

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120578
Разрешение №	66098
BG/MA/MP -	25-07-2024
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мифегин 200 mg таблетки
Mifegyne 200 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg мифепристон (mifepristone).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Светложълти, цилиндрични, двойноизпъкнали таблетки, с диаметър 11 mm с релефен надпис от едната страна "167 B".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

За прекъсване на бременност, анти-прогестеронът мифепристон и простагландиновият аналог могат да се предписват и прилагат само в съответствие с националните закони и наредби на страната.

4.1 Терапевтични показания

1- Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност.

При последователно прилагане с простагландинов аналог до 63-ия ден от началото на аменореята (вж. точка 4.2).

2- Размекване и разширяване на шийката на матката преди хирургично прекъсване на бременността през първия триместър.

3- Подготовка за действието на простагландинови аналози при прекъсване на бременност по медицински причини (след първия триместър).

4- Предизвикване на родова дейност при вътрематочна смърт на фетуса.
При пациентки, при които не може да се прилага простагландин или окситоцин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

1- Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност

Методът на приложение е следният:



- до 49 дни от началото на аменореята:

Мифепристон се приема като еднократна перорална доза от 600 mg (т.е. 3 таблетки по 200 mg) се приемат като еднократна перорална доза, която след 36 или 48 часа е последвана от прилагане на простагландиновия аналог мизопропрост 400 µg перорално или гемепрост 1 mg вагинално.

Алтернативно, 200 mg мифепристон (т.е. 1 таблетка от 200 mg) могат да се използват и като еднократна перорална доза, последвана след 36 до 48 часа от приложението на простагландиновия аналог гемепрост 1 mg вагинално (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

Необходимо е коригиране на дозата до по-висока доза (600 mg) при едновременно лечение с индуктори на CYP3A4 (вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

- .Между 50-ия и 63-ия ден от началото на аменореята

Мифепристон се приема като еднократна перорална доза от 600 mg мифепристон (т.е. 3 таблетки по 200 mg), която след 36 или 48 часа е последвана от прилагане на простагландинов аналог гемепрост 1 mg вагинално.

Алтернативно, 200 mg мифепристон (т.е. 1 таблетка от 200 mg) могат да се използват и като еднократна перорална доза, последвана след 36 до 48 часа от приложението на простагландиновия аналог гемепрост 1 mg вагинално (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

Необходимо е коригиране на дозата до по-висока доза (600 mg) при едновременно лечение с индуктори на CYP3A4 (вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Информация относно дозировката на мизопропрост или гемепрост може да бъде намерена в съответната информация за продукта.

2- Размекване и разширяване на шийката на матката преди хирургично прекъсване на бременността през първия триместър.

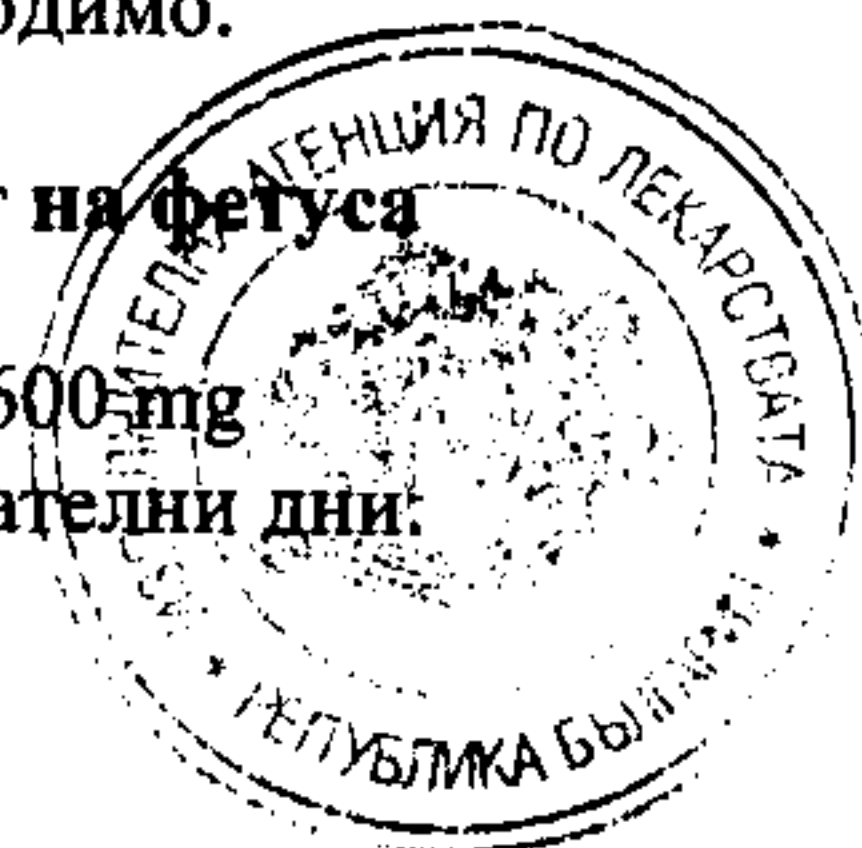
Мифепристон се приема като еднократна перорална доза от 200 mg мифепристон (1 таблетка), последвана след 36 до 48 часа (но не по-късно) от хирургично прекъсване на бременността.

3- Подготовка за действието на простагландинови аналози при прекъсване на бременност по медицински причини

Мифепристон се приема като еднократна дневна перорална доза от 600 mg (т.е. 3 таблетки по 200 mg), 36 или 48 часа преди насрочения час за прилагането на простагландин, като това се повтаря толкова често, колкото е необходимо.

4- Предизвикване на родова дейност при вътрематочна смърт на фетуса

Мифепристон се приема като еднократна дневна перорална доза от 600 mg мифепристон (т.е. 3 таблетки по 200 mg), приложена в два последователни дни.



Родовата дейност трябва да се предизвика по обичайните методи, ако не е започнала до 72-ия час след прилагане на първата доза мифепристон.

Евентуално повръщане в рамките на 45 минути след приема, може да доведе до понижаване на ефикасността на мифепристон: в такива случаи се препоръчва перорален прием на нова таблетка мифепристон от 600 mg (например 3 таблетки по 200 мг всеки).

Педиатрична популация

Налични са само ограничени данни относно употребата на мифепристон при юноши.

Начин на приложение

Таблетките мифепристон са само за перорално приложение и не трябва да се приемат по никакъв друг път на приложение.

4.3 Противопоказания

Този продукт НЕ ТРЯБВА НИКОГА да се предписва в следните ситуации.

ПРИ ВСИЧКИ ПОКАЗАНИЯ

- хронична недостатъчност на надбъбречните жлези,
- свръхчувствителност към мифепристон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- тежка астма, която не се контролира чрез лечение,
- наследствена порфирия.

При показанието: медикаментозно прекъсване на развиваща се бременност

- бременност, непотвърдена с ултразвуково изследване или с биологични тестове,
- бременност след 63 дни от началото на аменореята,
- съмнение за извънматочна бременност,
- противопоказания за употреба на избрания простагландинов аналог.

При показанието: размекване и разширяване на шийката на матката преди хирургично прекъсване на бременността

- бременност, непотвърдена с ултразвуково изследване или с биологични тестове,
- бременност на 84 или повече дни от началото на аменореята,
- съмнение за извънматочна бременност.

При показанието: подготовка за действието на простагландинови аналози при прекъсване на бременност по медицински причини (след първия триместър)

- противопоказания за употреба на избрания простагландинов аналог

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения



Поради свойството си да предизвиква аборт, мифепристон никога не трябва да се използва при жени, които са бременни и които искат да запазят бременността. Срокът на бременността трябва да се определи от анамнезата и от клиничния преглед на пациентката. Препоръчва се интраутеринно ехографско изследване.

Във връзка с мифепристон се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включително токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.8). При пациенти, които получат тежки кожни нежелани реакции, лечението с мифепристон трябва незабавно да бъде прекратено. Не се препоръчва подновяване на лечението с мифепристон.

Фармакокинетиката, безопасността и поносимостта на мифепристон 200 mg са изследвани при жени с умерено чернодробно увреждане спрямо здрави жени участници с нормална чернодробна функция. Статистическите анализи на общата AUC_∞ и C_{max} за мифепристон, N-деметиран метаболит, хидроксилиран метаболит и ди-деметиран метаболит показват намаление както на общия пик, така и на експозицията при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници. Това намаляване на експозицията може да бъде причинено от намаляване на абсорбцията и/или свързването с протеини. Въпреки това, възможните последици от умерено чернодробно увреждане върху несвързаната фракция не могат да бъдат определени. В заключение, клиничните последици от приложението на 200 mg мифепристон при пациенти с умерено чернодробно увреждане не са известни.

При липса на специфични проучвания, мифепристон не се препоръчва при пациентки с:

- **Недохранване**
- **Чернодробна недостатъчност**
- **Бъбречна недостатъчност.**

1- Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност

Този метод изисква активното участие на жената, която трябва да бъде информирана за изискванията на метода:

- необходимост от комбинирано лечение с простагландинов аналог, който се прилага при втора визита 36 – 48 часа след приложението на това лекарство,
- необходимост от контролен преглед (3-та визита) в срок от 14 до 21 дни след приемането на мифепристон, за да се провери дали експулсията е пълна,
- възможен неуспех от прилагане на метода, което води до прекъсване на бременността по друг метод.

В случаи на възникване на бременност при наличие на поставено вътрематочно средство, то трябва да бъде отстранено преди прилагането на мифепристон.

- Рискове, свързани с метода
- Неуспех

Рискът оставане на бременността се установява в 1,3 до 7,5 % от случаите и определя задължителния характер на контролната визита, за да се провери дали



експулсията е завършена.

В редки случаи на непълна експулсия е възможно да се наложи прекратяване на бременността по хирургичен път.

Ефикасността на метода намалява с паритета и увеличаване на възрастта на жените.

- Кръвотечение

Пациентката трябва да бъде предупредена за възникването на продължително вагинално кръвотечение (средно около 12 или повече дни след приемането на мифепристон), което може да бъде силно. Кръвотечение се появява почти във всички случаи, но по никакъв начин не е доказателство за пълна експулсия.

Кървенето може да започне много бързо след приема на мизопропростол, а понякога – по-късно:

- В 60%, експулсията настъпва в рамките на 4 часа след приема на мизопропростол,
- В останалите 40% от случаите експулсията настъпва в рамките на 24 до 72 часа след приема на мизопропростол.

Рядко експулсията може да настъпи преди прилагането на простагландиновия аналог (в около 3 % от случаите). Това не изключва контролната визита, за да се провери дали експулсията е пълна, и че матката е празна.

Пациентката трябва да бъде предупредена да не предприема пътувания далече от медицинския център, в който е предписано лекарството, докато не е регистрирана пълна експулсия. Тя ще получи точни указания с кого да се свърже и къде да отиде, в случай че възникнат някакви проблеми и особено при поява на много силно вагинално кръвотечение. Това е кървене, което продължава повече от 12 дни и/или което е по-силно от нормалното менструално кървене.

Визита за контролен преглед трябва да се осъществи от 14 до 21 дни след приема на мифепристон, за да се потвърди чрез подходящи средства (клиничен преглед, заедно с определяне нивата на бета-hCG или ултразвуково изследване и), че експулсията е пълна и вагиналното кръвотечение е спряло. В случай на продължаващо кръвотечение (дори слабо) след контролната визита, до няколко дни отново трябва да се провери дали то е спряло.

Ако има съмнение за продължаваща бременност, необходимо е да се направи допълнително ултразвуково изследване.

Продължаващото вагинално кръвотечение на този етап може да означава непълен аборт или недиагностицирана ектопична бременност и трябва да се обмисли прилагане на подходящо лечение.

Тъй като силно кръвотечение, което налага хемостазен кюретаж, се наблюдава при 0 до 1,4% от случаите при прекъсване на бременността по медикаментозния метод, трябва да се подхожда с повишено внимание при пациентки с хемостазни нарушения, ниска съсирваемост на кръвта или анемия. Решението дали да се приложи медикаментозен или хирургичен метод трябва да се вземе с участие на специалисти консултанти, съобразно типа на хемостазното нарушение и тежестта на анемията.

В случай на продължаваща бременност, установена след контролния преглед, на жената трябва да се предложи прекъсване на бременността по друг метод.

- Инфекция



Има съобщения за тежки случаи (включително фатални случаи) на токсичен шок и септичен шок след инфекция с атипични патогени (*Clostridium sordellii* или *Escherichia coli*), възникнали след медикаментозен аборт посредством прилагане на 200 mg мифепристон, последван от неразрешено вагинално или букално прилагане на таблетки мизопростол. Клиницистите трябва да са запознати с това потенциално смъртоносно усложнение.

2- Размекване и разширяване на шийката на матката преди хирургично прекъсване на бременността

За постигане на пълен ефект от лечението, употребата на Мифегин трябва след 36 до 48 часа (но не по-късно) да бъде последвана от хирургично прекъсване на бременността.

- Рискове, свързани с метода

- **Кръвотечение**

Жената ще бъде информирана за риска от възможно силно вагинално кръвотечение след приемане на Мифегин. Тя трябва да бъде информирана за риска (макар и минимален) от настъпване на аборт преди хирургичната интервенция: тя ще бъде информирана къде да отиде, за да се провери дали експулсията е пълна или при възникване на каквато и да е спешна нужда от помощ.

Тъй като силно кръвотечение, което налага кюретаж, възниква при около 1% от пациентките, трябва да се подхожда с повишено внимание при пациентки с хемостазни нарушения, ниска съсирваемост на кръвта или тежка анемия.

- **Други рискове**

Това са рисковете от хирургичната процедура.

Предпазни мерки при употреба

1- При всички случаи

В случай на съмнение за остра недостатъчност на надбъбречните жлези се препоръчва прилагане на дексаметазон. 1 mg дексаметазон противодейства на доза от 400 mg мефепристон.

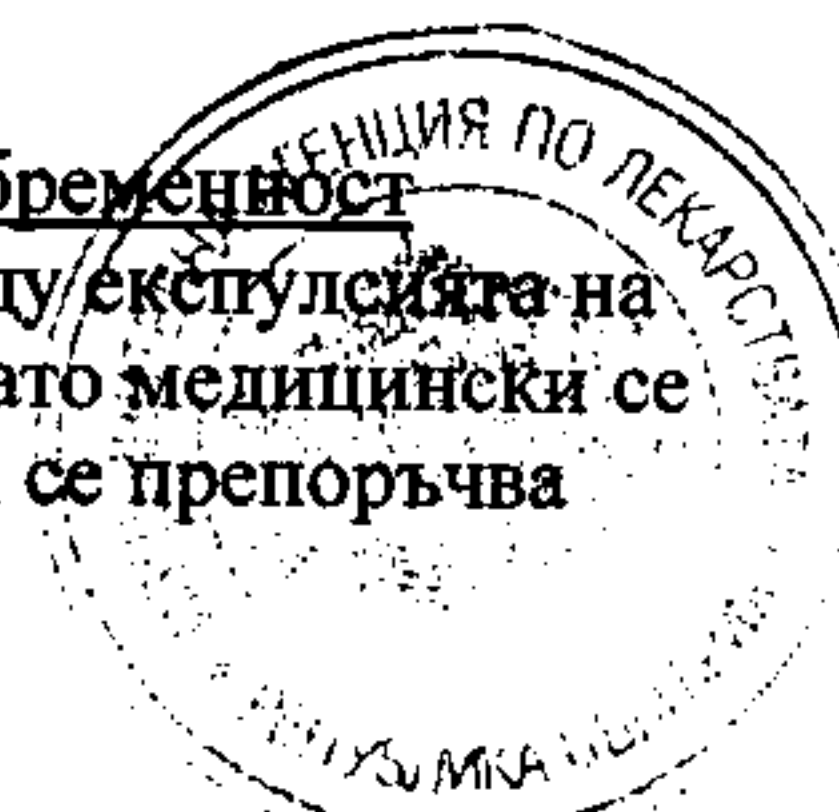
Поради антиглюкокортикоидната активност на мифепристон, ефикасността на дългосрочното кортикостероидно лечение, включително инхалаторните кортикостероиди при пациенти с астма, може да намалее през първите 3 до 4 дни след приемането на Мифегин. Лечението трябва да се прецизира.

Резус ало-имунизация

Медикаментозното прекъсване на бременността изисква определяне на резус-фактора и съответно профилактика на резус ало-амунизация, както и други общи мерки, които обичайно се предприемат при прекъсване на бременност.

Започване на контрацепция след медикаментозно прекратяване на бременност

По време на клинични проучвания, бременности са се развили между експулсията на ембриона и подновяването на менструацията. По тази причина, когато медицински се потвърди прекъсването на бременност чрез медицински процедури, се препоръчва незабавно започване на контрацепция.



Други

Също така трябва да се спазват предпазните мерки по отношение на простагландиновите аналози.

2- Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност

Докладвани са редки, но сериозни сърдечносъдови инциденти (миокарден инфаркт и/или спазъм на коронарните артерии и тежка хипотония) след употребата на простагландинов аналог. По тази причина, жените с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания (т.е. възраст над 35 години със системно тютюнопушене, хиперлипидемия, диабет) или с установени сърдечносъдови заболявания трябва да се третират с повишено внимание.

3- При последователно прилагане на Мифегин и простагландин, независимо от показанията

Трябва да се спазват предпазните мерки, свързани с употребата на простагландин, когато е уместно.

Метод на приложение на простагландин

Пациентът трябва да бъде наблюдаван в лечебно заведение по време на приема, както и 3 часа след него за да не бъде пропусната появата на остър инцидент от приложението на простагландина. Лечебното заведение следва да бъде оборудвано с адекватна медицинска апаратура.

При напускането на лечебното заведение на всички пациентки следва да се осигурят необходимите лекарства, както и да бъдат информирани за възможните реакции или симптоми които могат да изпитат както и да имат директен достъп до лечебното заведение – по телефон или чрез посещение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

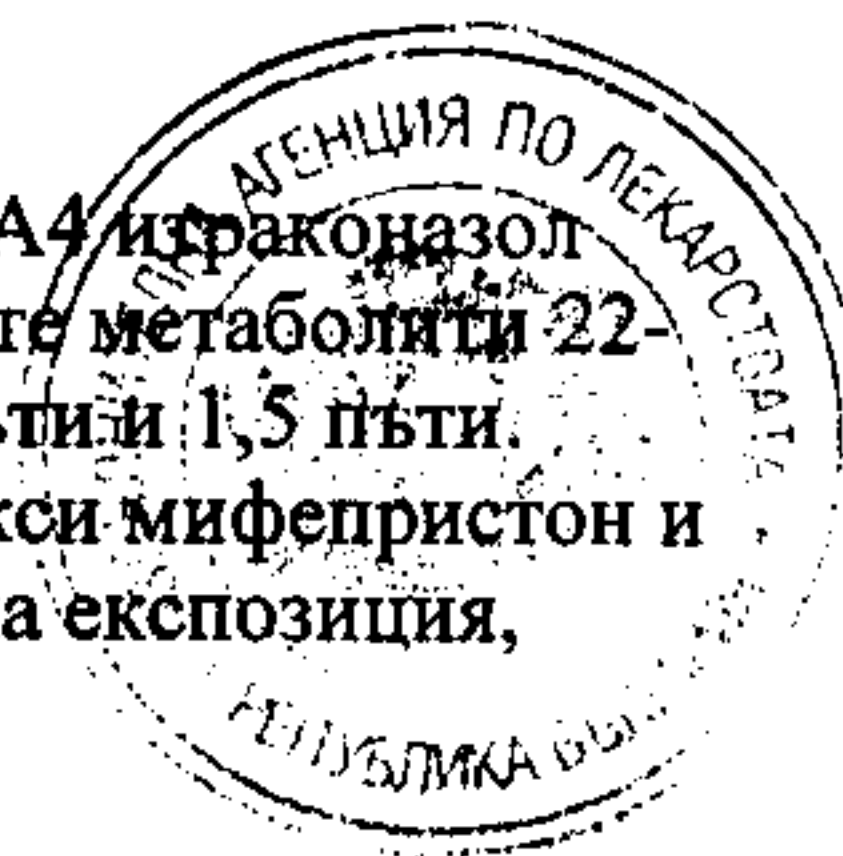
Фармакодинамично взаимодействие

Намаляване на ефикасността на метода теоретично може да възникне поради антипростагландиновите свойства на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин (ацетилсалицилова киселина). Някои данни сочат, че едновременното приложение на НСПВС в деня на прилагане на простагландин не повлиява неблагоприятно ефектите на мифепристон или простагландина върху узряването на шийката на матката или контрактилитета на матката и не намалява клиничната ефикасност на медицинското прекъсване на бременността.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху мифепристон

Едновременното приложение на мифепристон с инхибитор на CYP3A4 итраконазол повишава AUC на мифепристон с 2,6 пъти и експозицията на неговите метаболити 22-хидроксид мифепристон и N-деметил мифепристон съответно с 5,1 пъти и 1,5 пъти. Стах се повишава с 1,5 пъти за мифепристон и 1,8 пъти за 22 хидроксид мифепристон и намалява до 0,7 пъти за N-деметил мифепристон. Очаква се повишена експозиция,



когато мифепристон се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4 (C_{max} се повишава 1,5 пъти). Това обаче най-вероятно не е клинично значимо. Не е необходимо коригиране на дозата, когато мифепристон се прилага едновременно с инхибитор на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, еритромицин или сок от грейпфрут).

Показано е, че едновременното приложение на мифепристон с индуктор на CYP3A4 рифампицин намалява AUC на мифепристон с 6,3 пъти и неговите метаболити 22-хидроксифепристон и N-деметил мифепристон съответно с 20 пъти и 5,9 пъти. Поради това може да се очаква намалена ефикасност, когато мифепристон се прилага едновременно с индуктор на CYP3A4 (напр. рифампицин, дексаметазон, жълт кантарион и някои антиконвулсанти като фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин). Следователно, в случай че трябва да се направи медицинско прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност при пациентка, лекувана със силен или умерен индуктор на CYP3A4, се препоръчва да се приложи еднократна перорална доза от 600 mg (т.е. 3 таблетки от 200 mg всяка), последвано 36 до 48 часа по-късно от прилагане на простагландиновия аналог (мизопропрост 400 µg перорално или гемепрост 1 mg вагинално).

Ефект на мифепристон върху други лекарствени продукти.

Данните *in vitro* и *in vivo* показват, че мифепристон е инхибитор на CYP3A4. Едновременното прилагане с мифепристон може да доведе до повишаване на серумните нива на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4. Поради бавното елиминиране на мифепристон от организма, такива взаимодействия могат да се наблюдават продължително време след прилагането му. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато мифепристон се прилага с лекарства, които са субстрати на CYP3A4 и имат ограничен терапевтичен обхват, включително средства, използвани по време на обща анестезия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

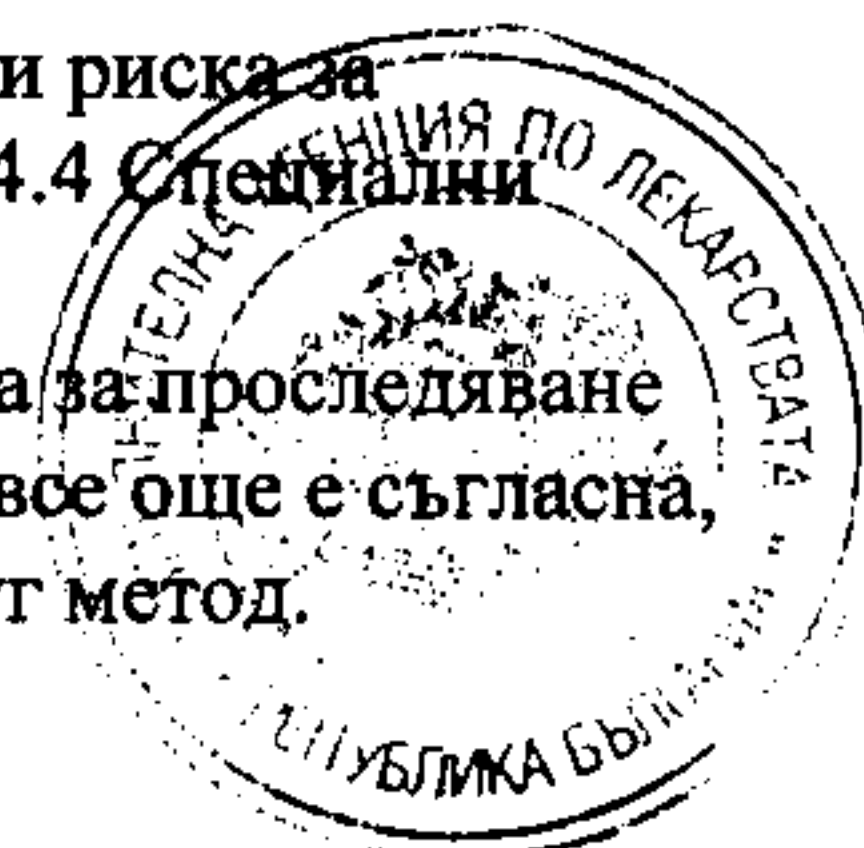
При животни (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност), абортивното действие на мифепристон пречи на правилното определяне на какъвто и да е тератогенен ефект на молекулата.

При субабортивни дози са наблюдавани на малформации при зайци, но не и при плъхове, мишки или маймуни.

В клиничната практика са докладвани редки случаи на малформации на долните крайници (включително деформации на краката) при прилагане на мифепристон самостоятелно или в комбинация с простагландини. Един от възможните механизми би могъл да бъде амниотичния band syndrome. Данните обаче са твърде ограничени, за да може да се определи дали молекулата е тератогенна за хора.

Следователно:

- Жените трябва да бъдат информирани, че поради риска от неуспех на медикаментозния метод за прекъсване на бременността и поради риска за зародиша, визитата за проследяване е задължителна (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- В случай на диагностициране на неуспех на метода при визитата за проследяване (жизнеспособна продължаваща бременност) и ако пациентката все още е съгласна, прекъсването на бременността трябва да бъде завършено по друг метод.



- Ако пациентката желае бременността да продължи, е необходимо да се осъществи внимателно ултразвуково проследяване на бременността в специализиран център, като се обърне специално внимание на крайниците.

Кърмене

Мифепристон се екскретира в кърмата в малки количества. Следователно употребата на мифепристон трябва да се избягва по време на кърмене.

Фертилитет

Мифепристон не повлиява фертилитета. Възможно е жената да забременее отново веднага след края на прекратяването на бременността. По тази причина е важно пациентката да бъде информирана, да започне да използва контрацепция веднага след потвърждаване на прекратяването на бременността.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни данни, които да показват ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да се появи замаяност като нежелана реакция, свързана с процеса на абортирането. При шофиране или работа с машини трябва да се отчита тази потенциална нежелана реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежеланите лекарствени реакции се класифицират по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации

Чести:

- Инфекция след аборта. Съмнение за инфекции или доказани инфекции (ендометрит, тазово възпалително заболяване) са докладвани при по-малко от 5% от жените.

Много редки:

- Има много редки съобщения за тежки или фатални случаи на токсичен шок и септичен шок (причинени от *Clostridium sordellii* или *Escherichia coli*), проявяващи се с или без повишена температура или други очевидни симптоми на инфекция, възникнали след медикаментозен аборт с неразрешено вагинално или букално прилагане на таблетки мизопропростол за перорално приложение. Клиницистите трябва да са запознати с това потенциално смъртоносно усложнение (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Нарушения на нервната система

Редки:

- Главоболие.

Съдови нарушения

Нечести:

- Хипотония (0,25%).



Стомашно-чревни нарушения

Много чести:

- Гадене, повръщане, диария (тези, свързани с употребата на простагландин стомашно-чревни нежелани реакции, са докладвани често).

Чести:

- Спазми, леки или умерени.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести:

- Свръхчувствителност: Нечести кожни обриви (0,2%).

Редки:

- Докладвани са също и единични случаи на уртикария, еритродерма, еритема нодозум, токсична епидермална некролиза.

Много редки:

- Ангиоедема.

С неизвестна честота:

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести:

- Много чести маточни контракции или спазми (10 до 45%) в часовете след приемане на простагландина.

Чести:

- Силно кръвотечение настъпва при около 5% от случаите и може да се наложи хемостазен кюретаж при 1,4% от случаите.

Редки:

- При предизвикване на прекъсване на бременност през втория триместър или при предизвикване на родова дейност поради вътрематочна смърт на зародиша през третия триместър са докладвани нечести случаи на разкъсване на матката след приемане на простагландин. Тези съобщения се отнасят предимно за случаи при жени с много раждания или жени с белег от цезарово сечение.

Общи нарушения и въздействия върху мястото на прилагане

Редки:

- Общо неразположение, вагални симптоми (горещи вълни, замайване, студени тръпки) и треска.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.



В случай на случайно поглъщане на големи количества, е възможно да се появят симптоми на недостатъчност на надбъбречните жлези. Признаците на остро отравяне могат да наложат лечение от специалист, включително прилагане на дексаметазон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ДРУГИ ПОЛОВИ ХОРМОНИ И МОДУЛАТОРИ НА РЕПРОДУКТИВНАТА ФУНКЦИЯ/ АНТИПРОГЕСТАГЕН
АТС код : G03 X B01.

Мифепристон е синтетичен стероид с антипрогестационно действие в резултат на конкуренция с прогестерон на ниво прогестероновите рецептори.

В дози, вариращи от 3 до 10 mg/kg перорално, той инхибира действието на ендогенния и екзогенния прогестерон при различни животински видове (плъх, мишка, заек и маймуна). Това действие се проявява под формата на прекъсване на бременността у гризачи.

При жени в дози по-високи или равни на 1mg/kg, мифепристон антагонизира ендометриалните и миометриалните ефекти на прогестерона. По време на бременност той повишава чувствителността на миометриума към предизвикващото контракции действие на простагландина. През първия триместър, предварително приложеното лечение с мифепристон позволява дилатация и отваряне на шийката на матката. Въпреки че клиничните данни доказват, че мифепристон улеснява дилатацията на шийката на матката, няма налични данни, които да показват, че това води до намаляване на честотата на ранните или късни усложнения от дилатационната процедура.

В случай на ранно прекъсване на бременността, комбинацията с простагландинов аналог, при схема на последователно прилагане след мифепристон, води до повишаване на степента на успех до около 95 процента от случаите и ускорява експулсията на зародиша.

Резултатите от клинични изпитвания показват малки различия в зависимост от вида на използвания простагландин и времето на прилагане.

Степента на успех на метода е около 95%, когато 600 mg мифепристон се приложи в комбинация с мизопропростол 400 µg перорално до 49 дни от началото на аменореята, а когато се комбинира с гемепрост, приложен вагинално, степента достига до 98% до 49 ден от аменореята и 95% до 63 дни от началото на аменореята.

Степента на неуспех варира в зависимост от клиничното изпитване и от вида на използвания простагландин. Случаите на неуспех са 1,3 до 7,5% от получаващите последователно Mifegyne и простагландинов аналог, като от тях:

- 0 до 1,5% представляват продължили бременности,
- 1,3 до 4,6% представляват частични аборти с непълна експулсия,
- 0 до 1,4% са случаи с хемостазен кюретаж.

При бременности до 49 дни от началото на аменореята, сравнителните проучвания между приложението на 200 mg и 600 mg мифепристон в комбинация с 400 µg мизопропростол перорално не изключват леко повишен риск от продължаване на бременността при използването на дозата от 200 mg.



При бременности до 63 дни от началото на аменореята, сравнителните проучвания между приложението на 200 mg и 600 mg мифепристон в комбинация с 1 mg гемепрост вагинално показват, че мифепристон в доза 200 mg може да е толкова ефективен, колкото и мифепристон в доза 600 mg:

- Степента на постигане на пълен аборт при дози от 200 mg и 600 mg е съответно 93,8% и 94,3% при жени на < 57 дни от началото на аменореята (n=777, СЗО, 1993 г.), и съответно 92,4% и 91,7% при жени на 57 до 63 дни от началото на аменореята (n=896, СЗО, 2001 г.).
- Процентът на продължаваща бременност при дози от 200 mg и 600 mg е съответно 0,5% и 0,3% при жени на < 57 дни от началото на аменореята, и съответно 1,3% и 1,6% при жени на 57 до 63 дни от началото на аменореята.

Не са проучвани комбинации на мифепристон с простагландинов аналози, с изключение на мизопростол и гемепрост.

По време на прекъсване на бременност по медицински причини *след първия триместър*, мифепристон приложен в доза 600 mg от 36 до 48 часа преди първото прилагане на простагландини, намалява времето за предизвикване на аборт, а също така намалява необходимата доза простагландин за постигане на експулсия.

Когато се използва за предизвикване на родова дейност при вътрематочна смърт на зародиша, приложеният самостоятелно мифепристон предизвиква експулсия в около 60% от случаите до 72 часа след приемането на първата доза. В такива случаи не се изисква прилагане на простагландин или на окситоцин.

Мифепристон се свързва с глюкокортикоидния рецептор. При животни, в дози от 10 до 25 mg/kg той инхибира действието на дексаметазона. При хора, антиглюкокортикоидното действие се проявява при доза, равна или по-висока от 4,5 mg/kg чрез компенсаторно повишаване на АКТХ и на кортизола. Глюкокортикоидната биоактивност (ГБА) може да се подтисне за няколко дни след прилагане на еднократна доза от 200 mg мифепристон за прекъсване на бременност. Клиничните изводи от това не са ясни, но при чувствителни жени може да се засили повръщането и гаденето.

Мифепристон има слабо антиандрогенно действие, което се проявява само при животни по време на продължително прилагане в много високи дози.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мифепристон се абсорбира бързо след перорално прилагане в еднократна доза от 600 mg. Максималната концентрация от 1,98 mg/l се достига след 1,30 часа (средно от 10 пациентки).

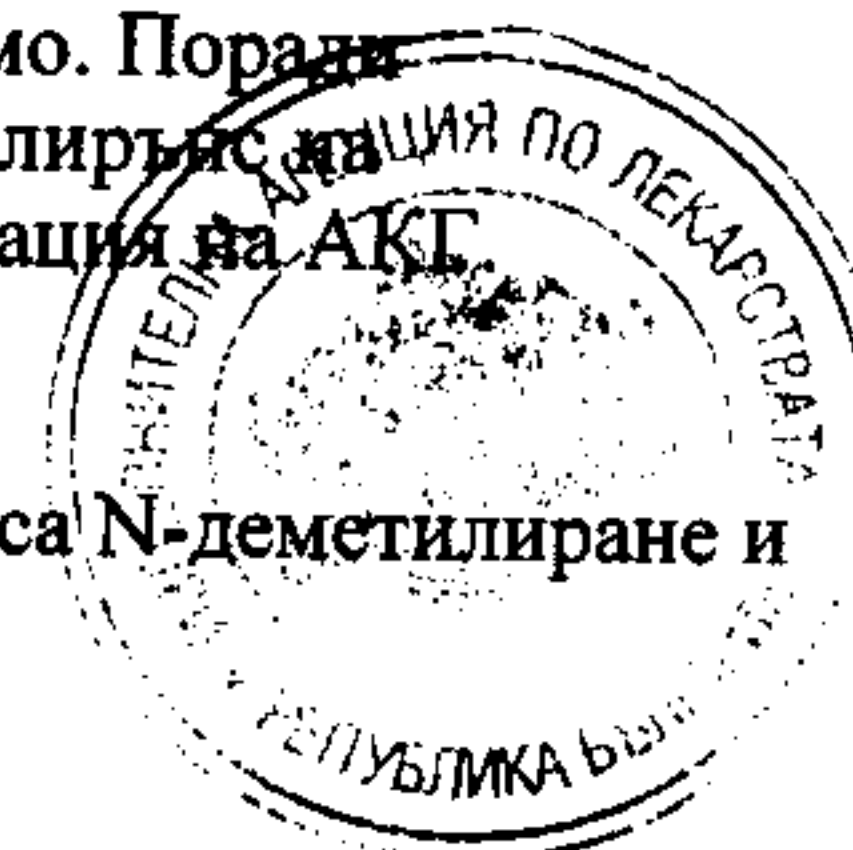
След перорално прилагане на ниски дози мифепристон (20 mg), абсолютната бионаличност е 69%.

Разпределение

В плазмата 98% от мифепристон е свързан с плазмени протеини: албумин и главно алфа-1-кисел гликопротеин (АКГ), с който свързването е насищаемо. Поради специфичното свързване, обемът на разпределение и плазменният клирънс на мифепристон са обратно пропорционални на плазмената концентрация на АКГ.

Биотрансформация

Основните пътища на окислително метаболизиране в черния дроб са N-деметиране и терминално хидроксилиране на 17-пропиниловата верига.



Елиминиране

Зависимостта доза-реакция е нелинейна. След фазата на разпределение, елиминирането отначало е бавно, като концентрацията намалява наполовина между 12-ия и 72-ия час, а след това по-бързо, като се достига елиминационен полуживот от 18 часа. С радиоизотопни методи за анализ на рецептори крайният полуживот е до около 90 часа, в което се включват всички метаболити на мифепристон, способни да се свързват с прогестеронови рецептори.

Мифепристон се отделя главно с изпражненията. След прилагане на белязана доза от 600 mg, 10% от цялата радиоактивност се елиминира в урината, а 90% - в изпражненията.

Характеристики при специфични групи субекти или пациенти

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване върху 8 жени с умерено чернодробно увреждане срещу 8 жени с нормална чернодробна функция, лекувани с единична перорална доза мифепристон 200 mg за оценка на фармакокинетиката на мифепристон и неговите метаболити (N-деметилян метаболит, хидроксилян метаболит и ди-деметилян метаболит). Общата Стах на мифепристон и неговите метаболити е намалена наполовина при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. По подобен начин общата AUC_∞ е намалена с 43% и 50% за мифепристон и N-деметилян метаболит при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Това намаляване на експозицията може да бъде причинено от намаляване на абсорбцията и/или свързването с протеини. Това не е от значение от клинична гледна точка, тъй като оценката на мифепристон и несвързаните фракции на неговите метаболити (0,2 до 6%) не може да бъде извършена с достатъчна точност, за да може да се разграничи значителна вариация между двете групи. Като се има предвид горното, клиничните последици от приложението на 200 mg мифепристон при пациенти с умерено чернодробно увреждане не са известни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с плъхове и маймуни с продължителност до 6 месеца, мифепристон е показал въздействия, свързани с неговото антихормонално (антипрогестероново, антиглюкокортикоидно и антиандрогенно) действие. При проучвания за репродуктивна токсичност, мифепристон действа като силно абортивно средство. При оцелели след експозиране на зародиша плъхове и мишки не е наблюдаван тератогенен ефект на мифепристон. При оцелели след експозиране на зародиша зайци обаче са наблюдавани фетални аномалии (черепна кутия, главен и гръбначен мозък). Ефектът е бил зависим от дозата. При маймуни броят на зародишите, преживели абортивното действие на мифепристон, е бил недостатъчен за зключителна оценка. Не са наблюдавани данни за тератогенност в постимплантационния период при ембриони на плъхове и маймуни, изложени на мифепристон in vitro.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силиций, колоиден безводен (E551)



Царевично нишесте
Повидон (E1201)
Магнезиев стеарат (E572)
Микрокристална целулоза (E460)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ПВХ/алуминиеви перфориран еднодозов блистер опаковки с по 1, 3 x 1, 15 x 1, или 30 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120578

9. ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MRP разрешение е предоставено на 19 август 2009 г. (обща дата за подновяване)

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



