

PŘÍLOHA I

**SEZNAM SMYŠLENÝCH NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ,
ZPŮSOB PODÁNÍ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Belgie	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Dánsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Estonsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Finsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Contragest GmbH Pharmavertrieb Kelsterbacher Str. 28 D-64546 Walldorf-Moerfelden Německo	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání

Řecko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Lotyšsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	Exelgyn S.A. 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Norsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Španělsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Švédsko	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Bipharma B.V. Postbus 151 1380 AD Weesp Nizozemsko	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris Francie	Mifegyne	200 mg	Tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU
ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKHO ZHODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH MIFEPRISTON (viz příloha I)

Mifepriston je synteticky připravený steroid s antiprogestačním účinkem coby výsledkem jeho soutěžení s progesteronem na progesteronových receptorech. U žen při dávkách vyšších nebo rovných 1 mg/kg se mifepriston chová jako antagonist progesteronu a ovlivňuje jeho účinek na endometrium a myometrium. Během těhotenství činí myometrium citlivé ke kontrakcím, čímž indukuje působení prostaglandinu. V případě předčasného ukončení těhotenství kombinace mifepristonu a následně podaného prostaglandinového analogu vede ke zvýšení úspěšnosti na přibližně 95 % případů a zrychluje vypuzení plodu.

Francie požadovala, aby výbor pro humánní léčivé přípravky vyjádřil svůj názor na profil přínosů a rizik mifepristonu s ohledem na otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti, pokud jde o používání schválené dávky 600 mg mifepristonu při indikaci následujícího znění: „farmakologicky vyvolané ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství za sekvenčního použití prostaglandinového analogu“ v porovnání s použitím 200mg dávky mifepristonu. Kromě toho Francie vyjádřila obavy týkající se bezpečnosti používání mifepristonu.

Výbor CHMP při vypracování závěru ohledně dávkování mifepristonu určeného k použití v kombinaci s prostaglandinovým analogem (gemeprostem nebo misoprostolem) s indikací: „farmakologicky vyvolané ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství za sekvenčního použití prostaglandinového analogu (gemeprostu nebo misoprostolu) do 63. dne amenorrhey“ zvážil dostupné klinické údaje včetně literatury a mezinárodních klinických pokynů.

Výbor CHMP potvrdil použití 600mg dávky mifepristonu společně se 400 µg perorálně podávaného misoprostolu nebo 1 mg gemeprostu podávaného *per vaginam* za účelem ukončení těhotenství do 49. dne a rozšířil použití 600mg dávky v kombinaci s 1 mg gemeprostu podávaného *per vaginam* k ukončení těhotenství až do 63. dne trvání amenorrhey.

Výbor CHMP dále doporučil alternativní dávku mifepristonu, a to 200mg dávku, která by se používala v kombinaci s 1 mg gemeprostu podávaným *per vaginam* za účelem ukončení těhotenství až do 63. dne amenorrhey. Na základě dostupných publikovaných údajů se výbor CHMP domnívá, že gemeprost podávaný *per vaginam* představuje v kombinaci s mifepristonem účinnější prostaglandin než perorálně podávaný misoprostol. Ačkoliv dostupné údaje ohledně kombinace 200 mg mifepristonu a 1 mg gemeprostu jsou omezené, výbor CHMP se také domnívá, že u této kombinace bylo dosahováno hodnot svědčících o podobně vysoké účinnosti s ohledem na úplnost abortu a pokračování těhotenství, jako vykazovala kombinace 600 mg mifepristonu a 1 mg gemeprostu.

Na základě nekomparativních studií výbor CHMP zastává názor, že účinnost dávek 200 mg a 600 mg mifepristonu je co do úspěšnosti srovnatelná, jsou-li podány spolu s 1 mg gemeprostu aplikovaného *per vaginam* za účelem vyvolání abortu, a to do 49. dne amenorrhey i mezi 50. a 63. dnem amenorrhey. Nicméně s ohledem na pokračování těhotenství se výbor CHMP domnívá, že je přijatelné ponechat dávku 600 mg mifepristonu k ukončení těhotenství do 49. dne gestace, je-li tato zkombinována se 400 µg misoprostolu ve formě perorálně užívaných tablet. Na základě 3 nekomparativních studií výbor CHMP totiž nepodporuje konzistentní účinnost dávky 200 mg mifepristonu v kombinaci s 400 µg perorálně podávaného misoprostolu.

Vzhledem k bezpečnosti používání postupů ukončení těhotenství i bezpečnost souvisejícího používání prostaglandinového analogu, jako např. tablet misoprostolu, výbor CHMP potvrzuje, že perorálně podávaný misoprostol lze použít k farmakologicky vyvolanému ukončení těhotenství do 49. dne amenorrhey pouze s 600mg dávkou mifepristonu. Byly hlášeny velmi ojedinělé případy fatálního toxického šoku po řízeném farmakologickém ukončení těhotenství při použití 200 mg mifepristonu, po němž následovalo neschválené vaginální podání tablet misoprostolu určených k podání perorálně. Výbor CHMP proto doporučuje, aby lékaři respektovali schválený režim, spočívající v kombinaci

600 mg mifepristonu a 400 µg perorálně podávaného misoprostolu, a znovu při té příležitosti zdůrazňuje rizika spojená s výše uvedeným neschváleným postupem.

V tomto smyslu výbor CHMP sjednotil indikace použití mifepristonu v rámci EU.

Výbor CHMP na základě těchto zjištění došel k závěru, že výsledná účinnost mifepristonu závisí na délce trvání amenorrhey, typu použitého prostaglandinu a příslušné cestě jeho podání.

S ohledem na bezpečnost výbor CHMP odsouhlasil doplňující upozornění a varování vztahující se k používání mifepristonu, která by měla být součástí souhrnu údajů o přípravku, např. týkající se rizika těžkého krvácení, současně užívaných léků, interakcí, rizik hrozících konkrétním populacím, infekcí a sledování pacientek podstupujících ukončení těhotenství. Souhrn údajů o přípravku byl zevrubně revidován a veškeré změny byly odpovídajícím způsobem zohledněny v příbalových informacích.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil výsledky procesu přezkoumání pro léčivé přípravky obsahující mifepriston dle čl. 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění.
 - Výbor zvážil skutečnost, že mifepriston vykazuje účinnost pro indikaci následujícího znění: „farmakologicky vyvolané ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství za sekvenčního použití prostaglandinového analogu (gemeprostu nebo misoprostolu) do 49. dne amenorrhey“, je-li podáván v dávce 200 mg nebo 600 mg společně s 1 mg gemeprostu nebo v dávce 600 mg se 400 µg misoprostolu. Výbor dále usoudil, že mifepriston vykazuje účinnost také pro indikaci následujícího znění: „farmakologicky vyvolané ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství za sekvenčního použití prostaglandinového analogu (gemeprostu nebo misoprostolu) mezi 50. a 63. dnem amenorrhey“, je-li podáván v dávce 200 mg nebo 600 mg společně s 1 mg gemeprostu.
 - Výbor vzal na vědomí, že k velmi vzácným případům fatálního toxického šoku způsobeného *Clostridium sordellii* endometritis, jež se projeví bez horečky či jakýchkoli jiných zřejmých příznaků infekce, podle hlášení došlo po farmakologickém vyvolání abortu při použití 200 mg mifepristonu s následným vaginálním podáním tablet misoprostolu, určených k perorálnímu podání. S ohledem na dostupné údaje výbor usoudil, že potenciální souvislost s použitím mifepristonu lze u těchto příhod vyloučit, ale přesto informaci zahrnul do oddílů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku.
- Krom toho byly do souhrnu údajů o přípravku doplněny informace vztahující se k bezpečnému používání přípravku, např. týkající se rizika těžkého krvácení, současně užívaných léků, interakcí, rizik hrozících konkrétním populacím, infekcí a sledování pacientek podstupujících ukončení těhotenství.
- Výbor v důsledku výše uvedeného usoudil, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících mifepriston je příznivý pro indikaci následujícího znění: „farmakologicky vyvolané ukončení postupujícího nitroděložního těhotenství za sekvenčního použití prostaglandinového analogu (gemeprostu nebo misoprostolu) do 63. dne amenorrhey“.

Výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících mifepriston je příznivý pro odsouhlasené indikace.

V důsledku toho výbor CHMP doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I s úpravami příslušných částí souhrnů údajů o přípravcích a příbalových informací, které jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mifegyne 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg mifepristonu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

[doplň se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

[doplň se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

Pro přerušení těhotenství lze MIFEGYNE a prostaglandin předepsat pouze v souladu s národními zákony a předpisy.

4.1 Terapeutické indikace

1-Medikamentózní přerušení pokročilého nitroděložního těhotenství.

Při sekvenčním použití s analogem prostaglandinu až do 63 dnů od poslední menstruace.

2-Změkčení a dilatace děložního čípku před chirurgickým přerušením těhotenství v průběhu prvního trimestru.

3-Příprava na působení analog prostaglandinu při přerušení těhotenství ze zdravotních důvodů (po prvním trimestru).

4-Vyvolání porodu při smrti plodu v děloze.

U pacientek, u kterých nelze aplikovat prostaglandin nebo oxytocin.

4.2 Dávkování a způsob podání

1-Medikamentózní přerušení pokročilého nitroděložního těhotenství

Způsob podání bude následující:

Až do 49 dní od poslední menstruace:

600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) se podá jednorázově perorálně, o 36 až 48 hodin později následované podáním analogu prostaglandinu; 400 µg misoprostolu perorálně nebo 1 mg gemeprostu vaginálně.

Alternativně lze rovněž podat 200 mg mifepristonu jednorázově perorálně, 36 až 48 hodin později následované podáním analogu prostaglandinu a gemeprostu, 1 mg vaginálně (viz bod 5.1.

Farmakodynamické vlastnosti).

Mezi 50. až 63. dnem od poslední menstruace:

600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) se podá jednorázově perorálně, o 36 až 48 hodin později následované podáním analogu prostaglandinu a gemeprostu, 1 mg, vaginálně.

Alternativně lze rovněž podat 200 mg mifepristonu jednorázově perorálně, 36 až 48 hodin později následované podáním analogu prostaglandinu a gemeprostu, 1 mg vaginálně (viz bod 5.1.

Farmakodynamické vlastnosti).

2-Změkčení a dilatace děložního čípku před chirurgickým přerušением těhotenství v průběhu prvního trimestru

200 mg mifepristonu (jedna tableta), kdy o 36 až 48 hodin později (ne však déle) následuje chirurgické přerušением těhotenství.

3-Příprava na působení analog prostaglandinu při přerušением těhotenství ze zdravotních důvodů

600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) se podá jednorázově perorálně 36 až 48 hodin před plánovaným podáním prostaglandinu a bude se opakovat tak často, jak je indikováno.

4-Vyvolání porodu při smrti plodu v děloze

600 mg mifepristonu (tj. 3 tablety po 200 mg) se podá jednorázově perorálně každý den, po dobu 2 po sobě jdoucích dnů.

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

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek se NIKDY NESMÍ předepisovat v následujících situacích.

Ve všech indikacích:

- chronické selhání nadledvin,
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku,
- závažné astma neovladatelné léčbou,
- dědičná porfyrie.

V indikaci: medikamentózního přerušением pokročilého těhotenství

- těhotenství nepotvrzené ultrazvukovým vyšetřením nebo biologickými testy,
- těhotenství delší než 63 dní po poslední menstruaci,
- podezření na mimoděložní těhotenství,
- kontraindikace zvoleného analogu prostaglandinu.

V indikaci: změkčení a dilatace děložního čípku před chirurgickým přerušением těhotenství:

- těhotenství nepotvrzené ultrazvukovým vyšetřením nebo biologickým testem,
- těhotenství 84 dní po poslední menstruaci a déle,
- podezření na mimoděložní těhotenství.

Příprava na působení analog prostaglandinu při přerušением těhotenství ze zdravotních důvodů (po prvním trimestru):

- kontraindikace zvoleného analogu prostaglandinu.

Vyvolání porodu při smrti plodu v děloze

V případě kombinace prostaglandinu viz kontraindikace zvoleného analogu prostaglandinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

Vzhledem k tomu , že nejsou k dispozici specifické studie, MIFEGYNE se nedoporučuje u pacientek s:

- renálním selháním,
- hepatickým selháním,
- malnutricí.

1-Medikamentózní přerušeni pokročilého nitroděložního těhotenství

Tato metoda vyžaduje aktivní zapojení ženy, která musí být informována o podmínkách příslušné metody:

- o nutnosti kombinování přípravku s prostaglandinem podaným při druhé návštěvě,
- o potřebě kontrolní návštěvy (3. návštěva) do 14 až 21 dní po podání Mifegynu za účelem kontroly kompletního vypuzení plodu,
- o možném selhání metody s nutností přerušeni těhotenství jinou metodou.

V případě, kdy k těhotenství dochází se zavedeným nitroděložním antikoncepčním tělískem, tělísko se musí před podáním přípravku Mifegyne vyjmout.

K vypuzení plodu může dojít i před podáním prostaglandinu (ve zhruba 3 % případů). Toto neznamena zrušení návštěvy za účelem kontroly kompletního vypuzení plodu a děložní dutiny.

- **Rizika spojená s metodou**

- Selhání

Vzhledem k nezanedbatelnému riziku selhání, ke kterému dochází v 1,3 až 7,5 % případů, je nutná kontrolní návštěva, aby bylo potvrzeno, zda došlo k úplnému vypuzení plodu.

- Krvácení

Pacientka musí být informována o výskytu prolongovaného vaginálního krvácení (v průměru zhruba 12 dní nebo déle po podání přípravku MIFEGYNE), které může být masivní. Ke krvácení dochází téměř ve všech případech, přesto se nejedná o důkaz kompletního vypuzení plodu.

Pacientka musí být informována, že by se neměla příliš vzdalovat od centra, které předepsalo medikaci, dokud se nepotvrdí kompletní vypuzení plodu. Pacientka obdrží přesné pokyny o tom, koho by měla kontaktovat a kam by měla jít v případě, že dojde k výskytu jakýchkoli problémů, zejména v případě velmi masivního vaginálního krvácení.

Kontrolní návštěva se musí uskutečnit v období od 14 do 21 dnů po podání přípravku MIFEGYNE, aby se vhodnými prostředky (klinické vyšetření, ultrazvukové vyšetření a měření Beta-HCG) ověřilo, že vypuzení plodu bylo kompletní a vaginální krvácení se zastavilo. V případě trvalého krvácení (i slabého) po kontrolní návštěvě je vymizení plodu nutno zkontrolovat během několika dnů.

Při podezření na pokračující těhotenství může být vyžadováno ultrazvukové vyšetření, aby se vyhodnotila životaschopnost plodu.

Přetrvávání vaginálního krvácení v této chvíli by mohlo znamenat nekompletní interrupci nebo přehlédnuté mimoděložní těhotenství, proto by se měla zvážít vhodná medikace.

V případě pokračujícího těhotenství diagnostikovaného po kontrolní návštěvě bude ženě navrhuta jiná metoda přerušeni gravidity.

Protože k silnému krvácení vyžadujícímu hemostatickou kyretáž dochází v 0 až 1,4 % procentech případů během medikamentózní metody přerušování těhotenství, zvláštní péči je nutné věnovat pacientkám s hemostatickými poruchami, hypokoagulací nebo anémií. Rozhodnutí o použití medikamentózní nebo chirurgické metody musí učinit specializovaní konziliáři podle typu hemostatické poruchy a stupně anémie.

Infekce:

Byly hlášeny velmi vzácné případy fatálního toxického šoku způsobeného *Clostridium sordellii* endometritis, vyskytujícího se bez horečky nebo dalších symptomů infekce po medikamentózním přerušování těhotenství použitím 200 mg mifepristonu následovaném neautorizovaným vaginálním podáním tablet misoprostolu pro perorální použití. Lékaři by si měli být vědomi této potenciálně fatální komplikace.

2-Změkčení a dilatace děložního čípku před chirurgickým přerušováním těhotenství

Pro dosažení úplné účinnosti léčby musí po aplikaci přípravku Mifegyne následovat chirurgické přerušování do 36 až 48 hodin od aplikace.

• **Rizika spojená s metodou**

- Krvácení

Žena musí být informována o riziku vaginálního krvácení, které může být po podání Mifegynu masivní. Musí být informována o riziku přerušování těhotenství před chirurgickým zákrokem (i když minimálním): bude informována o tom, kam jít za účelem kontroly kompletnosti vypuzení plodu nebo v akutním případě.

Protože k masivnímu krvácení vyžadujícímu hemostatickou kyretáž dochází u 1 % pacientek, zvláštní péči je nutné věnovat pacientkám s hemostatickými poruchami, hypokoagulací nebo závažnou anémií.

- Další rizika

Jedná se o rizika spojená s chirurgickým zákrokem.

3-Ve všech případech

Použití přípravku Mifegyne vyžaduje stanovení Rh faktoru a prevenci Rh aloimunizace, rovněž tak další obecná opatření prováděná během každého přerušování těhotenství.

V průběhu klinických zkoušek docházelo k těhotenstvím v období mezi vypuzením embrya a obnovením menstruačního cyklu.

Aby se zabránilo případné expozici následného těhotenství mifepristonu, doporučuje se, aby během dalšího menstruačního cyklu nedošlo k oplodnění. Spolehlivé antikoncepční opatření by se proto mělo zahájit co nejdříve po podání mifepristonu.

Opatření pro použití

1-Ve všech případech

V případě podezření na akutní selhání nadledvin se doporučuje podání dexametasonu. 1 mg dexametasonu antagonizuje dávku 400 mg mifepristonu.

Vzhledem k antiglukokortikoidnímu působení mifepristonu se účinnost dlouhodobé kortikosteroidní léčby, včetně inhalovaných kortikosteroidů u astmatických pacientů, může snížit během 3 až 4 dní po podání Mifegynu. Léčba se musí upravit.

Ke snížení účinnosti metody může teoreticky dojít z důvodu antiprostaglandinových vlastností nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), včetně aspirinu (kyselina acetylsalicylová). Omezené důkazy naznačují, že současné podání NSAID ve stejný den, kdy dojde k podání dávky prostaglandinu, neovlivňuje nepříznivě účinky mifepristonu nebo prostaglandinu na cervikální zránění nebo děložní kontraktilitu, ani nesnižuje klinickou účinnost medikamentózního přerušování těhotenství.

2-Medikamentózní přerušení pokročilého nitroděložního těhotenství

Byly hlášeny vzácné, ale vážné kardiovaskulární příhody po intramuskulárním podání analogů prostaglandinu. Z tohoto důvodu se musí opatrně léčit ženy s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním.

Způsob podání prostaglandinu

Během podání a tři hodiny po podání musí být pacientka monitorována ve zdravotnickém zařízení, aby se diagnostikovaly případné akutní účinky podání prostaglandinu. Zdravotnické zařízení musí být vybaveno vhodným zdravotnickým vybavením.

Při propuštění ze zdravotnického zařízení musí všechny ženy obdržet vhodné léky podle potřeby a být řádně poučeny ohledně pravděpodobných známek a symptomů, ke kterým u nich může dojít, a mít přímý telefonický nebo lokální přístup ke zdravotnickému zařízení.

3-Pro sekvenční použití přípravku Mifegyne - Prostaglandin, podle indikace

Opatření týkající se použití prostaglandinu se musí dodržovat všude, kde je to relevantní.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny. Na základě metabolismu tohoto léku prostřednictvím CYP3A4 je možné, že ketokonazol, itrakonazol, erytromycin a grapefruitová šťáva mohou inhibovat jeho metabolismus (zvýšení sérových hladin mifepristonu). Kromě toho rifampicin, dexametazon, třezalka a určitá antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) mohou indukovat metabolismus mifepristonu (snížení sérových hladin mifepristonu).

Na základě informací o *in vitro* inhibici, současné podání mifepristonu může vést ke zvýšení sérových hladin léků, které jsou substráty CYP3A4. Vzhledem k pomalému vylučování mifepristonu z těla může být tato interakce pozorována delší dobu po podání. Opatrně je proto třeba postupovat, když se mifepriston podává s léky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický rozsah, včetně některých agens používaných během celkové anestézie.

4.6 Těhotenství a kojení

U zvířat (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti) brání abortifacientní účinek mifepristonu správnému vyhodnocení teratogenního účinku molekuly.

U subabortivních dávek byly pozorovány izolované případy malformací u králíků, ne však u potkanů nebo myší, a je jich málo na to, aby je bylo možné považovat za významné nebo připsat na vrub mifepristonu.

Několik hlášených případů malformací u lidí neumožňuje vyhodnotit příčinnou souvislost samotného mifepristonu nebo mifepristonu spojeného s prostaglandinem. Množství dat je příliš limitované, aby bylo možno stanovit, zda je molekula lidským teratogenem.

Následně:

- Ženy by měly být informovány, že vzhledem k riziku selhání medikamentózní metody přerušení těhotenství a neznámému riziku pro plod, je kontrolní návštěva povinná (viz část 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Jestliže je selhání metody diagnostikováno při kontrolní návštěvě (*životaschopné pokračující těhotenství*), a pokud pacientka s tím souhlasí, přerušení těhotenství bude dokončeno jinou metodou.

- Jestliže si pacientka přeje pokračovat v těhotenství, údaje, které jsou k dispozici, jsou příliš limitované pro zdůvodnění systematického přerušeni ohroženého těhotenství. V tomto případě se stanoví pečlivé ultrasonografické monitorování těhotenství.

Kojení

Mifepriston je lipofilní látka a může se teoreticky vylučovat do mateřského mléka. K dispozici však nejsou žádné údaje. V důsledku toho se mifepriston nesmí používat během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

- Urogenitální
 - Krvácení
K masivnímu krvácení dochází v 5 % případů a může vyžadovat hemostatickou kyretáž až v 1,4 % případů.
 - Velmi časté jsou děložní kontrakce nebo křeče (10 až 45 %) několik hodin po podání prostaglandinu.
 - Během vyvolání přerušeni těhotenství ve druhém trimestru nebo vyvolání porodu kvůli smrti plodu v děloze během třetího trimestru byla po podání prostaglandinu méně často hlášena ruptura dělohy. Výskyt těchto případů byl hlášen zejména u žen multipar nebo žen s jizvou po císařském řezu.
 - Infekce po interrupci. Podezření na infekce nebo potvrzené infekce (endometritida, zánětlivé onemocnění pánve) byly hlášeny u méně než 5 % žen.
 - Byly hlášeny velmi vzácné případy fatálního toxického šoku způsobeného *Clostridium sordellii* endometritis, vyskytujícího se bez horečky nebo dalších symptomů infekce po medikamentózním přerušeni těhotenství použitím 200 mg mifepristonu následovaném neautorizovaným vaginálním podáním tablet misoprostolu pro perorální použití. Lékaři by si měli být vědomi této potenciálně fatální komplikace (viz bod 4.4- . – Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).
 - Gastrointestinální
 - Křeče, mírné nebo střední (časté).
 - Nevolnost, zvracení, průjem (tyto nežádoucí účinky spojené s užitím prostaglandinu jsou často hlášeny).
 - Vzácně hypotenze (0,25 %)
 - Hypersenzitivita a kůže
 - Hypersenzitivita: méně časté kožní vyrážky (0,2 %), jednotlivé případy kopřivky.
 - Byly rovněž hlášeny jednotlivé případy erytrodermie, nodózního erytému, epidermální nekrolýzy.
 - Jiné systémy
- Vzácné případy bolestí hlavy, malátnosti, vagální symptomy (byly hlášeny případy návalů horka, závratí, zimnice) a horečka.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě náhodného masivního požití by se mohly vyskytnout známky selhání nadledvin. Znamky akutní intoxikace mohou vyžadovat léčbu odborným lékařem, včetně podání dexametasonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

JINÝ POHLAVNÍ HORMON A MODULÁTOR REPRODUKČNÍ FUNKCE
/ANTIPROGESTOGEN: GO3 X B01.

Mifepriston je syntetický steroid s antiprogesteronovým účinkem jako výsledek kompetice s progesteronem na progesteronových receptorech.

Při perorálních dávkách v rozmezí od 3 do 10 mg/kg mifepriston inhibuje účinek endogenního nebo exogenního progesteronu u různých zvířecích druhů (potkan, myš, králík a opice). Tento účinek se projevuje ve formě přerušení těhotenství u hlodavců.

U žen při dávkách vyšších nebo rovných 1mg/kg mifepriston antagonizuje endometriální a myometriální účinky progesteronu. Během těhotenství senzibilizuje myometrium na kontrakci vyvolanou účinkem prostaglandinu. Během prvního trimestru předléčba mifepristonem umožňuje dilataci a otevření děložního čípku. I když klinické údaje ukázaly, že mifepriston usnadňuje dilataci cervixu, k dispozici nejsou žádné údaje, které by naznačovaly, že toto má za následek snížení četnosti časných nebo pozdějších komplikací procedury dilatace.

V případě včasného přerušování těhotenství kombinace analogu prostaglandinu aplikována v následném režimu po mifepristonu vede ke zvýšení míry úspěšnosti na zhruba 95 procent případů a urychluje vypuzení plodu.

V klinických zkouškách se výsledky lehce liší v závislosti na použitém prostaglandinu a době aplikace.

Míra úspěšnosti se pohybuje kolem 95 %, když je 600 mg mifepristonu kombinováno s 400 µg misoprostolu, podávané perorálně až do 49 dnů od poslední menstruace. S vaginálně aplikovaným gemeprostem dosahuje až 98 % do 49 dnů od poslední menstruace a 95 % až do 63 dní od poslední menstruace.

Podle klinických zkoušek a typu použitého prostaglandinu se liší četnost selhání. K selháním dochází u 1,3 až 7,5 % případů při sekvenčním podání přípravku Mifegyne, následovaném podáním analogu prostaglandinu, z nichž je:

- 0 až 1,5 % pokračujících těhotenství,
- 1,3 až 4,6 % částečný potrat s nekompletním vypuzením plodu
- 0 až 1,4 % hemostatická kyretáž

U těhotenství do 49 dní od poslední menstruace srovnávací studie mezi 200 mg a 600 mg mifepristonu v kombinaci s 400 µg misoprostolu podanými perorálně nemohou vyloučit lehce vyšší riziko pokračujícího těhotenství při dávce 200 mg.

U těhotenství do 63 dní od poslední menstruace srovnávací studie mezi 200 mg a 600 mg mifepristonu v kombinaci s 1 mg gemeprostu podanými vaginálně předpokládají, že 200 mg mifepristonu může být stejně účinné jako 600 mg mifepristonu:

* Kompletní četnost potratu u 200 mg a 600 mg byla 93,8 %, resp. 94,3 %, u žen s < 57 dní od poslední menstruace (n=777, WHO 1993) a 92,4 %, resp. 91,7 % u žen od 57 do 63 dní od poslední menstruace (n=896, WHO 2001).

* Četnost pokračujícího těhotenství u 200 mg a 600 mg byla 0,5 %, resp. 0,3 %, u žen s < 57 dní od poslední menstruace a 1,3 %, resp. 1,6 % u žen od 57 do 63 dní od poslední menstruace.

Kombinace mifepristonu s analogy prostaglandinu jinými než misoprostol a gemeprost nebyly studovány.

Během přerušení těhotenství ze zdravotních důvodů *po prvním trimestru*, mifepriston podaný v dávce 600 mg, 36 až 48 hodin před prvním podáním prostaglandinu, snižuje interval k vyvolání potratu a také snižuje dávky prostaglandinu potřebné pro vypuzení plodu.

Při použití pro vyvolání porodu při smrti plodu v děloze, samotný mifepriston vyvolává vypuzení plodu asi u 60 % případů do 72 hodin od prvního požití. V tomto případě by podání prostaglandinu nebo ocytociků nemělo být požadováno.

Mifepriston se váže na glukokortikoidní receptor. U zvířat inhibuje v dávkách od 10 do 25 mg/kg účinek dexametasonu. U člověka se antiglukokortikoidní účinek projeví při dávce rovnající se nebo vyšší než 4,5 mg/kg kompenzačním zvýšením ACTH a kortizolu. Glukokortikoidní bioaktivita (GBA) může být potlačena několik dní po jednorázovém podání 200 mg mifepristonu na přerušení těhotenství. Klinické důsledky tohoto jsou nejasné, nicméně u citlivých žen se může ve větší míře vyskytnout zvracení a nevolnost.

Mifepriston má slabý antiandrogenní účinek, který se objevuje pouze u zvířat během prolongovaného podání velmi vysokých dávek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání jednorázové dávky 600 mg se mifepriston rychle vstřebává. Nejvyšší koncentrace 1,98 mg/l dosáhne po 1,30 hodinách (střední hodnoty 10 subjektů).

Jde o nelineární odezvu na dávku. Po fázi distribuce je eliminace z počátku pomalá, koncentrace se sníží na polovinu v rozmezí 12 až 72 hodin, a poté mnohem rychleji, přičemž poločas eliminace je 18 hodin. Při použití radioreceptorových technik analýz je konečný poločas až 90 hodin, včetně všech metabolitů mifepristonu schopných navázat se na progesteronové receptory.

Po podání nízkých dávek mifepristonu (20 mg perorálně nebo intravenózně) je absolutní biologická dostupnost 69 %.

U plazmatického mifepristonu je 98 % vazba na plazmatické proteiny: albumin a hlavně alfa-1-kyselý glykoprotein (AAG), na který je vazba saturovatelná. Vzhledem ke specifické vazbě, jsou objem distribuce a plazmatická clearance mifepristonu nepřímo úměrné plazmatické koncentraci AAG.

N-demethylace a terminální hydroxylace 17-propynyl řetězce jsou primární metabolické cesty hepaticko-oxidačního metabolismu.

Metabolity mifepristonu jsou vylučovány hlavně stolicí. Po podání značené dávky 600 mg se 10 % celkové radioaktivity eliminuje močí a 90 % stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na potkanech a opicích v délce 6 měsíců vykazoval mifepriston účinky týkající se jeho antihormonální (antiprogesteronové, antiglukokortikoidní a antiandrogenové) aktivity.

U reprodukčních toxikologických studií mifepriston působí jako silně účinný abortifacient. U potkanů a myší nebyl pozorován žádný teratogenní účinek mifepristonu po expozici plodu. U králíků však došlo po expozici plodu k výskytu izolovaných případů závažných abnormalit (lebeční klenba, mozek

a mícha). Počet anomálií plodu nebyl statisticky významný a nebyl pozorován žádný efekt v závislosti na dávce. U opic byl počet plodů, které přežily abortifacientní účinek mifepristonu, nedostatečný pro přesvědčivé vyhodnocení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[doplní se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[doplní se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[doplní se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[doplní se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[doplní se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

[doplní se národní údaje]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA**

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MIFEGYNE 200 mg tablety
Mifepristonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Mifepristonum, 200 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

[doplň se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[doplň se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[doplň se národní údaje]

8. POUŽITELNOST

Exp {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[doplň se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

[doplň se národní údaje]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha 1 - doplň se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže
Exp {měsíc/rok}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplň se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

{DRUH/TYP}

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MIFEGYNE 200 mg tablety
Mifepristonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha 1 - doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

Exp {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

MIFEGYNE 200 mg tablety Mifepriston

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- *Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.*
- *Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.*
- *Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.*
- *Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.*

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Mifegyne a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mifegyne užívat
3. Jak se Mifegyne užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Mifegyne uchovávat
6. Další informace

1. CO JE MIFEGYNE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Mifegyne je antihormon, který působí blokováním účinků progesteronu, hormonu potřebného pro pokračování těhotenství. Mifegyne proto může způsobit přerušeni těhotenství. Lze jej rovněž použít ke změkčení a otevření vchodu (děložního čípku) do dělohy (uteru).

Mifegyne je doporučován pro následující indikace:

- 1) Pro medikamentózní přerušeni těhotenství:
 - nejpozději do 63 dnů po prvním dnu poslední periody,
 - v kombinaci s dalším lékem prostaglandinem (látka, která zvyšuje kontrakce dělohy), který uijete 36 až 48 hodin po podání Mifegynu.
- 2) Pro změkčení a otevření děložního čípku před chirurgickým přerušeni těhotenství během prvního trimestru.
- 3) Jako předléčba před podáním prostaglandinů na přerušeni těhotenství ze zdravotních důvodů po 3 měsících gravidity.
- 4) Pro vyvolání porodu v případech, kdy došlo k úmrtí plodu v děloze a kdy není možné použít jiný léčebný postup (prostaglandin nebo oxytocin).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE MIFEGYNE UŽÍVAT

NEUŽÍVEJTE MIFEGYNE:

- **Ve všech případech,**
 - jestliže jste alergická (přecitlivělá) na léčivou látku mifepriston nebo na kteroukoli další složku Mifegynu,
 - jestliže trpíte selháním nadledvin,
 - jestliže trpíte závažným astmatem, který nelze adekvátně léčit léčivem,
 - jestliže se u Vás vyskytuje dědičná porfyrie.

- **Kromě toho,**

Pro přerušeni těhotenství do 63 dnů od poslední menstruace:

- jestliže nebylo u Vás těhotenství potvrzeno biologickým testem nebo ultrazvukovým vyšetřením,
- jestliže první den Vaší poslední menstruace byl před více než 63 dny,
- jestliže má Váš lékař podezření na mimoděložní těhotenství (vajíčko je uhnízděno mimo dělohu),

- protože je třeba předepsat v souvislosti s přípravkem Mifegyne prostaglandin, nesmíte užívat tuto léčbu, jestliže jste na prostaglandiny alergická.

Pro změkčení a otevření děložního čípku (cervixu) před chirurgickým přerušением těhotenství:

- jestliže těhotenství nebylo potvrzeno biologickým testem nebo ultrazvukovým vyšetřením,
- jestliže má Váš lékař podezření na mimoděložní těhotenství,
- jestliže byl první den vaší poslední menstruace před více než 84 dny

Pro přerušení těhotenství po 3 měsících gravidity:

- jestliže pro dokončení účinku Mifegynu bylo nutné použít prostaglandiny, nahlédněte rovněž do příbalové informace daného přípravku,
- protože je třeba předepsat v souvislosti s přípravkem Mifegyne prostaglandin, nesmíte užívat tuto léčbu, jestliže jste na prostaglandiny alergická.

Pro vyvolání porodu, když došlo k úmrtí plodu v děloze:

Zvláštní opatření při použití mifegynu je zapotřebí

Za některých dalších okolností léčba rovněž nemusí být pro Vás vhodná, proto informujte, prosím, svého lékaře, jestliže:

- máte srdeční potíže,
- existují u vás rizikové faktory srdečního onemocnění, např. vysoký krevní tlak nebo vysoké krevní hladiny cholesterolu (zvýšený obsah tuků v krvi),
- trpíte astmatem,
- trpíte onemocněním, které může ovlivnit srážení krve,
- máte onemocnění jater nebo ledvin,
- jste anemická nebo jinak podvyživená.

Lékař bude poté moci s Vámi prodiskutovat, zda jste schopna podstoupit léčbu.

Může se u vás vyskytnout prolongované vaginální krvácení (v délce trvání v průměru zhruba 12 dní nebo déle po podání Mifegynu). Přítomnost tohoto krvácení není spojena s úspěšností metody.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Léky obsahující následující léčivé látky mohou interferovat s účinkem Mifegynu:

- kortikosteroidy (používané při léčbě astmatu nebo jiných zánětlivých onemocnění)
- ketokonazol, itrakonazol (používané při antifugální léčbě)
- erytromycin, rifampicin (antibiotika)
- třezalka (přírodní lék používaný při léčbě mírné deprese)
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané při léčbě záchvatů; epilepsie)

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užívala v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Užívání Mifegynu s jídlem a pitím

Jestliže jste léčena Mifegynem, nesmíte pít grapefruitovou šťávu.

Těhotenství a kojení

Protože se Mifegyne může dostat do mateřského mléka a do organismu kojeného dítěte, po užití léku musíte zastavit kojení.

O rizicích pro nenarozené dítě existuje málo informací. Jestliže těhotenství pokračuje a rozhodnete se ho zachovat, prodiskutujte to se svým lékařem, který zařídí pečlivé prenatální monitorování a ultrazvuková vyšetření.

Doporučuje se, abyste po podání Mifegynu opět neotěhotněla před další menstruační periodou.

Důležité informace o některých složkách přípravku MIFEGYNE

[doplní se národní údaje]

3. JAK SE MIFEGYNE UŽÍVÁ

1) **Medikamentózní přerušení pokročilého nitroděložního těhotenství**

Mifegyne se užije formou jednorázové dávky 3 tablety po 200 mg mifepristonu. Tablety se musí spolknout a zapít vodou za přítomnosti lékaře nebo člena zdravotnického personálu.

Prostaglandin (misoprostol 400 mikrogramů) se podává buď ve formě tablet, které se musí spolknout a zapít vodou nebo ve formě vaginálního pesaru (gemeprost 1 mg). Prostaglandin se užije formou jednorázové dávky 36 až 48 hodin po podání Mifegynu.

Tato metoda zahrnuje aktivní účast, proto si musíte mít na paměti, že:

- Potřebujete vzít druhý lék (prostaglandin) pro zajištění efektivní léčby.
- Potřebujete se účastnit kontrolní návštěvy (3. návštěva) během 14 až 21 dní od užití Mifegynu za účelem kontroly, že Váš plod byl zcela vypuzen a jste v pořádku.
- Metoda medikamentózního přerušení těhotenství kombinací Mifegynu a prostaglandinu není 100 % účinná. Průměrná míra úspěšnosti je 95 %, proto pro dokončení léčby může být vyžadován chirurgický zákrok.

U těhotenství, ke kterému došlo se zavedeným antikoncepčním tělískem, je nutno tělísko před podáním Mifegynu odstranit.

Je nutné dodržet harmonogram uvedený níže.

Po podání Mifegynu se vrátíte domů. Děložní krvácení začne obvykle 1 až 2 dny po užití Mifegynu.

Ve vzácných případech může dojít k vypuzení plodu před tím, než užijete prostaglandin. Je velmi důležité, abyste se podrobila kontrole k potvrzení toho, že došlo k úplnému odstranění plodu a musíte se kvůli tomu vrátit do zdravotnického zařízení.

O dva dny později Vám bude podán prostaglandin. Alespoň 3 hodiny po podání prostaglandinu musíte zůstat v klidu. Plod může být vypuzen během několika hodin po podání prostaglandinu nebo během několika následujících dní. Krvácení trvá průměrně 12 a více dní. V případě masivního a prodlouženého krvácení by měla pacientka okamžitě kontaktovat lékaře za účelem naplánování dřívější kontroly.

V průběhu 14 až 21 dní po užití Mifegynu se musíte vrátit do zdravotnického zařízení kvůli kontrolnímu vyšetření. Jestliže těhotenství pokračuje nebo vypuzení plodu není kompletní, bude Vám nabídnuta jiná metoda přerušení těhotenství.

Doporučuje se, abyste do tohoto dne necestovala příliš daleko od svého předepisujícího zdravotnického zařízení.

V případě nutnosti nebo pokud máte z jakéhokoli důvodu obavy, můžete do střediska zavolat nebo se tam vrátit ještě před dohodnutým datem příští návštěvy. Bude Vám dáno telefonní číslo, na které můžete zavolat v případě nutnosti nebo jakéhokoli problému.

Alternativně lze rovněž podat 200 mg mifepristonu jednorázově perorálně. Tato perorální dávka by měla následovat 36 až 48 hodin později podáním analogu prostaglandinu a gemeprostu, 1 mg vaginálně.

2) **Pro změkčení a otevření děložního čípku (cervixu) před chirurgickým přerušením těhotenství (interrupcí):**

Mifegyne se užije formou jednorázové dávky tablety obsahující 200 mg mifepristonu. Tableta se musí spolknout a zapít vodou za přítomnosti lékaře nebo člena zdravotnického personálu.

- Po podání Mifegynu se vrátíte domů s tím, že se dohodnete na chirurgickém zákroku, který se provede o 36 až 48 hodin později. Váš lékař Vám vysvětlí tento zákrok. Je možné, že před zákrokem dojde u Vás po užití Mifegynu ke krvácení.

Ve vzácných případech může dojít k vypuzení plodu před chirurgickým zákrokem. Je velmi důležité, abyste se podrobila kontrole k potvrzení toho, že došlo k úplnému odstranění a musíte se kvůli tomu vrátit do zdravotnického zařízení.

- Bude Vám dáno telefonní číslo, na které můžete v případě nutnosti zavolat.

- Musíte se vrátit do vybraného zdravotnického zařízení za účelem chirurgického zákroku. Několik hodin po zákroku zůstanete v klidu a poté se vrátíte domů.

3) Pro přerušeni těhotenství po prvních třech měsících gravidity:

Mifegyne se užije formou jednorázové dávky 3 tablety po 200 mg mifepristonu. Tablety se musí spolknout a zapít vodou za přítomnosti lékaře nebo člena zdravotnického personálu. Bude s Vámi dohodnut termín přijetí do zdravotnického zařízení o 36 až 48 hodin později (2 dny) k aplikaci prostaglandinu, který bude možná muset být podán několikrát v pravidelných intervalech, dokud přerušeni není kompletní.

4) Pro vyvolání porodu, když bylo těhotenství přerušeno (smrt plodu v děloze).

3 tablety přípravku Mifegyne se užijí každý den po dobu dvou dnů. Tablety se musí spolknout a zapít vodou.

Ve všech případech

Používání Mifegynu vyžaduje podniknout opatření pro zamezení senzibilizace Rh faktoru (*jestliže jste Rh negativní*) spolu s obecnými opatřeními během jakéhokoli přerušeni těhotenství.

Okamžitě po přerušeni těhotenství je možné, že můžete otěhotnět. Jelikož některé účinky Mifegynu mohou přetrvávat, doporučuje se, abyste po podání Mifegynu zabránila opětovnému otěhotnění před další periodou.

JESTLIŽE JSTE UŽILA VÍCE MIFEGYNU, NEŽ JSTE MĚLA

Protože během podání léku budete pod kontrolou, je nepravděpodobné, že byste užila více, než jste měla.

JESTLIŽE JSTE ZAPOMNĚLA UŽÍT MIFEGYNE

Jestliže jste zapomněla užít jakoukoli část léku, je pravděpodobné, že metoda nebude plně účinná. Jestliže jste zapomněla užít lék, promluvte si se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít Mifegyne nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (vyskytující se u více než 1 z 10 pacientů): masivní krvácení, děložní kontrakce nebo křeče několik hodin po podání prostaglandinu.

Časté (vyskytující se u více než 1 ze 100 pacientů, ale u méně než 1 z 10 pacientů): Infekce po interrupci, účinky spojené s užitím prostaglandinu, např. nevolnost, zvracení nebo průjem.

Méně časté (vyskytující se u více než 1 z 1000 pacientů, ale u méně než 1 ze 100 pacientů): kožní vyrážky, bolesti hlavy, malátnost, vagální symptomy (byly hlášeny případy návalů horka, závratí, zimnice) a horečka.

Byl pozorován rovněž pokles krevního tlaku.

Velmi vzácné (vyskytující se u méně než 1 z 10000 pacientů): případy fatálního toxického šoku způsobeného *Clostridium sordellii endometritis*, vyskytujícího se bez horečky nebo dalších symptomů infekce.

Jednotlivé případy pozorovaných nežádoucích účinků jsou: kopřivka a kožní poruchy, někdy vážné.

U velmi malého počtu žen, zejména u těch, které podstoupily operaci dělohy nebo porodily dítě císařským řezem, existuje riziko naprasknutí nebo ruptury dělohy nebo vnitřního genitálu.

Dalšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální křeče, lehké nebo mírné.

Těhotenství

Jestliže těhotenství pokračuje a rozhodnete se ho zachovat, prodiskutujte to se svým lékařem, který zařídí pečlivé prenatální monitorování a opakovaná ultrazvuková vyšetření.

5. JAK MIFEGYNE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, vyznačené na krabičce.

Nepoužívejte, jestliže krabičky nebo blistry vykazují známky poškození.

[doplň se národní údaje]

6. DALŠÍ INFORMACE

Co mifegyne obsahuje

- Léčivou látkou je mifepristonum

- Pomocnou látkou je ... / Pomocnými látkami jsou ...

[doplň se národní údaje]

Jak Mifegyne vypadá a co obsahuje toto balení.

[doplň se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I - doplň se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {datum} [doplň se národní údaje]