

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mifegyne 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține mifepristonă 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate cilindrice, biconvexe, de culoare galben-deschis, cu diametrul de 11 mm, marcate pe o față cu "167 B".

4. DATE CLINICE

Pentru întreruperea sarcinii, antiprogestativul mifepristonă și analogul de prostaglandină pot fi prescrise și administrate numai în conformitate cu legile și reglementările naționale.

4.1 Indicații terapeutice**1- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical.**

În utilizare secvențială cu un analog de prostaglandină, până la a 63-a zi de amenoree (vezi pct. 4.2).

2- Înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru.**3- Pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale (*după primul trimestru*).****4- Inducerea travaliului în cazul decesului fătului în uter.**

La pacientele la care nu se poate utiliza prostaglandina sau oxitocina.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze****1- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical**

Metoda de administrare va fi după cum urmează:

- Până la a 49-a zi de amenoree:

600 mg mifepristonă (adică 3 comprimate a 200 mg fiecare) se vor administra pe cale orală în doză unică, urmate la 36 până la 48 ore de administrarea unui analog de prostaglandină: misoprostol 400 µg oral sau gemeprost 1 mg pe cale vaginală.

Alternativ, se pot administra 200 mg mifepristonă (adică 1 comprimat a 200 mg) în doză unică pe cale orală, urmate la 36 până la 48 ore de administrarea analogului de prostaglandină, gemeprost 1 mg, pe cale vaginală (vezi pct. 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”).

Este necesară ajustarea dozei la o doză mai mare (600 mg) în cazul tratamentului concomitent cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

- Între a 50-a și a 63-a zi de amenoree

600 mg mifepristonă (adică 3 comprimate a 200 mg fiecare) se vor administra pe cale orală în doză unică, urmate la 36 până la 48 ore de administrarea analogului de prostaglandină, gemeprost 1 mg, pe cale vaginală.

Alternativ, se pot administra 200 mg mifepristonă (adică 1 comprimat a 200 mg) în doză unică pe cale orală, urmate la 36 până la 48 ore de administrarea analogului de prostaglandină, gemeprost 1 mg, pe cale vaginală (vezi pct. 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”).

Este necesară ajustarea dozei la o doză mai mare (600 mg) în cazul tratamentului concomitent cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Pentru informații despre dozele de misoprostol sau gemeprost consultați Rezumatele Caracteristicilor Produsului respective.

2- Înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru

200 mg mifepristonă (un comprimat) administrate pe cale orală, urmate la 36 până la 48 ore (dar nu mai mult) de întreruperea chirurgicală a sarcinii.

3- Pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale

600 mg mifepristonă (adică 3 comprimate a 200 mg fiecare) administrate pe cale orală în doză unică, cu 36 până la 48 ore înainte de administrarea programată de prostaglandină care va fi repetată ori de câte ori este necesar.

4- Inducerea travaliului în cazul decesului fătului în uter

600 mg mifepristonă (adică 3 comprimate a 200 mg fiecare) administrate pe cale orală în doză unică zilnică, două zile consecutiv.

Dacă nu se declanșează travaliul în decurs de 72 de ore de la prima administrare de mifepristonă, acesta trebuie provocat prin metodele obișnuite.

Vărsăturile în interval de 45 de minute de la administrare pot duce la scăderea eficacității mifepristonei; în acest caz, se recomandă administrarea unei noi doze de 600 mg mifepristonă (de exemplu 3 tablete de 200 mg fiecare).

Copii și adolescenți

Există date limitate cu privire la utilizarea mifepristonei la adolescente.

Mod de administrare

Comprimatele de mifepristonă se administrează numai pe cale orală și nu trebuie administrate pe alte căi.

4.3 Contraindicații

Acest medicament NU TREBUIE prescris NICIODATĂ în următoarele situații.

ÎN TOATE INDICAȚIILE

- insuficiență suprarenală cronică,
- hipersensibilitate la mifepristonă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1,
- astm bronșic sever necontrolat medicamentos,
- porfirie ereditară.

În cazul indicației: întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

- sarcină neconfirmată prin ecografie sau teste biologice,
- sarcină cu vârsta peste a 63-a zi de amenoree,
- diagnostic prezumptiv de sarcină extrauterină,
- contraindicație la analogul de prostaglandină ales.

În cazul indicației: înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii:

- sarcină neconfirmată prin ecografie sau teste biologice,
- sarcină cu vârsta de 84 de zile de amenoree și peste,
- diagnostic prezumptiv de sarcină extrauterină.

În cazul indicației: pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale (după primul trimestru)

- contraindicații la analogul de prostaglandină ales.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Din cauza proprietăților sale avortive, mifepristona nu trebuie utilizată niciodată la o femeie cu sarcină în evoluție care dorește să o ducă la termen.

Vârsta gestațională trebuie stabilită prin anamneză și examenul clinic al pacientei. Se recomandă examinarea ecografică a uterului.

Reacții adverse cutanate severe, inclusiv necroză epidermică toxică și pustuloză exantematică generalizată acută, au fost raportate în asociere cu mifepristona (vezi pct. 4.8). La pacienții care manifestă reacții adverse cutanate severe, tratamentul cu mifepristonă trebuie oprit imediat. Nu se recomandă reluarea tratamentului cu mifepristonă.

Farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea mifepristonei 200 mg au fost investigate la femei cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu participante sănătoase cu funcție hepatică normală. Analizele statistice ale valorilor AUC_∞ totale și C_{max} pentru mifepristonă, metabolitul N-demetilat, metabolitul hidroxilat și metabolitul di-demetilat au arătat o scădere atât a vârfului, cât și a expunerii totale la pacientele cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu participantele sănătoase pereche. Această scădere a expunerii ar putea fi cauzată de o scădere a absorbției și/sau a legării de proteine. Totuși, posibilele consecințe ale insuficienței hepatice moderate asupra fracției libere nu au putut fi determinate. În concluzie, consecințele clinice ale administrării mifepristonei 200 mg la paciente cu insuficiență hepatică moderată nu sunt cunoscute.

În absența unor studii specifice, mifepristona nu este recomandată în cazul pacientelor cu:

- ***Malnutriție***
- ***Insuficiență hepatică***
- ***Insuficiență renală***

1- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

Această metodă necesită o implicare activă a femeii care trebuie informată asupra cerințelor metodei:

- necesitatea de a asocia tratamentul cu un analog de prostaglandină care urmează să fie administrat la a doua vizită, la 36-48 de ore de la administrarea acestui medicament,

- necesitatea unei vizite de urmărire (a treia vizită) în decurs de 14 până la 21 zile după administrarea mifepristonei pentru a verifica dacă expulzia a fost completă,
- posibilitatea unui eșec al metodei, ducând la întreruperea sarcinii prin altă metodă.

În cazul instalării unei sarcini în condițiile în care există un dispozitiv intrauterin, acest dispozitiv trebuie înlăturat înainte de administrarea mifepristonei.

- Riscuri legate de metodă:

- Eșecuri

Riscul deloc neglijabil de eșec, care apare în 1,3 până la 7,5% din cazuri, face ca vizita medicală de urmărire să fie obligatorie pentru a verifica dacă expulzia a fost completă.

În cazuri rare de expulzare incompletă, poate fi necesară întreruperea sarcinii chirurgical.

Eficacitatea metodei descrește odată cu numărul de nașteri anterioare și, în consecință, cu avansarea în vârstă a femeii.

- Hemoragie

Pacienta trebuie informată despre apariția unei hemoragii vaginale prelungite (în medie aproximativ 12 zile sau mai mult după administrarea mifepristonei) care poate fi masivă. Hemoragia apare în aproape toate cazurile și nu este în niciun caz o dovadă a expulziei complete.

Hemoragia poate apărea foarte rapid după administrarea de misoprostol și, uneori, mai târziu:

- în 60% din cazuri, expulzia are loc în intervalul de 4 ore de la administrarea de misoprostol
- în restul de 40% din cazuri, expulzia are loc în intervalul de 24 până la 72 de ore de la administrarea de misoprostol.

Rareori, expulzia poate avea loc înainte de administrarea analogului de prostaglandină (în aproximativ 3% din cazuri). Acest lucru nu elimină necesitatea controlului medical pentru a verifica dacă expulzia a fost completă și dacă uterul este gol.

Pacienta trebuie să fie instruită să nu călătorească departe de centrul de diagnostic și tratament până ce nu se consemnează expulzia completă. Ea va primi instrucțiuni precise despre persoanele pe care trebuie să le contacteze și unde să meargă în cazul în care apare vreo urgență, în special în cazul hemoragiei vaginale masive. Aceasta se referă la hemoragia care durează mai mult de 12 zile și/sau este mai abundentă decât sângerarea menstruală normală.

În decurs de 14 până la 21 zile de la administrarea mifepristonei trebuie efectuată o vizită de urmărire pentru a verifica prin mijloace adecvate (examinare clinică, asociată cu determinări ale valorilor beta-hCG sau ecografie) dacă expulzia a fost completă și hemoragia vaginală a încetat. În cazul hemoragiei persistente (chiar ușoare) după vizita medicală, încetarea ei trebuie urmărită câteva zile. Dacă se suspectează o sarcină în evoluție, poate fi necesară o ecografie ulterioară.

Persistența hemoragiei vaginale în acest moment poate însemna un avort incomplet sau o sarcină ectopică nediagnosticată și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat.

Întrucât hemoragia masivă, necesitând recurgerea la chiuretaj hemostatic, apare în 0 până la 1,4% dintre cazuri în decursul aplicării metodei de întrerupere a sarcinii prin tratament medical, trebuie să se acorde o atenție deosebită pacienților cu tulburări hemostatice cu hipocoagulabilitate sau anemie. Decizia de a utiliza metoda prin tratament medical sau chirurgicală trebuie luată de specialiști în conformitate cu tipul tulburării hemostatice și gradul anemiei.

În cazul unei sarcini în evoluție diagnosticată după vizita de urmărire, pacientei i se va propune o altă metodă de întrerupere a sarcinii.

- Infecție

După avortul prin tratament medical cu utilizarea a 200 mg mifepristonă urmată de administrarea vaginală sau orală neautorizată de comprimate de misoprostol, s-au raportat cazuri grave (inclusiv cazuri letale) de șoc toxic și șoc septic ulterior infecției cu agenți patogeni atipici (*Clostridium*

sordellii sau *Escherichia coli*). Clinicienii trebuie să cunoască această complicație potențial letală.

2- Înmuiera și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii

Pentru o eficacitate maximă a terapiei, utilizarea Mifegyne trebuie urmată după 36 până la 48 ore, dar nu mai mult, de întreruperea chirurgicală.

- Riscuri legate de metodă

- Hemoragie

Pacienta va fi informată asupra riscului apariției hemoragiei vaginale care poate fi masivă, ca urmare a administrării de Mifegyne. Ea trebuie informată cu privire la riscul avortului înainte de intervenția chirurgicală (chiar dacă acest risc este minim). Pacienta va fi informată unde să meargă să verifice dacă expulzia este completă sau în orice situație de urgență.

Întrucât hemoragia masivă, necesitând recurgerea la chiuretaj hemostatic, apare la aproximativ 1% din paciente, trebuie să se acorde o atenție deosebită pacientelor cu tulburări hemostatice, hipocoagulabilitate sau anemie severă.

- Alte riscuri

Sunt riscurile intervenției chirurgicale.

Precauții pentru utilizare

1- În toate cazurile

În cazul în care se suspectează o insuficiență suprarenală acută, se recomandă administrarea de dexametazonă. 1 mg dexametazonă antagonizează o doză de 400 mg mifepristonă.

Din cauza acțiunii antiglucocorticoide a mifepristonei, eficacitatea tratamentului corticosteroidian de lungă durată, incluzând corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie la pacienții cu astm bronșic, poate scădea pe parcursul a 3 până la 4 zile după administrarea Mifegyne. În acest caz, tratamentul trebuie ajustat.

Aloimunizarea în sistem Rh

Întreruperea sarcinii prin tratament medical necesită stabilirea factorului Rhesus și, astfel, prevenirea aloimunizării în sistem Rh, precum și alte măsuri de ordin general care se iau de obicei în timpul oricărei întreruperi de sarcină.

Inițierea contracepției după întreruperea sarcinii prin tratament medical

În cadrul studiilor clinice, s-au instalat sarcini între expulzia embrionului și reluarea menstruației. De aceea, în momentul în care întreruperea sarcinii printr-o procedură medicală este confirmată medical, se recomandă inițierea imediată a contracepției.

Alte situații

Trebuie de asemenea respectate măsurile de precauție legate de analogii de prostaglandină.

2- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

Au fost raportate cazuri rare, dar grave, de accidente cardiovasculare (infarct miocardic și/sau spasm al arterelor coronare și hipotensiune arterială severă) în urma utilizării de analog de prostaglandină. Din acest motiv, femeile cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu vârsta peste 35 de ani, fumătoare cronice, cu hiperlipidemie, diabet zaharat) sau cu boli cardiovasculare confirmate trebuie tratate cu precauție.

3- Pentru utilizarea secvențială a Mifegyne – prostaglandină, indiferent de indicația terapeutică

Dacă este cazul, trebuie urmate precauțiile legate de utilizarea prostaglandinei.

Mod de administrare a prostaglandinei

În timpul administrării și timp de trei ore după administrare, pacienta trebuie, în principiu, să fie monitorizată la centrul de tratament, pentru a nu scăpa din vedere posibilele efecte acute ale administrării prostaglandinei. Centrul de tratament trebuie să fie dotat cu echipamente medicale adecvate.

La externarea din centrul de tratament, toate femeile trebuie să primească medicamente adecvate, după cum este necesar, să li se acorde consiliere completă cu privire la semnele și simptomele pe care este probabil să le manifeste și să aibă acces direct la centrul de tratament prin telefon sau acces local.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

O scădere a eficacității metodei poate teoretic să apară din cauza proprietăților anti-prostaglandinice ale antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), inclusiv ale acidului acetilsalicilic (aspirina). Unele dovezi sugerează că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării prostaglandinei nu influențează negativ efectele mifepristonei sau ale prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicamentoase a sarcinii.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra mifepristonei

Administrarea concomitentă a mifepristonei cu inhibitorul CYP3A4 itraconazol a determinat o creștere de 2,6 ori a AUC pentru mifepristonă și o creștere a expunerii pentru metaboliții săi 22-hidroximifepristonă și N-demetilmifepristonă de 5,1 ori, respectiv 1,5 ori. C_{max} a crescut de 1,5 ori pentru mifepristonă și de 1,8 ori pentru 22-hidroximifepristonă și a scăzut la 0,7 ori pentru N-demetilmifepristonă. Se anticipează o expunere crescută atunci când mifepristona este administrată concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (C_{max} crește de 1,5 ori). Totuși, acest fapt cel mai probabil nu are relevanță clinică. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când mifepristona este administrată concomitent cu un inhibitor al CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, eritromicină sau suc de grepfrut).

Administrarea concomitentă a mifepristonei cu inductorul CYP3A4 rifampicină a demonstrat o scădere de 6,3 ori a AUC pentru mifepristonă și o scădere a expunerii pentru metaboliții 22-hidroximifepristonă și N-demetilmifepristonă de 20 ori, respectiv 5,9 ori. Prin urmare, se poate anticipa o eficacitate redusă atunci când mifepristona este administrată concomitent cu un inductor al CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, dexametazonă, sunătoare și anumite anticonvulsivante precum fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina).

Prin urmare, în cazul întreruperii medicamentoase a unei sarcini intrauterine în evoluție la o pacientă tratată cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A4, se recomandă administrarea unei doze orale unice de 600 mg (adică 3 comprimate a câte 200 mg fiecare), urmată, la 36 până la 48 de ore, de administrarea unui analog de prostaglandină (misoprostol 400 μg oral sau gemeprost 1 mg intravaginal).

Efectul mifepristonei asupra altor medicamente

Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că mifepristona este un inhibitor al CYP3A4. Administrarea concomitentă de mifepristonă poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt metabolizate de CYP3A4. Din cauza eliminării lente a mifepristonei din organism, o astfel de interacțiune poate fi observată mult timp după administrarea acesteia. De aceea, este necesară prudență atunci când se administrează mifepristonă împreună cu medicamente care sunt substraturi pentru izoenzima CYP3A4 și au un spectru terapeutic îngust, incluzând unele medicamente utilizate în timpul anesteziei generale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animale (vezi pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”), efectul abortiv al mifepristonei exclude evaluarea corespunzătoare a oricărui efect teratogen al moleculei.

La doze mai mici decât cele care determină avort, la iepuri s-au observat malformații congenitale, dar nu și la șobolani, șoareci sau maimuțe.

În practica clinică, au fost raportate cazuri rare de malformații la nivelul extremității membrelor inferioare (dintre acestea, picior strâmb) în cazul administrării de mifepristonă exclusiv sau în asociere cu prostaglandină. Unul din posibilele mecanisme poate fi sindromul de bandă amniotică. Cu toate acestea, datele sunt prea limitate pentru a stabili dacă molecula este teratogenă pentru om.

În consecință:

- Femeile trebuie să știe că din cauza riscului de eșec al întreruperii medicale a sarcinii și din cauza riscului asupra fătului, vizita de urmărire este obligatorie (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).
- Eșecul metodei trebuie diagnosticat la vizita de urmărire (sarcină în evoluție) și, dacă pacienta dorește în continuare întreruperea sarcinii, aceasta trebuie finalizată prin altă metodă.
- În cazul în care pacienta dorește să păstreze sarcina, se va efectua o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, într-un centru specializat, acordând o atenție deosebită membrelor.

Alăptarea

Mifepristona se elimină în laptele matern în cantități mici. Prin urmare, utilizarea mifepristonei trebuie evitată pe durata alăptării.

Fertilitatea

Mifepristona nu afectează fertilitatea. Este posibil ca femeia să rămână din nou gravidă imediat după finalizarea procedurii de întrerupere a sarcinii. De aceea, este important ca pacienta să fie informată să înceapă să utilizeze metode contraceptive imediat după ce întreruperea sarcinii este confirmată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se cunosc date care să indice un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala poate apărea ca reacție adversă inerentă procesului de avort. Persoana respectivă trebuie să ia în considerare această posibilă reacție adversă atunci când conduce vehicule sau folosește utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse se clasifică astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Frecvente:

- infecție ulterioară avortului. Infecții suspectate sau confirmate (endometrită, boală inflamatorie pelviană) au fost raportate la mai puțin de 5% dintre femei.

Foarte rare:

- După avortul prin tratament medical cu administrare vaginală sau orală neautorizată de comprimate cu misoprostol pentru uz oral, s-au raportat cazuri foarte rare de șoc toxic și septic grav sau letal (determinat de *Clostridium sordellii* sau *Escherichia coli*), prezentându-se cu sau fără febră sau alte simptome evidente de infecție. Clinicienii trebuie să cunoască această complicație potențial letală (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:

- Cefalee.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente:

- Hipotensiune arterială (0,25%).

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- Greață, vărsături, diaree (aceste efecte gastro-intestinale asociate utilizării de prostaglandină sunt raportate frecvent).

Frecvente:

- Crampe ușoare sau moderate.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente:

- Hipersensibilitate: erupție cutanată tranzitorie mai puțin frecventă (0,2%).

Rare:

- Au fost, de asemenea, raportate cazuri individuale de urticarie, eritrodermie, eritem nodos, necroliză epidermică toxică.

Foarte rare

- Angioedem.

Cu frecvență necunoscută

- Pustuloză exantematică generalizată acută.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente:

- Contracții sau crampe uterine foarte frecvente (10 până la 45%) în orele ulterioare administrării de prostaglandină.

Frecvente:

- În aproximativ 5% din cazuri apar hemoragii masive și poate fi necesară recurgerea la chiuretaje hemostatice în până la 1,4% din cazuri.

Rare:

- După administrarea de prostaglandină, s-a raportat mai puțin frecvent ruptura uterină în timpul provocării întreruperii în al doilea trimestru de sarcină sau în timpul provocării travaliului pentru eliminarea fătului în caz de deces fetal *in utero* în cel de-al treilea trimestru de sarcină. Raportările au apărut în special la femeile multipare sau la femeile cu cicatrice rezultată în urma operației de cezariană.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare:

- Stare generală de rău, simptome vagale (bufeuri, amețeli, frisoane), febră.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În cazul ingestiei accidentale masive, pot apărea semne de insuficiență suprarenaliană. Semnele de intoxicație acută pot necesita tratament de specialitate, incluzând administrarea de dexametazonă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ALȚI HORMONI SEXUALI ȘI MODULATORI AI APARATULUI GENITAL, ANTIPROGESTATIVE, codul ATC: G03XB01.

Mifepristona este un steroid de sinteză cu acțiune antiprogesterativă, ca urmare a inhibării competitive a acțiunii progesteronului la nivelul receptorilor pentru progesteron.

La doze variind de la 3 la 10 mg/kg administrate oral, acesta inhibă acțiunea progesteronului endogen sau exogen la diverse specii de animale (șobolan, șoarece, iepure și maimuță). Această acțiune se manifestă sub forma unei întreruperi de sarcină la rozătoare.

La femei, la doze mai mari sau egale cu 1 mg/kg, mifepristona antagonizează efectele endometriale și miometriale ale progesteronului. Pe durata sarcinii, aceasta sensibilizează miometrul la acțiunea de inducere a contracțiilor provocată de prostaglandină. În timpul primului trimestru de sarcină, tratamentul anterior cu mifepristonă permite dilatarea și deschiderea colului uterin. Cu toate că date clinice au demonstrat că mifepristona facilitează dilatarea colului, nu există date care să arate că aceasta are drept rezultat scăderea frecvenței de complicații precoce sau tardive ale procedurii de dilatare.

În cazul unei întreruperi timpurii de sarcină, asocierea unui analog de prostaglandină utilizat în regim secvențial după mifepristonă duce la o creștere a ratei de succes la aproximativ 95% din cazuri și accelerează expulzia produsului de concepție.

În studiile clinice, în funcție de prostaglandina utilizată și timpul de aplicare, rezultatele variază nesemnificativ.

Rata de succes este de aproximativ 95% atunci când 600 mg mifepristonă se asociază cu misoprostol 400 µg oral până la a 49-a zi de amenoree, iar cu gemeprost cu administrare vaginală ajunge până la 98% până la a 49-a zi de amenoree și 95% până la a 63-a zi de amenoree.

În funcție de studiile clinice și de tipul de prostaglandină utilizat, rata eșecurilor poate varia. Eșecurile apar în 1,3 până la 7,5% din cazurile cărora li se administrează secvențial Mifegyne urmat de un analog de prostaglandină, din care:

- 0 până la 1,5% sarcini în evoluție
- 1,3 până la 4,6% avorturi parțiale cu expulzie incompletă
- 0 până la 1,4% din chiuretajele hemostatice.

În cazul sarcinilor cu vârsta până la 49 zile de amenoree, studiile comparative privind administrarea dozelor între 200 mg și 600 mg mifepristonă în asociere cu 400 µg misoprostol pe cale orală nu pot exclude un risc ușor crescut de continuare a sarcinii pentru doza de 200 mg.

La sarcinile cu vârsta până la 63 zile de amenoree, studiile comparative privind administrarea dozelor între 200 mg și 600 mg de mifepristonă în asociere cu 1 mg gemeprost pe cale vaginală sugerează că 200 mg mifepristonă pot fi la fel de eficace ca și 600 mg mifepristonă.

- Ratele de avort complet cu 200 mg și 600 mg au fost de 93,8%, respectiv de 94,3% la femeile cu < 57 zile de amenoree (n=777, OMS 1993) și de 92,4%, respectiv 91,7% la femeile cu 57 până la 63 zile de amenoree (n=896, OMS 2001).

- Ratele de continuare a sarcinii cu 200 mg și 600 mg au fost de 0,5%, respectiv 0,3% la femeile cu < 57 zile de amenoree și de 1,3%, respectiv de 1,6% la femeile cu 57 până la 63 zile de amenoree.

Nu s-a studiat asocierea mifepristonei cu alți analogi de prostaglandină decât misoprostol și gemeprost.

În timpul întreruperii sarcinii din motive medicale *după primul trimestru*, mifepristona administrată în doză de 600 mg, cu 36 până la 48 ore anterior primei administrări de prostaglandină, reduce intervalul de provocare a avortului și, de asemenea, micșorează dozele de prostaglandină necesare expulziei.

Atunci când se utilizează pentru provocarea de contracții pentru expulzia fătului mort în uter, mifepristona în monoterapie induce expulzia în aproximativ 60% din cazuri în decurs de 72 ore de la prima administrare. În cazurile respective, nu este necesară administrarea de prostaglandină sau ocitocice.

Mifepristona se leagă de receptorul glucocorticoid. La animale, la doze de 10 până la 25 mg/kg, aceasta inhibă acțiunea dexametazonei. La om, acțiunea antiglucocorticoidă se manifestă la o doză egală cu sau mai mare decât 4,5 mg/kg printr-o creștere compensatorie a ACTH și cortizolului. Activitatea biologică a glucocorticoidului (GBA) poate fi inhibată pentru mai multe zile după administrarea unei singure doze de 200 mg mifepristonă pentru întreruperea sarcinii. Implicațiile clinice în acest caz sunt neclare, cu toate acestea se pot intensifica vărsăturile și greața la femeile predispușe.

Mifepristona are o acțiune antiandrogenă slabă, care apare numai la animale în timpul administrării prelungite de doze foarte mari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei singure doze de 600 mg, mifepristona este absorbită rapid. Concentrația plasmatică maximă de 1,98 mg/l se atinge după 1,30 ore (calculată ca medie pentru 10 subiecți).

După administrarea orală a unor doze reduse de mifepristonă (20 mg), biodisponibilitatea absolută este de 69%.

Distribuție

În plasmă, mifepristona se leagă în proporție de 98% de proteinele plasmatice: albumină și, îndeosebi, acid-alfa-1 glicoproteină (AAG), de care legarea este saturabilă. Datorită acestor legări specifice, volumul de distribuție și clearance-ul plasmatic al mifepristonei sunt invers proporționale cu concentrația plasmatică a AAG.

Metabolizare

N-demetilarea și hidroxilarea terminală a lanțului 17-propinil sunt căile metabolice principale ale metabolizării oxidative hepatice.

Eliminare

Există o relație non-liniară a răspunsului în funcție de doză. După o fază de distribuție, eliminarea este la început lentă, concentrația scăzând la jumătate într-un interval de aproximativ 12 până la 72 ore și ulterior mult mai rapidă, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 18 ore. Cu ajutorul tehnicilor de analiză a receptorilor prin marcarea radioactivă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de până la 90 ore, incluzând toți metaboliții mifepristonei capabili să se lege de receptorii pentru progesteron.

Mifepristona se excretă în principal prin materiile fecale. După administrarea unei doze marcate de 600 mg, 10% din radioactivitatea totală este eliminată în urină și 90% în materiile fecale.

Caracteristici la grupuri specifice de subiecți sau pacienți

Afectarea hepatică

Un studiu efectuat la 8 femei cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu 8 femei cu funcție hepatică normală, tratate cu o doză orală unică de 200 mg mifepristonă a evaluat farmacocinetica mifepristonei și a metabolizilor săi (metabolitul N-demetilat, metabolitul hidroxilat și metabolitul di-demetilat). Valoarea C_{max} totală pentru mifepristonă și metabolizii săi a fost redusă la jumătate la paciențele cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu cele cu funcție hepatică normală. În mod similar, AUC_∞ total a fost redusă cu 43% pentru mifepristonă și cu 50% pentru metabolitul N-demetilat la paciențele cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cele cu funcție hepatică normală. Această scădere a expunerii ar putea fi cauzată de o reducere a absorbției și/sau a legării de proteine. Totuși, este cel mai probabil lipsită de relevanță clinică, deoarece fracțiile libere ale mifepristonei și metabolizilor săi (între 0,2% și 6%) nu au putut fi determinate cu suficientă acuratețe pentru a permite discriminarea unor variații semnificative între cele două grupuri. Având în vedere cele de mai sus, consecințele clinice ale administrării unei doze de 200 mg mifepristonă la paciențele cu insuficiență hepatică moderată nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice efectuate la șobolani și maimuțe, pentru un interval de până la 6 luni, mifepristona a produs efecte legate de activitatea sa antihormonală (antiprogesterină, antiglucocorticoidă și antiandrogenă).

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, mifepristona se comportă ca un avortiv puternic. Nu s-a observat niciun efect teratogen al mifepristonei la șobolanii și șoarecii care au supraviețuit expunerii fetale. Cu toate acestea, la iepurii care au supraviețuit expunerii fetale, s-au observat anomalii fetale (la nivelul boltei craniene, creierului și coloanei vertebrale). Efectul a fost dependent de doză. La maimuțe, numărul de fete care au supraviețuit acțiunii avortive a mifepristonei a fost insuficient pentru o evaluare concludentă. Nu s-a observat dovezi de teratogenitate la șobolani post-implantare și la embrionii de maimuță expuși la mifepristonă *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Amidon de porumb
Povidonă (E1201)
Stearat de magneziu (E572)
Celuloză microcristalină (E460)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate (PVC/aluminiu) conținând 1, 3 x 1, 15 x 1

sau 30 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EXELGYN
216 Boulevard Saint Germain
75007 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10129/2017/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025