnja neuspeha se razlikuje glede na klinična preskušanja in vrsto uporabljenega prostaglandina. Do neuspeha pride v 1,3 do 7,5 % primerov uporabe zdravila Mifegyne, ki ji je sledil odmerek analoga prostaglandina, in sicer je:

- 0 do 1,5 % nadaljevanj nosečnosti;
- 1,3 do 4,6 % delnih splavov z nepopolnim izločanjem;
- 0 do 1,4 % hemostatskih abrazij.

Pri nosečnostih do 49. dne amenoreje primerjalne študije med odmerkoma 200 mg in 600 mg mifepristona v kombinaciji s 400 µg mizoprostola peroralno niso mogle izključiti nekoliko povečanega tveganja za nadaljevanje nosečnosti pri uporabi 200 mg mifepristona.

Pri nosečnostih do 63. dne amenoreje primerjalne študije med odmerkoma 200 mg in 600 mg mifepristona v kombinaciji s 1 mg gemeprosta vaginalno kažejo na to, da je lahko odmerek 200 mg mifepristona prav tako učinkovit kot odmerek 600 mg:

- Odstotek popolnih splavov pri odmerkih 200 mg in 600 mg je bil 93,8 % oz. 94,3 % pri ženskah z < 57. dni amenoreje (n = 777, Svetovna zdravstvena organizacija 1993) in 92,4 % oz. 91,7 % pri ženskah od 57. do 63. dne amenoreje (n = 896, Svetovna zdravstvena organizacija 2001).
- Odstotek nadaljevanj nosečnosti pri odmerkih 200 mg in 600 mg je bil 0,5 % oz. 0,3 % pri ženskah z < 57. dni amenoreje in 1,3 % oz. 1,6 % pri ženskah od 57. do 63. dne amenoreje.

Kombinacij mifepristona z analogi prostaglandina razen za mizoprostol in gemeprost niso preučili.

Med prekinitvijo nosečnosti zaradi zdravstvenih razlogov *po prvem trimesečju* odmerek 600 mg mifepristona 36 do 48 ur pred prvim dajanjem prostaglandina skrajša interval od sprožitve do splava in prav tako zmanjša odmerke prostaglandina, potrebne za izločanje ploda.

Če se za sprožitev poroda zaradi smrti zarodka v maternici uporabi samo mifepriston, ta v 60 % primerov v 72 urah po prvem odmerku sproži izločanje ploda. V tem primeru uporaba prostaglandina ali oksitocina ni potrebna.

Mifepriston se veže na glukokortikoidne receptorje. V odmerku 10 do 25 mg/kg pri živalih zavira delovanje deksametazona. Pri človeku se antiglukokortikoidno delovanje kaže pri odmerku enakem ali večjem od 4,5 mg/kg, pri tem pa se kompenzacijsko zvišajo vrednosti ACTH in kortizola. Glukokortikoidno biološko delovanje (GBA - *glucocorticoid bioactivity*) je lahko zavrto še nekaj dni po uporabi enkratnega odmerka 200 mg mifepristona za prekinitve nosečnosti. Klinične posledice tega so nejasne, vendar sta lahko pri občutljivejših ženskah pogostejša bruhanje in slabost.

Mifepriston ima šibko antiandrogeno delovanje, ki se pojavlja samo pri živalih med daljšim dajanjem zelo velikih odmerkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg mifepristona se ta hitro absorbira. Največja koncentracija 1,98 mg/l je dosežena po 1,3 ure (preverjeno na 10 osebkih).

Po peroralni uporabi nižjih odmerkov mifepristona (20 mg) je absolutna biološka uporabnost 69 %.

Porazdelitev

V plazmi se mifepriston v 98 % veže na plazemske beljakovine: albumin in pretežno alfa-1 kisli glikoprotein (AAG - *alpha-1-acid glycoprotein*), pri katerem lahko pride do nasičenja vezave. Zaradi tovrstne specifične vezave sta volumen porazdelitve in plazemski očistek mifepristona obratno sorazmerna plazemski koncentraciji AAG.

Biotransformacija

Primarni presnovni poti za oksidativno presnovo v jetrih sta N-demetilacija in hidroksilacija terminalnih koncev 17-propinilne verige .

Izločanje

Odziv na odmerek je nelinearen. Po fazi porazdelitve je izločanje sprva počasno, koncentracija se med približno 12 in 72 urami zmanjša za polovico, nato pa se izločanje pospeši, s čimer se razpolovna doba zmanjša na 18 ur. Z analitično metodo z receptorji radijskih valov končna razpolovna doba znaša do 90 ur, vključno z vsemi presnovki mifepristona, ki so zmožni vezave na progesteronske receptorje.

Mifepriston se izloči predvsem z blatom. Po uporabi odmerka 600 mg označenega mifepristona se 10 % skupne radioaktivnosti izloči z urinom in 90 % z blatom.

Značilnosti pri določenih skupinah oseb ali pacientov

Okvara jeter

Študija je bila opravljena pri 8 ženskah z zmerno okvaro jeter v primerjavi z 8 ženskami z normalnim delovanjem jeter. Zdravljene so bile z enim peroralnim odmerkom 200 mg mifepristona, da bi ocenili farmakokinetiko mifepristona in njegovih presnovkov (N-demetiliran presnovek, hidroksiliran presnovek in di-demetiliran presnovek). Celokupna C_{max} mifepristona in njegovih presnovkov se je pri bolnicah z zmerno jetrno okvaro zmanjšala za polovico v primerjavi z udeleženkami z normalnim delovanjem jeter. Podoba se je celokupna AUC_{∞} mifepristona in N-demetiliranega presnovka zmanjšala za 43 % pri bolnicah z zmerno okvaro jeter in za 50 % pri udeleženkah z normalnim delovanjem jeter. To zmanjšanje izpostavljenosti je lahko posledica zmanjšanja absorpcije in/ali vezave na beljakovine. Vendar najverjetneje to klinično ni pomembno, saj ocene nevezanih frakcij mifepristona in njegovih presnovkov (0,2 do 6 %) ni bilo mogoče dovolj natančno izvesti, da bi lahko razlikovali kakršno koli pomembno razliko med obema skupinama. Glede na zgoraj navedeno klinične posledice uporabe 200 mg mifepristona pri bolnicah z zmerno okvaro jeter niso znane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah na podganah in opicah, ki so trajale do 6 mesecev, je mifepriston povzročil učinke, povezane s svojim antihormonskim delovanjem (antiprogesterskim, antiglukokortikoidnim in antiandrogenim).

Toksikološke študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja so pokazale, da mifepriston deluje kot močno abortivno sredstvo. Pri podganah in miših, ki so preživele izpostavljenost ploda, niso zaznali teratogenih učinkov mifepristona. Pri kuncih, ki so preživeli izpostavljenost ploda, pa so opazili nepravilnosti ploda (lobanjskega svoda, možganov in hrbtnjače). Učinek je bil odvisen od odmerka.

Pri opicah je bilo število plodov, ki so preživelih abortivno delovanje mifepristona, prenizko za končno oceno. Pri naknadno vsajenih podganjih in opičjih zarodkih, izpostavljenemih mifepristonu *in vitro*, ni bilo opaziti znakov teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
koruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalna (E460)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/aluminijski perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek po 1, 3 x 1, 15 x 1 ali 30 x 1 tableta.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01022/001-004

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.08.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 04.04.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.07.2022