

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mifegyne 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje mifepristonum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté, válcovité, bikonvexní tablety o průměru 11 mm, na jedné straně vyraženo „167 B“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

Pro ukončení těhotenství mohou být anti-progesteron mifepriston a analog prostaglandinu předepisovány a podávány pouze v souladu se zákony a předpisy dané země.

4.1 Terapeutické indikace

1- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství.

Při sekvenčním použití analogů prostaglandinu do 63 dnů amenorey (viz bod 4.2).

Mifegyne není možné v ČR použít k indikaci ukončení nitroděložního těhotenství mezi 50. – 63. dnem z důvodu nepřítomnosti gemeprostu na trhu.

2- Změkčení a dilatace děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru.

3- Příprava pro působení analogů prostaglandinu při ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů (*po prvním trimestru*).

4- Indukce porodu při úmrtí plodu in utero.

U pacientek, u nichž není možné použít prostaglandin nebo oxytocin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování 1- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství

Způsob podání bude následující:

- Do 49 dnů amenorey:

Užívá se 600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) v jedné perorální dávce následované po 36 až 48 hodinách podáním analogu prostaglandinu: misoprostolu 400 µg perorálně nebo gemeprostu 1 mg vaginálně.

Alternativně je také možné užít 200 mg mifepristonu (tj. 1 tableta po 200 mg) v jedné perorální dávce následované po 36 až 48 hodinách podáním analogu prostaglandinu gemeprostu 1 mg vaginálně (viz bod 5.1. Farmakodynamické vlastnosti).

Při současné léčbě induktory CYP3A4 je nutná úprava dávky na vyšší (600 mg) (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

- Mezi 50–63 dny amenorey

Užívá se 600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) v jedné perorální dávce následované po 36 až 48 hodinách podáním analogu prostaglandinu gemeprost 1 mg vaginálně.

Alternativně je možné také užít 200 mg mifepristonu (tj. 1 tableta po 200 mg) v jedné perorální dávce následované po 36 až 48 hodinách podáním analogu prostaglandinu gemeprost 1 mg vaginálně (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Při současné léčbě induktory CYP3A4 je nutná úprava dávky na vyšší (600 mg) (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Informace o dávkování misoprostolu nebo gemeprostu jsou obsaženy v příslušných informacích o přípravcích.

2- Změkčení a dilatace děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru

Užívá se 200 mg mifepristonu (1 tableta) v jedné perorální dávce následované po 36 až 48 hodinách (ne však později) chirurgickým ukončením těhotenství.

3- Příprava pro působení analogů prostaglandinu při ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů

Užívá se 600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) v jedné perorální dávce 36 až 48 hodin před plánovaným podáním prostaglandinu, které se bude opakovat tak často, jak je indikováno.

4- Indukce porodu při úmrtí plodu in utero

Užívá se 600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) v jedné perorální dávce denně po dobu dvou následných dnů.

Porod se má vyvolat obvyklými metodami, pokud nezačal do 72 hodin po prvním podání mifepristonu.

Dojde-li ke zvracení do 45 minut po požití dávky, účinnost mifepristonu může být snížena; v takovém případě se doporučuje opětovné perorální užití dávky 600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg).

Pediatrická populace

Údaje o použití mifepristonu u dospívajících jsou omezené.

Způsob podání

Tablety mifepristonu jsou určeny pouze k perorálnímu užití a nesmí být užívány žádným jiným způsobem podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek SE NESMÍ NIKDY předepisovat v následujících situacích.

VE VŠECH INDIKACÍCH

- chronické selhání nadledvin,
- hypersenzitivita na mifepriston nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžké astma nekontrolované léčbou,
- dědičná porfyrie.

V indikaci: farmakologického ukončení vyvíjejícího se těhotenství

- těhotenství, které nebylo potvrzeno ultrazvukem nebo biologickými testy,
- těhotenství po 63 dnech amenorey,
- podezření na mimoděložní těhotenství,
- kontraindikace zvoleného analogu prostaglandinu.

V indikaci: změkčení a dilatace děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství

- těhotenství, které nebylo potvrzeno ultrazvukem nebo biologickými testy,
- těhotenství po 84 dnech amenorey nebo později,
- podezření na mimoděložní těhotenství.

V indikaci: příprava pro působení analogů prostaglandinu při ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů (po prvním trimestru)

- kontraindikace zvoleného analogu prostaglandinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

Vzhledem ke svému abortivnímu vlastnostem nemá být mifepriston nikdy užíván pacientkou s probíhajícím těhotenstvím, která chce své těhotenství dokončit.

Trvání těhotenství musí být stanoveno rozhovorem s pacientkou a klinickým vyšetřením. Doporučuje se ultrazvukové vyšetření dělohy.

V souvislosti s mifepristonem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy (viz bod 4.8). U pacientek, u kterých se vyskytnou závažné kožní nežádoucí účinky, je třeba léčbu mifepristonem ihned ukončit. Opakovaná léčba mifepristonem se nedoporučuje.

Farmakokinetika, bezpečnost a snášenlivost mifepristonu 200 mg byla zkoumána u žen se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými ženami s normální funkcí jater. Statistické analýzy celkové AUC ∞ a C $_{max}$ pro mifepriston, N-demetylovaný metabolit, hydroxylovaný metabolit a di-demetylovaný metabolit ukázaly snížení celkového maxima i expozice u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými ženami. Tento pokles expozice mohl být způsoben snížením absorpce a/nebo vazby na proteiny. Možné důsledky středně těžké poruchy funkce jater na nevázanou frakci však nebylo možné určit. Závěrem lze říci, že klinické důsledky podání 200 mg mifepristonu u pacientky se středně těžkou poruchou funkce jater jsou neznámé.

<p><i>Vzhledem k tomu, že neexistují specifické studie, mifepriston se nedoporučuje u pacientek s:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>malnutricí</i>
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- <i>jaterním selháním</i>- <i>renálním selháním.</i> |
|--|

1- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství

Tato metoda vyžaduje aktivní zapojení ženy, která musí být poučena o následujících podmínkách použití této metody:

- o nezbytnosti kombinované léčby s analogem prostaglandinu podávaným při druhé návštěvě zdravotnického zařízení 36–48 hodin po podání tohoto přípravku,
- o potřebě kontrolní návštěvy (třetí návštěvy zdravotnického zařízení) během 14 až 21 dnů po užití mifepristonu ke kontrole, zda byl plod zcela vypuzen,
- o možném selhání metody, které může vést k nutnosti ukončit těhotenství jinou metodou.

V případě, že se jedná o těhotenství při zavedeném nitroděložním tělísku, bude nutné tělísko před podáním mifepristonu vyjmout.

- Rizika spojená s metodou

- Selhání

Nezanedbatelné riziko selhání, jež se vyskytuje u 1,3 až 7,5 % případů, činí kontrolní návštěvu za účelem vyšetření, zda došlo k úplnému vypuzení plodu, zcela nutnou. Ve vzácných případech neúplného vypuzení může být nezbytné ukončit těhotenství chirurgickou revizí.

Účinnost metody farmakologického ukončení těhotenství se snižuje s paritou a následně zvyšujícím se věkem ženy.

- Krvácení

Pacientku je nutné informovat o prolongovaném vaginálním krvácení (v průměru asi 12 dnů nebo déle po užití mifepristonu), které může být silné. Ke krvácení dochází téměř ve všech případech, přesto se nejedná o důkaz kompletního vypuzení plodu.

Krvácení může nastat velmi rychle po užití misoprostolu, někdy naopak nastane později:

- v 60 % případů dojde k vypuzení plodu do 4 hodin po užití misoprostolu,
- ve zbývajících 40 % případů dojde k vypuzení plodu v rozmezí 24 až 72 hodin po užití misoprostolu.

Vzácně může dojít k vypuzení plodu již před podáním analogu prostaglandinu (přibližně ve 3 % případů). I v tomto případě je však nutná kontrolní návštěva k ověření toho, zda byl plod zcela vypuzen a děloha je prázdná.

Pacientka musí být informována, že se nemá příliš vzdalovat od zdravotnického centra, ve kterém byla předepsaná medikace, dokud se nepotvrdí kompletní vypuzení plodu. Pacientka obdrží přesné pokyny, koho má kontaktovat a kam se má dostavit v případě jakýchkoliv problémů, zejména dojde-li k velmi silnému vaginálnímu krvácení. Silné krvácení je takové, které trvá více než 12 dní a/nebo je silnější než obvyklé menstruační krvácení.

Kontrolní návštěva musí proběhnout během 14 až 21 dnů po podání mifepristonu, aby se odpovídajícím způsobem (klinickým vyšetřením společně s měřením beta-hCG nebo ultrazvukovým vyšetřením) ověřilo, že vypuzení plodu je úplné a že vaginální krvácení ustalo. V případě perzistujícího krvácení (dokonce i mírného) i po kontrolní návštěvě je třeba po několika dnech provést kontrolu k ověření toho, že krvácení ustalo.
--

V případě podezření na probíhající těhotenství může být zapotřebí další ultrazvukové vyšetření.

Přetrvávající vaginální krvácení v této době může znamenat neúplný potrat nebo nediagnostikované ektopické těhotenství, a poté je třeba zvážit odpovídající léčbu.

Vzhledem k tomu, že při farmakologickém ukončení těhotenství dochází v 0 až 1,4 % případů k silnému krvácení vyžadujícímu hemostatickou kyretáž, je třeba u pacientek s poruchami hemostázy, s hypokoagulací nebo s anémií zvláštní opatrnosti. Rozhodnutí o použití farmakologické nebo chirurgické metody mají učinit specialisté dle typu poruchy hemostázy a stupně anémie.

V případě probíhajícího těhotenství diagnostikovaného po kontrolní návštěvě bude ženě navrženo ukončení těhotenství jinou metodou.

- Infekce

Vážné případy (včetně fatálních) toxického a septického šoku následujícího po infekci atypickými patogeny (*Clostridium sordellii* nebo *Escherichia coli*) byly hlášeny po farmakologickém abortu s použitím 200 mg mifepristonu následovaného neautorizovaným vaginálním či bukalním podáním tablet misoprostolu. Lékaři si mají být této potenciálně fatální komplikace vědomi.

2- Změkčení a dilatace děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství

Pro úplnou účinnost terapie musí být použití přípravku Mifegyne následováno po 36 až 48 hodinách, nikoli však později, chirurgickým ukončením.

• Rizika spojená s metodou

- Krvácení

Žena bude informována, že po užití přípravku Mifegyne může dojít k vaginálnímu krvácení, které může být silné. Před vlastním zákrokem je nutné pacientku informovat o riziku spojeném s potratem (i když je minimální). Pacientka bude informována o tom, kam má jít na kontrolu za účelem vyšetření úplnosti vypuzení plodu nebo v případě náhlých komplikací.

Vzhledem k tomu, že zhruba u 1 % pacientek dochází k silnému krvácení vyžadujícímu kyretáž, je třeba věnovat pacientkám s poruchami hemostázy, hypokoagulací nebo těžkou anémií zvláštní pozornost.

- Další rizika

Dalšími riziky jsou rizika spojená s chirurgickým zákrokem.

Opatření pro použití

1- Ve všech případech

V případě podezření na akutní selhání nadledvin je doporučeno podání dexamethasonu. 1 mg dexamethasonu antagonizuje dávku 400 mg mifepristonu. Vzhledem k antiglukokortikoidní aktivitě mifepristonu může být účinnost dlouhodobé léčby kortikosteroidy včetně inhalačních kortikosteroidů u astmatických pacientů snížena během 3 až 4 dnů po užití přípravku Mifegyne. Léčbu je třeba upravit.

Rh aloimunizace

Farmakologické ukončení těhotenství vyžaduje stanovení Rh faktoru a tím i prevenci Rh aloimunizace, a zároveň i přijetí jiných obecných opatření, která jsou obvykle prováděna při jakémkoliv ukončení těhotenství.

Zahájení používání antikoncepce po farmakologickém ukončení těhotenství

V průběhu klinických studií došlo k otěhotnění v období mezi vypuzením plodu a obnovením menstruace. Proto se ihned po klinickém potvrzení ukončení těhotenství farmakologickou procedurou doporučuje zahájit používání antikoncepce.

Jiná

Je třeba rovněž dodržovat bezpečnostní upozornění týkající se analogů prostaglandinu.

2- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství

Po podání analogu prostaglandinu byly hlášeny vzácné, ale závažné kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu a/nebo spasmus koronárních tepen a závažná hypotenze). Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při podávání ženám s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění (tj. věk nad 35 let s pravidelným kouřením, hyperlipidemie, diabetes mellitus) nebo s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním.

3- Pro sekvenční použití přípravku Mifegyne prostaglandin, bez ohledu na indikaci

Je třeba odpovídajícím způsobem dodržovat opatření týkající se prostaglandinu.

Způsob podání prostaglandinu

Při užití a po dobu tří hodin po užití léku má být pacientka sledována ve zdravotnickém zařízení, aby nedošlo k nezaznamenání možných akutních účinků podání prostaglandinu. Zdravotnické zařízení musí být vybaveno odpovídajícím zdravotnickým vybavením.

Při propuštění ze zdravotnického zařízení musí být všem pacientkám poskytnuty v případě potřeby vhodné léky, musí být řádně poučeny o možných pravděpodobných příznacích a projevech, které se mohou objevit a musí mít přímý přístup do zdravotnického zařízení, a to buď telefonicky či osobně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamická interakce

Ke snížení účinnosti metody může teoreticky dojít v důsledku antiprostaglandinových vlastností nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové). Některé údaje naznačují, že souběžné podávání NSAID léků v den podání prostaglandinu nemá nepříznivý vliv na účinky mifepristonu nebo prostaglandinu na zranění děložního hrdla nebo děložní kontraktilitu a nesnižuje klinickou účinnost farmakologického ukončení těhotenství.

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na mifepriston

Souběžné podávání mifepristonu s inhibitory CYP3A4 itraconazolem zvýšilo AUC mifepristonu 2,6krát a expozici jeho metabolitů 22-hydroxymifepristonu a N-demethylu mifepristonu 5,1krát, resp. 1,5krát. C_{max} se zvýšila 1,5krát pro mifepriston a 1,8krát pro 22-hydroxy mifepriston a snížila se na 0,7krát pro N-demethyl mifepriston. Zvýšená expozice se očekává při souběžném podávání mifepristonu se silným inhibitory CYP3A4 (C_{max} se zvyšuje 1,5krát). To však s největší pravděpodobností není klinicky relevantní. Při souběžném podávání mifepristonu s inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem nebo grapefruitovou šťávou) není nutná úprava dávky.

Bylo zjištěno, že souběžné podávání mifepristonu s induktorem CYP3A4 rifampicinem snížilo AUC mifepristonu 6,3krát a jeho metabolitů 22-hydroxymifepristonu a N-demethylmifepristonu 20krát, resp. 5,9krát. Snížení účinnosti lze proto očekávat při souběžném podávání mifepristonu s induktory CYP3A4

(např. rifampicin, dexamethason, třezalka tečkovaná a některá antikonvulziva jako fenytoin, fenobarbital, karbamazepin).

Proto se v případě, že má být provedeno farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství u pacientky léčené silným nebo středně silným induktorem CYP3A4, doporučuje podat jednorázovou perorální dávku 600 mg (tj. 3 tablety po 200 mg), následovanou po 36 až 48 hodinách podáním analogu prostaglandinu (misoprostol 400 µg perorálně nebo gemeprost 1 mg vaginálně).

Vliv mifepristonu na jiné léčivé přípravky

Údaje *in vitro* a *in vivo* naznačují, že mifepriston je inhibitorem CYP3A4. Souběžné podávání mifepristonu může vést ke zvýšení sérových hladin léků, které jsou metabolizovány CYP3A4. Vzhledem k pomalé eliminaci mifepristonu z těla mohou být tyto interakce pozorovány po delší období po jeho podání. Proto je třeba opatrnosti při podávání mifepristonu s léky, které jsou substrátem CYP3A4 a mají úzké terapeutické spektrum, včetně některých léků používaných během celkové anestézie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U zvířat (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti) vylučuje abortifacientní účinek mifepristonu správné hodnocení případného teratogenního účinku molekuly.

Při subabortivních dávkách byly pozorovány malformace u králíků, ale nikoliv u potkanů, myši nebo opic.

V klinické praxi byly vzácně hlášeny případy malformací dolních končetin u lidí (včetně tzv. koňské nohy – PEC) při podání samotného mifepristonu nebo spojených s prostaglandiny. Jedním z možných mechanismů může být syndrom amniového pásu. Množství dat je však příliš limitované na to, aby bylo možno stanovit, zda je molekula lidským teratogenem.

Proto:

- Pacientky je třeba informovat, že kvůli riziku selhání farmakologické metody ukončení těhotenství a riziku pro plod je kontrolní návštěva povinná (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Pokud se při kontrolní návštěvě zjistí selhání metody (životaschopné probíhající těhotenství) a pacientka bude i nadále souhlasit, je třeba ukončení těhotenství provést jinou metodou.
- Pokud si pacientka bude přát ve svém těhotenství pokračovat, musí být zavedeno důkladné ultrazvukové monitorování těhotenství ve specializovaném zařízení se zvláštní pozorností věnovanou končetinám plodu.

Kojení

Mifepriston se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Proto je třeba se použití mifepristonu během kojení vyhnout.

Fertilita

Mifepriston nemá vliv na fertilitu. Je možné, že žena otěhotní ihned po provedení farmakologického ukončení těhotenství. Pacientka má být proto instruována, aby zahájila užívání antikoncepce ihned po potvrzení ukončení těhotenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy žádné údaje o účinku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může se objevit závrať jako vedlejší účinek související s ukončením těhotenství. Při řízení nebo obsluhování strojů je tedy nutné vzít tento možný vedlejší účinek v úvahu.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost výskytu nežádoucích účinků je klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace Časté:

- Infekce po abortu. Podezření nebo potvrzená infekce (endometritida, pánevní zánětlivé onemocnění) byly hlášeny u méně než 5 % žen.

Velmi vzácné:

- Po farmakologickém abortu s neautorizovaným vaginálním nebo bukálním podáním tablet misoprostolu určeným pro perorální podání byly hlášeny velmi vzácné případy vážného či fatálního toxického a septického šoku (způsobeného patogeny *Clostridium sordellii* nebo *Escherichia coli*), s teplotou nebo bez teploty či jiných zjevných příznaků infekce. Lékaři si musí být vědomi této potenciálně fatální komplikace (viz bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy nervového systému Vzácné:

- Bolest hlavy.

Cévní poruchy Méně

časté:

- Hypotenze (0,25 %).

Gastrointestinální poruchy Velmi časté:

- Nausea, zvracení, průjem (tyto gastrointestinální účinky související s použitím prostaglandinu jsou hlášené často).

Časté:

- Křeče, mírné nebo středně těžké.

Poruchy kůže a podkožní tkáně Méně časté:

- Hypersenzitivita: Méně časté kožní vyrážky (0,2 %).

Vzácné:

- Byly hlášeny jednotlivé případy kopřivky, erythrodermie, erythema nodosum, toxické epidermální nekrolýzy.

Velmi vzácné:

- Angioedém.

Není známo:

- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza.

Poruchy reprodukčního systému a prsu Velmi časté:

- Velmi časté jsou kontrakce dělohy nebo křeče (10 až 45 %) během několika hodin po užití prostaglandinu.

Časté:

- Silné krvácení, které se objevuje asi u 5 % případů a může si vyžádat hemostatickou kyretáž až u 1,4 % případů.

Vzácné:

- Během indukce ukončení těhotenství v druhém trimestru nebo indukce porodu pro smrt plodu in utero během třetího trimestru byla po podání prostaglandinu méně často hlášena ruptura dělohy. Tato hlášení se objevila zejména u multipar žen nebo u žen s jizvou po císařském řezu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné:

- Malátnost, vagové příznaky (návaly horka, závratě, třesavky), horečka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl popsán žádný případ předávkování.

V případě náhodného velkého požití se mohou vyskytnout příznaky selhání nadledvin. Příznaky akutní intoxikace si mohou vyžádat léčbu specialistou, včetně podávání dexamethasonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: JINÝ POHLAVNÍ HORMON A MODULÁTOR REPRODUKČNÍ FUNKCE / ANTIPROGESTOGEN

ATC kód: GO3 X B01.

Mifepriston je syntetický steroid s antiprogestačním účinkem jako důsledek kompetice s progesteronem na progesteronových receptorech.

Při dávkách od 3 do 10 mg/kg perorálně inhibuje účinek endogenního nebo exogenního progesteronu u různých živočišných druhů (potkan, myš, králík a opice). Tento účinek se u hlodavců projevuje ukončením těhotenství.

U žen v dávkách 1 mg/kg nebo vyšších antagonizuje mifepriston endometriální a myometriální účinky progesteronu. Během těhotenství senzibilizuje myometrium ke kontrakcím vyvolaným účinky prostaglandinu. Během prvního trimestru umožňuje předléčba mifepristonem dilataci a otevření děložního hrdla. Klinické údaje sice ukázaly, že mifepriston usnadňuje dilataci cervixu, nejsou však dostupné žádné údaje, které by ukazovaly, že to vede k poklesu výskytu časných nebo pozdních komplikací dilatačního postupu.

V případě časného ukončení těhotenství vede kombinace prostaglandinového analogu použitého v sekvenčním režimu po mifepristonu ke zvýšení úspěšnosti na asi 95 % případů a urychluje vypuzení zárodku.

V klinických studiích se výsledky mírně liší podle použitého prostaglandinu a doby aplikace.

Úspěšnost je asi 95 %, pokud je 600 mg mifepristonu kombinováno s perorálně podaným misoprostolem v dávce 400 µg do 49 dnů amenorey, a u gemeprostu aplikovaného vaginálně dosahuje 98 % do 49 dnů amenorey a 95 % do 63 dnů amenorey.

Dle klinických studií a typu použitého prostaglandinu se podíl selhání liší. Selhání se objevuje u 1,3 až 7,5 % případů, kdy je podáván sekvenčně Mifegyne následovaný analogem prostaglandinu, z nichž je:

- 0 až 1,5 % probíhajících těhotenství
- 1,3 až 4,6 % částečných abortů s nekompletním vypuzením - 0 až 1,4 % hemostatických kyretáží.

U těhotenství do 49 dnů amenorey nemohou komparativní studie srovnávající 200 mg a 600 mg mifepristonu v kombinaci s 400 µg misoprostolu perorálně vyloučit v případě dávky 200 mg mírně vyšší riziko pokračujícího těhotenství.

U těhotenství do 63 dnů amenorey naznačují komparativní studie srovnávající dávky 200 mg a 600 mg mifepristonu v kombinaci s 1 mg gemeprostu vaginálně, že v dávce 200 mg může být mifepriston stejně účinný jako v dávce 600 mg.

- Podíl kompletních potratů u dávky 200 mg a 600 mg byl 93,8 % a 94,3 % u žen s < 57 dny amenorey (n = 777. WHO 1993) a 92,4 % a 91,7 %, u žen s 57 až 63 dny amenorey (n = 896, WHO 2001).
- Podíl probíhajících těhotenství u dávek 200 mg a 600 mg byl 0,5 % a 0,3 % u žen s < 57 dny amenorey a 1,3 % a 1,6 % u žen s 57 až 63 dny amenorey.

Kombinace mifepristonu s analogy prostaglandinu mimo misoprostolu a gemeprostu nebyly studovány.

Během ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů *po prvním trimestru* snižoval podávaný mifepriston v dávce 600 mg 36 až 48 hodin před prvním podáním prostaglandinu interval indukce potratu a také snižoval dávky prostaglandinu nutné pro vyloučení plodu.

Pokud se používá pro indukci porodu mrtvého plodu in utero, indukuje mifepriston samotný vyloučení u asi 60 % případů během 72 hodin po prvním požití. V takovém případě by nebylo podávání prostaglandinu nebo oxytocinu nutné.

Mifepriston se váže na glukokortikoidní receptor. U zvířat v dávkách 10 až 25 mg/kg inhibuje účinek dexamethasonu. U člověka se antiglukokortikoidní účinek projevuje při dávce 4,5 mg/kg nebo vyšší kompenzatorní elevací ACTH a kortizolu. Glukokortikoidní bioaktivita (GBA) může být snížena po dobu několika dnů po jednom podání 200 mg mifepristonu pro ukončení těhotenství. Klinické implikace tohoto jsou nejasné, avšak může dojít ke zvýšenému zvracení a nauzey u citlivých žen.

Mifepriston má slabý antiandrogenní účinek, který se projevuje pouze u zvířat během delšího podávání velmi vysokých dávek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky 600 mg je mifepriston rychle vstřebáván. Vrcholové koncentrace 1,98 mg/l je dosaženo po 1,3 hodinách (průměr 10 subjektů).

Po perorálním podání nízkých dávek mifepristonu (20 mg) dosahuje absolutní biodostupnost 69 %.

Distribuce

U plazmatického mifepristonu je 98 % vazba na plazmatické proteiny: albumin a hlavně alfa-1-kyselé glykoprotein (AAG), na který je vazba satureovatelná. Vzhledem k této specifické vazbě jsou distribuční objem a plazmatická clearance mifepristonu nepřímě úměrné plazmatické koncentraci AAG.

Biotransformace

Primárními metabolickými cestami jaterního oxidačního metabolismu jsou N-demethylace a terminální hydroxylace 17-propinylového řetězce.

Eliminace

Dávková odpověď je nelineární. Po distribuční fázi je eliminace nejprve pomalá, koncentrace se snižuje o polovinu mezi asi 12 a 72 hodinami, a pak je rychlejší, s eliminačním poločasem 18 hodin. Podle radioreceptorové analýzy je terminální poločas kratší než 90 hodin a zahrnuje všechny metabolity mifepristonu, které jsou schopné vazby na progesteronové receptory.

Mifepriston se vylučuje převážně stolicí. Po podání 600 mg značené dávky je 10 % celkové radioaktivity vylučováno v moči a 90 % ve stolici.

Charakteristiky ve zvláštních skupinách subjektů či pacientek

Porucha funkce jater

Byla provedena studie na 8 ženách se středně těžkou poruchou funkce jater a 8 ženách s normální funkcí jater, kterým byla podána jednorázová perorální dávka 200 mg mifepristonu, za účelem zhodnocení farmakokinetiky mifepristonu a jeho metabolitů (N-demetylovaný metabolit, hydroxylovaný metabolit a di-demetylovaný metabolit). Celková C_{max} mifepristonu a jeho metabolitů byla u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater snížena na polovinu ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Podobně byla celková AUC_∞ snížena o 43 % a 50 % pro mifepriston a N-demetylovaný metabolit u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Toto snížení expozice mohlo být způsobeno snížením absorpce a/nebo vazby na proteiny. Z klinického hlediska to však s největší pravděpodobností není relevantní, protože hodnocení nevázaných frakcí mifepristonu a jeho metabolitů (0,2 až 6 %) nebylo možné provést s dostatečnou přesností umožňující rozlišit jakékoli významné rozdíly mezi oběma skupinami. Vzhledem k výše uvedenému jsou klinické důsledky podání 200 mg mifepristonu u pacientky se středně těžkou poruchou funkce jater neznámé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích u potkanů a opic o délce do 6 měsíců produkoval mifepriston účinky související s jeho antihormonální aktivitou (antiprogesteronová, antiglukokortikoidní a antiandrogenní). V reprodukčních toxikologických studiích působí mifepriston jako potentní abortifacient. U potkanů a myši, které přežily fetální expozici, nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky mifepristonu. U králíků, kteří přežili fetální expozici, se objevily fatální abnormality (lebeční klenba, mozek a mícha). Tento účinek závisel na velikosti dávky. U opic byl počet plodů přeživších abortifacientní účinek mifepristonu nedostatečný pro jednoznačné zhodnocení. U embryí potkanů a opic po postimplimentaci, která byla vystavena mifepristonu in vitro, nebyl pozorován žádný důkaz teratogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
kukuřičný škrob
povidon (E1201)
magnesium-stearát (E572)
mikrokryсталická celulóza (E460).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al perforovaný jednodávkový blistr obsahující 1, 3 x 1, 15 x 1 nebo 30 x 1 tabletu. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

54/245/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 9. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 23. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 5. 2024