

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mifegyne 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg mifepristona.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Svijetložute, cilindrične, bikonveksne tablete, promjera 11 mm s utisnutom oznakom „167 B“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

Antiprogesteron mifepriston i analog prostaglandina smiju se propisati i primijeniti za prekid trudnoće samo u skladu s državnim zakonima i propisima.

4.1 Terapijske indikacije

1- Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće.

Sekvencijska primjena s analogom prostaglandina, do 63. dana amenoreje (vidjeti dio 4.2).

2- Omekšavanje i dilatacija vrata maternice prije kirurškog prekida trudnoće u prvom tromjesečju.

3- Priprema za djelovanje analoga prostaglandina kod prekida trudnoće iz medicinskih razloga (*nakon prvog tromjesečja*).

4- Indukcija porođaja kod smrti fetusa *in utero*.

U bolesnica u kojih se prostaglandin ili oksitocin ne mogu primijeniti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

1- Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće

Način primjene je sljedeći:

- Do 49. dana amenoreje:

Mifepriston se uzima kao jedna peroralna doza od 600 mg (tj. 3 tablete od 200 mg), a 36 do 48 sati nakon toga slijedi primjena analoga prostaglandina: mizoprostola 400 µg peroralno ili gemeprosta 1 mg vaginalno.

Drugi je način da se uzme jedna peroralna doza mifepristona od 200 mg (tj. 1 tableta od 200 mg), a 36 do 48 sati nakon toga slijedi primjena analoga prostaglandina gemeprosta 1 mg vaginalno (vidjeti dio 5.1 Farmakodinamička svojstva).

Pri istodobnom liječenju induktorima CYP3A4 potrebno je prilagoditi dozu na višu dozu (600 mg) (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

- Između 50. i 63. dana amenoreje

Mifepriston se uzima kao jedna peroralna doza od 600 mg (tj. 3 tablete od 200 mg), a 36 do 48 sati nakon toga slijedi primjena analoga prostaglandina: gemeprosta 1 mg vaginalno.

Drugi je način da se uzme jedna peroralna doza mifepristona od 200 mg (tj. 1 tableta od 200 mg), a 36 do 48 sati nakon toga slijedi primjena analoga prostaglandina gemeprosta 1 mg vaginalno (vidjeti dio 5.1 Farmakodinamička svojstva).

Pri istodobnom liječenju induktorima CYP3A4 potrebno je prilagoditi dozu na višu dozu (600 mg) (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Informacije o doziranju mizoprostola ili gemeprosta mogu se pronaći u odgovarajućim informacijama o lijeku.

2- Omekšavanje i dilatacija vrata maternice prije kirurškog prekida trudnoće u prvom tromjesečju.

Mifepriston se uzima kao jedna peroralna doza od 200 mg (1 tableta), a 36 do 48 sati nakon toga (ali ne kasnije) slijedi kirurški prekid trudnoće.

3- Priprema za djelovanje analoga prostaglandina kod prekida trudnoće iz medicinskih razloga

Mifepriston se uzima kao jedna peroralna doza od 600 mg (tj. 3 tablete od 200 mg) 36 do 48 sati prije planirane primjene prostaglandina, što će se ponavljati onoliko često koliko je to indicirano.

4- Indukcija porođaja kod smrti fetusa *in utero*

Mifepriston se uzima kao jedna peroralna doza od 600 mg (npr. 3 tablete od 200 mg) na dan, tijekom dva uzastopna dana.

Ako porođaj ne počne unutar 72 sata od prve primjene mifepristona, inducira se uobičajenim metodama.

Povraćanje unutar 45 minuta od uzimanja može dovesti do smanjene djelotvornosti mifepristona: u tom se slučaju preporučuje uzeti novu peroralnu dozu mifepristona od 600 mg (npr. 3 tablete od 200 mg).

Pedijatrijska populacija

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni mifepristona u adolescentica.

Način primjene

Mifepriston tablete su samo za peroralnu primjenu i ne smiju se uzeti drugim putem primjene.

4.3 Kontraindikacije

Ovaj se lijek NE SMIJE propisati u sljedećim situacijama.

U SVIM INDIKACIJAMA

- kronično zatajivanje nadbubrežnih žlijezda,
- preosjetljivost na mifepriston ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teška astma koja nije terapijski kontrolirana,
- nasljedna porfirija.

U indikaciji: medikamentozni prekid razvoja trudnoće

- trudnoća koja nije potvrđena ultrazvučnim pregledom ili biološkim testovima,
- trudnoća nakon 63. dana amenoreje,
- sumnja na izvanmaterničnu trudnoću,
- kontraindikacija za odabrani analog prostaglandina.

U indikaciji: omekšavanje i širenje vrata maternice prije kirurškog prekida trudnoće

- trudnoća koja nije potvrđena ultrazvučnim pregledom ili biološkim testovima,
- trudnoća nakon 84. dana amenoreje
- sumnja na izvanmaterničnu trudnoću.

U indikaciji: priprema za djelovanje analoga prostaglandina kod prekida trudnoće iz medicinskih razloga (nakon prvog tromjesečja)

- kontraindikacije za odabrani analog prostaglandina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Zbog svog abortivnog djelovanja, mifepriston se ne smije primjenjivati u trudnica koje žele iznijeti trudnoću do kraja.

Trajanje trudnoće mora se odrediti uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom bolesnice.

Preporučuje se ultrazvuk uterusa.

Zabilježene su teške kožne nuspojave povezane s mifepristonom, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji razviju teške kožne nuspojave liječenje mifepristonom mora se odmah prekinuti. Ne preporučuje se ponovno liječenje mifepristonom.

Farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost mifepristona od 200 mg ispitivani su u žena s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim sudionicama s normalnom funkcijom jetre. Statističke analize ukupnog AUC_{∞} i C_{max} za mifepriston, N-demetilirani metabolit, hidroksilirani metabolit i di-demetilirani metabolit pokazale su smanjenje i ukupne vršne vrijednosti i izloženosti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim sudionicima. Ovo smanjenje izloženosti moglo bi biti uzrokovano smanjenjem apsorpcije i/ili vezanja proteina. Međutim, moguće posljedice umjerenog oštećenja jetre na nevezanu frakciju nisu se mogle utvrditi. Zaključno, kliničke posljedice primjene mifepristona od 200 mg u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre nisu poznate.

Budući da nema određenih ispitivanja, mifepriston se ne preporučuje u bolesnica s:

- ***pothranjenošću***
- ***zatajenjem jetre***

1- **Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće**

Ovaj postupak zahtijeva aktivno sudjelovanje žene koja mora biti upoznata s uvjetima postupka:

- Neophodno je kombinirati liječenje s analogom prostaglandina koji se mora primijeniti prilikom drugog dolaska 36 - 48 sati nakon primjene ovog lijeka.
- Potreban je kontrolni pregled (3. dolazak) unutar 14-21 dana nakon uzimanja mifepristona, kako bi se provjerilo je li izbacivanje bilo potpuno.
- Postoji mogućnost da postupak ne uspije, zbog čega će se trudnoća prekinuti drugim postupkom.

U slučaju da trudnoća nastupi dok se u maternici nalazi intrauterini uložak, taj se uložak mora ukloniti prije primjene mifepristona.

• Rizici povezani s postupkom

- Neuspjeh

Nezanemariv rizik od neuspjeha, koji nastane u 1,3-7,5% slučajeva, čini kontrolni pregled obaveznim, kako bi se provjerilo je li izbacivanje ploda bilo potpuno.

U rijetkim slučajevima nepotpunog izbacivanja može biti potrebna kirurška revizija.

Djelotvornost postupka smanjuje se s paritetom i, posljedično, s višom dobi žene.

- Krvarenje

Bolesnicu se mora obavijestiti da vaginalno krvarenje može biti produljeno (u prosjeku oko 12 dana ili više nakon uzimanja mifepristona) i obilno. Krvarenje nastupa u gotovo svim slučajevima i ni na koji način nije dokaz da je sadržaj maternice u potpunosti izbačen.

Krvarenje može nastupiti vrlo brzo nakon uzimanja mizoprostola, a ponekad i kasnije:

- U 60% slučajeva, izbacivanje nastupa unutar 4 sata nakon uzimanja mizoprostola.
- U preostalih 40% slučajeva, izbacivanje se događa unutar 24-72 sata nakon uzimanja mizoprostola.

U rijetkim slučajevima, izbacivanje može nastupiti prije primjene analoga prostaglandina (oko 3% slučajeva). Ovo ne isključuje provođenje kontrolnog pregleda, kako bi se provjerilo je li izbacivanje bilo potpuno i je li maternica prazna.

Bolesnici treba napomenuti da ne putuje daleko od zdravstvene ustanove gdje joj je propisan lijek, sve dok se ne potvrdi potpuno izbacivanje. Dobit će precizne upute kome se mora javiti i kamo mora otići u slučaju da se počnu javljati problemi, osobito u slučaju vrlo obilnog vaginalnog krvarenja. To je krvarenje koje traje dulje od 12 dana i/ili koje je obilnije od normalnog menstrualnog krvarenja.

Kontrolni pregled mora se obaviti u razdoblju između 14. i 21. dana od uzimanja mifepristona kako bi se odgovarajućim sredstvima potvrdilo (klinički pregled, zajedno s mjerenjem beta-hCG-a ili ultrazvukom) da je izbacivanje bilo potpuno i da je vaginalno krvarenje prestalo. U slučaju da nakon kontrolnog pregleda krvarenje (čak i oskudno) uporno traje, unutar nekoliko dana potrebno je provjeriti je li prestalo.

Ako se posumnja na nastavak trudnoće, može biti potreban dodatni ultrazvučni pregled.

Uporno vaginalno krvarenje u ovom trenutku može označavati nepotpun pobačaj ili nedijagnosticiranu ektopičnu trudnoću te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje.

Budući da obilno krvarenje, koje zahtijeva hemostatsku kiretažu, nastaje u 0-1,4% slučajeva kod medikamentoznog postupka prekida trudnoće, posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicama s poremećajima hemostaze s hipokoagulabilnošću krvi ili anemijom. Odluku hoće li se primijeniti

medikamentozni ili kirurški postupak treba donijeti zajedno sa specijalistima s obzirom na vrstu poremećaja hemostaze i razinu anemije.

U slučaju da se na kontrolnom pregledu dijagnosticira daljnje trajanje trudnoće, ženi će se predložiti drugi postupak za prekid trudnoće.

- Infekcija

Zabilježeni su ozbiljni slučajevi (uključujući i smrtne slučajeve) toksičnog šoka i septičkog šoka zbog infekcije atipičnim patogenima (*Clostridium sordellii* ili *Escherichia coli*) poslije medikamentoznog pobačaja primjenom mifepristona od 200 mg i zatim neodobrene vaginalne ili bukalne primjene tableta mizoprostola.

Kliničari moraju biti svjesni ove potencijalno smrtonosne komplikacije.

2- Omekšavanje i dilatacija vrata maternice prije kirurškog prekida trudnoće

Kako bi terapija bila potpuno djelotvorna, kirurški prekid trudnoće mora uslijediti 36-48 sati nakon primjene lijeka Mifegyne, nikako kasnije.

- Rizici povezani s ovim postupkom

- Krvarenje

Žena će biti upoznata s rizikom od vaginalnog krvarenja nakon uzimanja lijeka Mifegyne, koje može biti obilno. Treba biti obaviještena o riziku od pobačaja prije kirurškog zahvata (iako minimalnom). Dobit će informaciju kamo otići na pregled kako bi se provjerilo je li sadržaj maternice u potpunosti bio izbačen ili u hitnom slučaju.

Budući da obilno krvarenje koje zahtijeva kiretažu nastaje u približno 1% bolesnica, posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicama s poremećajima hemostaze, hipokoagulabilnošću krvi i teškom anemijom.

- Drugi rizici

To su rizici kirurškog postupka.

Mjere opreza pri uporabi

1- U svim situacijama

U slučaju sumnje na akutno zatajenje nadbubrežnih žlijezdi, preporučuje se primjena deksametazona. 1 mg deksametazona antagonistički poništava dozu od 400 mg mifepristona.

Zbog antiglukokortikoidne aktivnosti mifepristona, djelotvornost dugotrajne terapije kortikosteroidima, uključujući inhalacijske kortikosteroide u bolesnika s astmom, može biti smanjena tijekom 3 do 4 dana nakon uzimanja lijeka Mifegyne. Potrebno je prilagoditi terapiju.

Aloimunizacija na Rhesus-faktor

Medikamentozni prekid trudnoće zahtijeva određivanje Rhesus-faktora kako bi se spriječila aloimunizacija na Rhesus-faktor, kao i druge opće mjere koje se obično poduzimaju tijekom svakog prekida trudnoće.

Započinjanje kontracepcije nakon medikamentoznog prekida trudnoće

Tijekom kliničkih ispitivanja, trudnoće su nastupile između izbacivanja embrija i ponovne uspostave menstruacije. Stoga, kad se medicinski potvrdi prekid trudnoće proveden medikamentoznim postupkom, preporučuje se odmah započeti s kontracepcijom.

Ostalo

Također je potrebno pridržavati se mjera opreza u vezi s analozima prostaglandina.

2- Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće

Rijetki, ali ozbiljni kardiovaskularni incidenti (infarkt miokarda i/ili spazam koronarnih arterija i teška hipotenzija) zabilježeni su nakon primjene analoga prostaglandina. Zbog tog razloga, žene s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest (npr. dob iznad 35 godina uz kronično pušenje, hiperlipidemiju, šećernu bolest) ili ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću treba liječiti s oprezom.

3- Za sekvencijsku primjenu lijekova Mifegyne - prostaglandin u bilo kojoj indikaciji

U relevantnim slučajevima, potrebno je pridržavati se mjera opreza u vezi s primjenom prostaglandina.

Način primjene prostaglandina

Tijekom uzimanja i tijekom tri sata nakon uzimanja bolesnicu treba u načelu nadzirati u zdravstvenoj ustanovi gdje se provodi liječenje, kako se ne bi propustili mogući akutni učinci primjene prostaglandina. Zdravstvena ustanova mora biti opremljena odgovarajućom medicinskom opremom.

Po otpustu iz zdravstvene ustanove, svim ženama treba po potrebi osigurati odgovarajuće lijekove i pružiti iscrpne savjete u pogledu vjerojatnih znakova i simptoma koje može imati te im osigurati izravni pristup zdravstvenoj ustanovi telefonom ili u slučaju dolaska.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamička interakcija

Teoretski može doći do smanjenja učinkovitosti metode zbog antiprostaglandinskih svojstava nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući aspirin (acetilsalicilatnu kiselinu). Neki dokazi upućuju na to da istodobna primjena NSAIL-a na dan primjene prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na sazrijevanje vrata maternice ili kontraktilnost maternice i ne smanjuje kliničku učinkovitost medicinskog prekida trudnoće.

Farmakokinetičke interakcije

Učinak drugih lijekova na mifepriston

Istodobna primjena mifepristona s inhibitorom CYP3A4 itrakonazolom povećala je AUC mifepristona za 2,6 puta, a izloženost njegovim metabolitima 22-hidroksi mifepristonu i N-demetil mifepristonu za 5,1 puta, odnosno 1,5 puta. C_{max} je povećan za 1,5 puta za mifepriston i 1,8 puta za 22 hidroksi mifepriston i smanjen na 0,7 puta za N-demetil mifepriston. Očekuje se povećana izloženost kada se mifepriston daje istodobno s jakim inhibitorom CYP3A4 (C_{max} se povećava 1,5 puta). Međutim, to najvjerojatnije nije klinički relevantno. Nije potrebna prilagodba doze kada se mifepriston daje istodobno s inhibitorom CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, eritromicin ili sok od grejpa).

Pokazalo se da istodobna primjena mifepristona s induktorom CYP3A4 rifampicinom smanjuje AUC mifepristona za 6,3 puta, a njegovih metabolita 22-hidroksi mifepristona i N-demetil mifepristona za 20 puta, odnosno 5,9 puta. Stoga se može očekivati smanjena učinkovitost kada se mifepriston daje istodobno s induktorom CYP3A4 (npr. rifampicin, deksametazon, gospina trava i određeni antiepileptici kao što su fenitoin, fenobarbital, karbamazepin).

U slučaju da treba učiniti medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće kod pacijentice koja se liječi jakim ili umjerenim induktorom CYP3A4, savjetuje se primijeniti jednu oralnu dozu od 600 mg (tj. 3 tablete od 200 mg svaka), nakon čega 36 do 48 sati kasnije slijedi primjena analoga prostaglandina (misoprostol 400 µg oralno ili gemeprost 1 mg vaginalno).

Učinak mifepristona na druge lijekove

In vitro i *in vivo* podaci pokazuju da je mifepriston inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena mifepristona može dovesti do povišenja serumskih razina lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Zbog spore eliminacije mifepristona iz tijela, takva se interakcija može opaziti tijekom duljeg razdoblja nakon njegove primjene. Stoga se mifepriston treba primjenjivati uz oprez s lijekovima koji su supstrati CYP3A4 i imaju uski terapijski raspon, uključujući neke lijekove koji se primjenjuju tijekom opće anestezije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U životinja (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene), abortivni učinak mifepristona onemogućuje pravilnu procjenu teratogenog učinka te molekule.

Pri subabortivnim dozama opažene su malformacije u kunića, ali ne i u štakora, miševa ili majmuna. U kliničkoj su praksi u rijetkim slučajevima zabilježene malformacije donjih udova (među njima, urođeno uvrnuto stopalo) kad se mifepriston primjenjivao sam ili u kombinaciji s prostaglandinima. Jedan od mogućih mehanizama mogao bi biti sindrom amnijskih traka. Međutim, podaci su previše ograničeni da bi se moglo odrediti je li ova molekula teratogena u ljudi.

Posljedično:

- Žene moraju biti obaviještene o tome da je, zbog rizika od neuspjeha medikamentoznog postupka prekida trudnoće i rizika za fetus, kontrolni pregled obavezan (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).
- Ako se na kontrolnom pregledu utvrdi da postupak nije bio uspješan (plod je živ i trudnoća i dalje traje), a bolesnica se i dalje slaže, prekid trudnoće mora se dovršiti drugom metodom.
- Ako bolesnica želi nastaviti trudnoću, mora se provoditi pažljivo praćenje trudnoće ultrazvukom u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi, s posebnom pozornošću na udove.

Dojenje

Mifepriston se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Posljedično, primjenu mifepristona tijekom dojenja treba izbjegavati.

Plodnost

Mifepriston ne utječe na plodnost. Moguće je da žena ponovno zatrudni čim se dovrši prekid trudnoće. Stoga je važno obavijestiti bolesnicu da počne s kontracepcijom odmah nakon što se potvrdi prekid trudnoće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu poznati podaci koji bi pokazivali da postoji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može nastupiti omaglica kao nuspojava svojstvena procesu pobačaja. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima potrebno je uzeti u obzir mogućnost nastanka ove nuspojave.

4.8 Nuspojave

Učestalost nastanka nuspojava kategorizira se na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije

Često:

- Infekcija nakon pobačaja. Sumnja na infekciju ili potvrda infekcije (endometritis, upalna bolest zdjelice) zabilježene su u manje od 5% žena.

Vrlo rijetko:

- U vrlo rijetkim slučajevima nakon medikamentoznog pobačaja, neodobrenim vaginalnim ili bukalnim putem primjene tableta mizoprostola za peroralnu primjenu, zabilježeni su ozbiljni ili smrtonosni toksični šok i septički šok (prouzročen bakterijama *Clostridium sordellii* ili *Escherichia coli*), s vrućicom ili bez nje ili drugim očiglednim simptomima infekcije. Kliničari moraju imati na umu ovu potencijalno smrtonosnu komplikaciju (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko:

- glavobolja

Krvožilni poremećaji

Manje često:

- hipotenzija (0,25%)

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:

- mučnina, povraćanje, proljev (ovi gastrointestinalni učinci povezani s primjenom prostaglandina često su zabilježeni)

Često:

- grčevi, blagi ili umjereni

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:

- preosjetljivost: kožni osipi manje česti (0,2%)

Rijetko:

- Zabilježeni su i pojedinačni slučajevi urtikarije, eritroderme, nodoznog eritema, toksične epidermalne nekrolize.

Vrlo rijetko:

- angioedem

Nepoznato:

- akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često:

- Vrlo česte su kontrakcije ili grčevi maternice (10 do 45%) u satima nakon uzimanja prostaglandina.

Često:

- Obilno krvarenje nastaje u približno 5% slučajeva i može zahtijevati hemostatsku kiretažu u manje od 1,4% slučajeva.

Rijetko:

- Ruptura uterusu: ruptura uterusu rijetko je zabilježena nakon primjene prostaglandina za izazivanje prekida trudnoće u drugom tromjesečju ili indukcije poroda u slučaju smrti fetusa u maternici tijekom trećeg tromjesečja. Rupture uterusu osobito su se javljale u višerotkinja i žena s ožiljkom od carskog reza.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko:

- malaksalost, vagalni simptomi (navale vrućine, omaglica, zimice), vrućica

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

U slučaju nehotičnog gutanja prevelike količine lijeka mogu se pojaviti znakovi zatajenja nadbubrežnih žlijezda. Zbog znakova akutnog trovanja može biti potrebno specijalističko liječenje, uključujući primjenu deksametazona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali spolni hormoni i modulatori reproduktivne funkcije / antiprogestogen
ATK oznaka: G03XB01.

Mifepriston je sintetički steroid s antiprogestacijskim djelovanjem koje je posljedica kompeticije s progesteronom za progesteronske receptore.

U dozama u rasponu od 3 do 10 mg/kg peroralno, inhibira djelovanje endogenog ili egzogenog progesterona u različitim životinjskim vrstama (štakor, miš, kunić i majmun). Ovo se djelovanje očituje u obliku prekida trudnoće u glodavaca.

Kad se primjenjuje ženama u dozi od 1 mg/kg ili višoj, mifepriston djeluje na endometrij i miometrij suprotno progesteronu. Tijekom trudnoće senzibilizira miometrij na djelovanje prostaglandina koji izaziva kontrakcije. Tijekom prvog tromjesečja, premedikacija mifepristonom omogućuje dilataciju i otvaranje vrata maternice. Dok klinički podaci pokazuju da mifepriston olakšava dilataciju vrata maternice, nema dostupnih podataka koji bi pokazivali da je rezultat tog učinka sniženje stope ranih ili kasnih komplikacija postupka dilatacije.

U slučaju ranog prekida trudnoće, kombinacija analoga prostaglandina koji se primjenjuje sekvencijski nakon mifepristona dovodi do povećanja stope uspješnosti u približno 95% slučajeva i ubrzava izbacivanje ploda.

Rezultati kliničkih ispitivanja blago se razlikuju ovisno o primijenjenom prostaglandinu i vremenu primjene.

Stopa uspjeha je oko 95% kad se 600 mg mifepristona kombinira s 400 µg mizoprostola peroralno do 49. dana amenoreje, a kad se kombinira s gemeprostom primijenjenim vaginalno, doseže 98% do 49. dana amenoreje i 95% do 63. dana amenoreje.

Stopa neuspjeha razlikuje se prema kliničkim ispitivanjima i vrsti primijenjenog prostaglandina. Kod sekvencijalne primjene lijeka Mifegyne i nakon njega analoga prostaglandina, neuspjeh se događa u 1,3-7,5% slučajeva, od čega je:

- 0-1,5% nastavak trudnoće
- 1,3-4,6% djelomični pobačaj, s nepotpunim izbacivanjem ploda
- 0-1,4% hemostatska kiretaža.

Kod trudnoća do 49. dana amenoreje, ispitivanja u kojima se uspoređivalo 200 mg sa 600 mg mifepristona u kombinaciji s 400 µg mizoprostola peroralno ne mogu isključiti nešto viši rizik od nastavka trudnoće kod primjene doze od 200 mg.

Kod trudnoća do 63. dana amenoreje, ispitivanja u kojima se uspoređivalo 200 mg sa 600 mg mifepristona u kombinaciji s 1 mg gemeprosta vaginalno ukazuju na to da 200 mg mifepristona može biti jednako učinkovito kao i 600 mg mifepristona:

- stope potpunog pobačaja kod primjene 200 mg i 600 mg iznosile su 93,8% odnosno 94,3% u žena u kojih je amenoreja trajala < 57 dana (n=777, SZO 1993), te 92,4% odnosno 91,7% u žena u kojih je amenoreja trajala 57-63 dana (n=896, SZO 2001).
- Stope nastavka trudnoće kod primjene 200 mg i 600 mg iznosile su 0,5% odnosno 0,3% u žena u kojih je amenoreja trajala < 57 dana, te 1,3% odnosno 1,6% u žena u kojih je amenoreja trajala 57-63 dana.

Kombinacije mifepristona s drugim analogima prostaglandina osim mizoprostola i gemeprosta nisu ispitane.

Tijekom prekida trudnoće iz medicinskih razloga *nakon prvog tromjesečja*, mifepriston primijenjen u dozi od 600 mg 36-48 sati prije prve primjene prostaglandina smanjuje interval indukcije pobačaja i također smanjuje doze prostaglandina potrebne za izbacivanje ploda.

Kad se primjenjuje za indukciju pobačaja nakon smrti fetusa *in utero*, sam mifepriston izaziva izbacivanje u oko 60% slučajeva unutar 72 sata nakon prvog uzimanja. U tom slučaju nije potrebna primjena prostaglandina ili oksitocinskih lijekova.

Mifepriston se veže za glukokortikoidni receptor. Kod životinja, pri dozama od 10 do 25 mg/kg inhibira djelovanje deksametazona. U čovjeka se antiglukokortikoidno djelovanje očituje u dozi od 4,5 mg/kg ili višoj i to kompenzacijskim povišenjem ACTH i korizola. Glukokortikoidno biodjelovanje (GBA; engl. *Glucocorticoid Bioactivity*) može biti potisnuto nekoliko dana nakon primjene jednokratne doze od 200 mg mifepristona zbog prekida trudnoće. Kliničke implikacije ovoga nisu jasne, međutim povraćanje i mučnina mogu biti pojačane u podložnih žena.

Mifepriston ima slabo antiandrogeno djelovanje koje se pojavljuje u životinja samo tijekom dugotrajne primjene vrlo visokih doza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze od 600 mg, mifepriston se brzo apsorbira. Vršna koncentracija od 1,98 mg/l postiže se nakon 1,30 sati (srednje vrijednosti 10 ispitanika).

Nakon peroralne primjene niskih doza mifepristona (20 mg), apsolutna bioraspoloživost je 69%.

Distribucija

U plazmi je 98% mifepristona vezano za proteine plazme: albumin i prvenstveno alfa-1-kiselni glikoprotein (AAG), za koji može doći do zasićenja vezanja. Zbog tog posebnog vezanja, volumen distribucije i klirens mifepristona iz plazme obrnuto su proporcionalni koncentraciji AAG-a u plazmi.

Biotransformacija

N-demetilacija i terminalna hidroksilacija 17-propinilnog lanca glavni su metabolički putevi oksidativnog metabolizma u jetri.

Eliminacija

Odnos između jačine odgovora na dozu i visine doze je nelinearan. Nakon faze distribucije, eliminacija je prvo spora, koncentracija se smanjuje na polovicu između približno 12 i 72 sata, a zatim postaje brža, dajući poluvijek eliminacije od 18 sati. Pomoću tehnika radioreceptorskog testa, terminalni poluvijek iznosi do 90 sati, uključujući sve metabolite mifepristona koji se mogu vezati za progesteronske receptore.

Mifepriston se uglavnom izlučuje u stolici. Nakon primjene 600 mg obilježene doze, 10% ukupne radioaktivnosti eliminira se mokraćom, a 90% stolicom.

Značajke u posebnim skupinama ispitanika ili bolesnika

Oštećenje jetrene funkcije

Provedeno je ispitivanje na 8 žena s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi s 8 žena s normalnom funkcijom jetre, liječenih jednom oralnom dozom mifepristona od 200 mg, za procjenu farmakokinetike mifepristona i njegovih metabolita (N-demetilirani metabolit, hidroksilirani metabolit i di-demetilirani metabolit). Ukupni C_{max} mifepristona i njegovih metabolita smanjen je za polovicu u bolesnica s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa sudionicama s normalnom funkcijom jetre. Slično, ukupni AUC_{∞} bio je smanjen za 43% i 50% za mifepriston i N-demetilirani metabolit u bolesnica s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa sudionicama s normalnom funkcijom jetre. Ovo smanjenje izloženosti moglo bi biti uzrokovano smanjenjem apsorpcije i/ili vezanja za proteine. Ali klinički najvjerojatnije nije relevantno jer se procjena nevezanih frakcija mifepristona i njegovih metabolita (0,2 do 6%) ne može izvesti s dovoljnom točnošću da bi se mogla razlikovati značajna varijacija između dviju skupina. Uzimajući u obzir gore navedeno, kliničke posljedice primjene 200 mg mifepristona u bolesnica s umjerenim oštećenjem jetre nisu poznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima u štakora i majmuna u trajanju do 6 mjeseci, mifepriston je izazvao učinke povezane s njegovim antihormonskim (antiprogesteronskim, antiglukokortikoidnim i antiandrogenim) djelovanjem.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, mifepriston djeluje kao potentan abortiv. U štakora i miševa koji su preživjeli fetalnu izloženost mifepristonu nije opažen nikakav teratogeni učinak mifepristona. Međutim, u kunića koji su preživjeli fetalnu izloženost opažene su fetalne anomalije (lubanjskog svoda, mozga i leđne moždine). Učinak je ovisio o dozi. Broj fetusa majmuna koji su preživjeli abortivno djelovanje mifepristona nije bio dovoljan da bi se mogla donijeti zaključna procjena. Nisu opaženi znakovi teratogenosti mifepristona kod *in vitro* postimplantacijske izloženosti embrija štakora i majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
kukuruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Lijek čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijska perforirana blister pakiranja s jediničnim dozama s 1, 3 x 1, 15 x 1 ili 30 x 1 tabletom.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-135441123

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. svibnja 2024.