

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO,
DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Sposób podania
Austria	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Belgia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Dania	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Estonia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Finlandia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Niemcy	Contragest GmbH Pharmavertrieb Kelsterbacher Str. 28 D-64546 Walldorf-Moerfelden Germany	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne

Grecja	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Lotwa	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Luksemburg	Exelgyn S.A. 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Norwegia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Hiszpania	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Szwecja	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Holandia	Bipharma B.V. Postbus 151 1380 AD Weesp The Netherlands	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne
Wielka Brytania	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tabletka	Podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH MIFEPRISTON (zob. Aneks I)

Mifepriston jest syntetycznym steroidem o działaniu przeciwprogestagennym, którego mechanizm polega na konkurowaniu z progesteronem o przyłączenie do receptorów progesteronowych. U kobiet w dawkach równych 1 mg/kg lub wyższych mifepriston zapobiega działaniom progesteronu dotyczącym endometrium i mięśnia macicy. Podczas ciąży uwrażliwia on mięsień macicy na indukujące skurcze działania prostaglandyn. W przypadku przedwczesnego zakończenia ciąży połączenie analogu prostaglandyny stosowane w schemacie sekwencyjnym po mifepristonie prowadzi do wzrostu częstości sukcesów do około 95 procent przypadków i przyspiesza wydostanie się płodu.

Francja zażądała od CHMP wydania opinii na temat stosunku korzyści do ryzyka mifepristonu z uwzględnieniem obaw dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania zatwierdzonej dawki 600 mg mifepristonu we wskazaniu: „medyczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w zastosowaniu sekwencyjnym z analogiem prostaglandyny” w porównaniu z zastosowaniem dawki 200 mg mifepristonu. Ponadto Francja wyraziła pewne obawy dotyczące bezpiecznego stosowania mifepristonu.

W świetle dostępnych danych klinicznych, w tym piśmiennictwa i międzynarodowych wytycznych klinicznych, CHMP wydał opinię na temat dawkowania mifepristonu stosowanego w połączeniu z analogiem prostaglandyny (gemeprostem lub mizoprostolem) we wskazaniu: „*medyczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w zastosowaniu sekwencyjnym z analogiem prostaglandyny (gemeprost lub mizoprostol) do 63 dnia bez menstruacji*”.

CHMP potwierdził stosowanie dawki 600 mg mifepristonu z 400 µg podawanego doustnie mizoprostolu lub 1 mg podawanego do pochwy gemeprostu w celu zakończenia ciąży trwającej do 49 dni, jak również rozszerzył zastosowanie dawki 600 mg w połączeniu z gemeprostem podawanym do pochwy w dawce 1 mg w celu zakończenia ciąży do 63 dnia bez menstruacji. Ponadto CHMP zalecił alternatywną dawkę mifepristonu – dawkę 200 mg, w połączeniu z 1 mg gemeprostu podawanego do pochwy w celu zakończenia ciąży do 63 dnia bez menstruacji. Na podstawie dostępnych opublikowanych danych CHMP wyraził opinię, że w połączeniu z mifepristonem gemeprost podawany do pochwy stanowi silniejszą prostaglandynę niż mizoprostol podawany doustnie. Co więcej, choć dostępne dane na temat połączenia mifepristonu 200 mg + gemeprostu 1 mg są ograniczone, CHMP uważa, że uzyskano podobną wysoką skuteczność pod względem kompletności poronienia i trwających ciąż jak w przypadku połączenia mifepristonu 600 mg + gemeprostu 1 mg.

Na podstawie badań nieporównawczych CHMP wyraził opinię, że skuteczność pod względem częstości sukcesów jest porównywalna pomiędzy dawkami 200 mg i 600 mg mifepristonu stosowanego w połączeniu z gemeprostem podawanym do pochwy w dawce 1 mg w celu wywołania poronienia medycznego do 49 dnia bez menstruacji oraz pomiędzy 50 a 63 dniem bez menstruacji. Jednak pod względem trwającej ciąży CHMP uważa, że akceptowalne jest zachowanie dawki 600 mg mifepristonu w celu zakończenia ciąży trwającej do 49 dni, gdy lek ten jest stosowany w połączeniu z 400 µg mizoprostolu w postaci tabletek doustnych; na podstawie trzech badań nieporównawczych CHMP nie potwierdził stałej skuteczności mifepristonu w dawce 200 mg w połączeniu z mizoprostolem podawanym doustnie w dawce 400 µg.

Jeżeli chodzi o bezpieczne stosowanie zabiegów zakończenia ciąży i związanego z tym stosowania analogów prostaglandyn, takich jak tabletki mizoprostolu, CHMP potwierdza, że mizoprostol podawany doustnie można stosować jedynie z mifepristonem w dawce 600 mg w celu wywołania poronienia medycznego do 49 dnia bez menstruacji. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano prowadzący do zgonu wstrząs toksyczny po wykonaniu poronienia medycznego z zastosowaniem 200 mg mifepristonu, a następnie niezalecanym zastosowaniem dopochwowym tabletek mizoprostolu przeznaczonych do przyjmowania doustnego. Tym samym CHMP zalecił, aby klinicyści przestrzegali

zatwierdzonego schematu 600 mg mifepristonu i 400 µg mizoprostolu podawanego doustnie, jak też ponownie przypomniał zagrożenia związane ze stosowaniem tego typu niezalecanych praktyk.

Następnie CHMP dokonał harmonizacji wskazań do stosowania mifepristonu w UE.

Na podstawie tych obserwacji CHMP uznał, że skuteczność mifepristonu zależy od długości okresu bez menstruacji, typu prostaglandyny oraz drogi podania.

Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo, CHMP zgodził się z niektórymi dodatkowymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności, jakie należy umieścić w ChPL, takimi jak ryzyko związane z ciężkimi krwawieniami, leczeniem towarzyszącym, interakcjami, zagrożenia związane z określonymi populacjami, zakażeniami, a także obserwacja pacjentek, u których zakończono ciążę. Do ChPL wprowadzono szczegółowe poprawki, jak też wniesiono odpowiednie zmiany do ulotki dla pacjenta.

PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKACH DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- Komitet rozważył przekazanie dokonane na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w sprawie produktów leczniczych zawierających mifepriston.
- Komitet uznał, że mifepriston jest skuteczny we wskazaniu „*medyczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w zastosowaniu sekwencyjnym z analogiem prostaglandyny (gemeprost lub mizoprostol) do 49 dnia bez menstruacji*”, gdy jest on podawany w dawce 200 mg lub 600 mg mifepristonu + 1 mg gemeprostu albo 600 mg mifepristonu + 400 µg mizoprostolu. Komitet uznał także, że mifepriston jest skuteczny we wskazaniu „*medyczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w zastosowaniu sekwencyjnym z analogiem prostaglandyny (gemeprost lub mizoprostol) od 50 do 63 dnia bez menstruacji*”, gdy jest on podawany w dawce 200 mg lub 600 mg mifepristonu + 1 mg gemeprostu.
- Komitet przyjął do wiadomości, że w bardzo rzadkich przypadkach zaobserwowano prowadzący do zgonu wstrząs toksyczny na skutek zapalenia endometrium spowodowanego przez *Clostridium sordelli*, przebiegającego bez gorączki i innych wyraźnych objawów zakażenia, po poronieniu medycznym z zastosowaniem 200 mg mifepristonu, a następnie niezalecanym zastosowaniu dopochwowym tabletek mizoprostolu przeznaczonych do przyjmowania doustnego. W świetle dostępnych danych CHMP uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku ze stosowaniem mifepristonu, lecz informacje na ten temat zostały umieszczone w punktach 4.4 i 4.8 ChPL. Ponadto do ChPL dołączono pewne informacje na temat bezpieczeństwa produktu, takie jak ryzyko związane z ciężkim krwawieniem, leczeniem towarzyszącym, interakcjami, zagrożenia związane z określonymi populacjami, zakażeniami, a także obserwacja pacjentek, u których zakończono ciążę.
- W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających mifepriston jest korzystny we wskazaniu „*medyczne zakończenie rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej w zastosowaniu sekwencyjnym z analogiem prostaglandyny (gemeprost lub mizoprostol) do 63 dnia bez menstruacji*”.

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających mifepriston w uzgodnionych wskazaniach jest korzystny.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wskazanych w Aneksie I, do których zmiany zostały wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dla pacjenta w Aneksie III.

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mifegyne 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 200 mg mifeprystonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 [a1]
[do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
[do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

MIFEGYNE i prostaglandyna mogą być przepisywane i stosowane w celu przerywania ciąży tylko zgodnie z regulacjami prawnymi poszczególnych krajów.

4.1 Wskazania do stosowania

1-Przerwanie ciąży rozwijającej się w jamie macicy.

Do stosowania sekwencyjnego z analogiem prostaglandyny do 63. dnia od zaniku miesiączki.

2-Zmiękczenie i rozszerzenie szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerywania ciąży w czasie pierwszego trymestru.

3-Przygotowanie na działanie analogów prostaglandyny w zabiegu przerywania ciąży z powodów zdrowotnych (*po zakończeniu pierwszego trymestru*).

4-Indukcja porodu po wewnątrzmacicznej śmierci płodu.

U pacjentek, którym nie można podać prostaglandyny bądź oksytocyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

1-Przerwanie ciąży rozwijającej się w jamie macicy

Należy zastosować następujący sposób podania leku:

Do 49. dnia od zaniku miesiączki:

600 mg mifeprystonu (tzn. 3 tabletki po 200 mg każda) należy zażyć doustnie w dawce jednorazowej. Po 36 do 48 godz. należy zastosować analog prostaglandyny – mizoprostol w dawce 400 µg, doustnie, bądź gemeprost w dawce 1 mg, dopochwowo.

Ewentualnie, można zażyć doustnie w dawce jednorazowej 200 mg mifeprystonu. Po 36 do 48 godz. należy zastosować analog prostaglandyny gemeprost w dawce 1 mg, dopochwowo (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

Między 50. a 63. dniem od zaniku miesiączki:

600 mg mifeprystonu (tzn. 3 tabletki po 200 mg każda) należy zażyć doustnie w dawce jednorazowej. Po 36 do 48 godz. należy zastosować analog prostaglandyny gemeprost w dawce 1 mg, dopochwowo. Ewentualnie, można zażyć doustnie w dawce jednorazowej 200 mg mifeprystonu. Po 36 do 48 godz. należy zastosować analog prostaglandyny gemeprost w dawce 1 mg, dopochwowo (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

2-Zmiękczenie i rozszerzenie szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży w czasie pierwszego trymestru

200 mg mifeprystonu (jedna tabletki). Po 36 do 48 godz. (ale nie później) należy wykonać zabieg chirurgiczny przerwania ciąży.

3-Przygotowanie na działanie analogów prostaglandyny w zabiegu przerywania ciąży z powodów zdrowotnych

600 mg mifeprystonu (tzn. 3 tabletki po 200 mg każda) należy zażyć doustnie w dawce jednorazowej na 36 do 48 godz. przed planowanym podaniem prostaglandyny, które będzie powtórzone zgodnie z zaleceniami.

4-Indukcja porodu po wewnątrzmacicznej śmierci płodu

600 mg mifeprystonu (tzn. 3 tabletki po 200 mg każda) należy zażyć doustnie w dawkach jednorazowych przez dwa kolejne dni. Jeżeli nie dojdzie do indukcji porodu w ciągu 72 godzin od podania po raz pierwszy mifeprystonu, poród należy wywołać typowymi metodami.

4.3 Przeciwwskazania

Leku tego NIE WOLNO przepisywać w wymienionych poniżej sytuacjach.

Dla wszystkich wskazań do stosowania leku:

- przewlekła niewydolność nerek,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka astma niekontrolowana za pomocą leków,
- dziedziczna porfiria.

Dla wskazań: przerwanie ciąży rozwijającej się w jamie macicy

- ciąża nie potwierdzona badaniami ultrasonograficznymi, bądź testami biologicznymi,
- ciąża od 63 dnia po zaniku miesiączki,
- podejrzenie ciąży pozamacicznej,
- przeciwwskazania do stosowania wybranego analogu prostaglandyny.

Dla wskazań: zmiękczenie i rozszerzenie szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży:

- ciąża nie potwierdzona badaniami ultrasonograficznymi, bądź testami biologicznymi,
- ciąża w 84. lub późniejszym dniu od zaniku miesiączki,
- podejrzenie ciąży pozamacicznej.

Przygotowanie do działania analogów prostaglandyny w zabiegu przerywania ciąży z powodów zdrowotnych (po zakończeniu pierwszego trymestru):

- przeciwwskazania do stosowania wybranego analogu prostaglandyny

Indukcja porodu po wewnątrzmacicznej śmierci płodu

W przypadku konieczności zastosowania terapii skojarzonej z prostaglandyną, prosimy o zapoznanie się z przeciwwskazaniami opisanymi dla wybranego analogu prostaglandyny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Ze względu na brak badań w tym kierunku, nie zaleca się stosowania MIFEGYNE w przypadku:

- **Niewydolności nerek,**
- **Niewydolności wątroby,**
- **Niedożywienia.**

1-Przerwanie ciąży rozwijającej się w jamie macicy

Metoda ta wymaga aktywnego zaangażowania się pacjentki, która winna być poinformowana o wymogach związanych z metodą:

- o konieczności skojarzenia leczenia z prostaglandyną, która podawana jest w czasie drugiej wizyty,
- o konieczności odbycia wizyty kontrolnej (trzecia wizyta) między 14 a 21 dniem od zażycia Mifegyne w celu sprawdzenia czy doszło do pełnego wydalenia płodu,
- o możliwości niepowodzenia metody, co prowadzi do konieczności przerwania ciąży innym sposobem.

W przypadku, gdy do zajścia w ciążę doszło w trakcie stosowania wkładki wewnątrzmacicznej, wkładka musi być usunięta przed zastosowaniem Mifegyne.

Wydalenie płodu może nastąpić przed podaniem prostaglandyny (w około 3 % przypadków). Nie wyklucza to konieczności odbycia wizyty kontrolnej w celu sprawdzenia, czy doszło do pełnego wydalenia płodu i czy jama macicy jest pusta.

- **Zagrożenia związane ze stosowaniem metody**

- Niepowodzenie metody

Istnieje ryzyko niepowodzenia metody, co zaobserwowano w 1,3 do 7,5% przypadków. Dlatego konieczna jest wizyta kontrolna, aby upewnić się, czy doszło do całkowitego wydalenia płodu.

- Krwawienie

Pacjentka winna być poinformowana o występowaniu długotrwałego krwawienia z pochwy (średnio przez 12 dni lub dłużej od zażycia Mifegyne), które może charakteryzować się znacznym stopniem nasilenia. Do krwawienia dochodzi w niemal wszystkich przypadkach, ale nie stanowi ono dowodu na całkowite wydalenie płodu.

Pacjentce powinno zalecić się, aby nie oddalała się od ośrodka prowadzącego leczenie, do czasu stwierdzenia całkowitego wydalenia płodu. Powinna otrzymać ona dokładne wskazówki dotyczące osoby, z którą należy się kontaktować oraz miejsca, do którego należy się udać w przypadku wystąpienia jakichkolwiek problemów, zwłaszcza silnego krwawienia z pochwy.

W ciągu 14. do 21. dni od podania Mifegyne pacjentka musi odbyć wizytę kontrolną, mającą na celu sprawdzenie za pomocą odpowiednich środków (badania przedmiotowego, badania ultrasonograficznego i pomiaru beta-HCG), czy doszło do całkowitego wydalenia płodu i zatrzymania krwawienia. W przypadku gdyby krwawienie (nawet niewielkie) trwało nadal po wizycie kontrolnej, jego zatrzymanie należy zweryfikować po upływie kilku dni. Jeżeli istnieje podejrzenie ciąży, może wystąpić konieczność weryfikacji tego przypuszczenia za pomocą badań ultrasonograficznych.

Przedłużające się krwawienie z pochwy może oznaczać poronienie niepełne lub niezdiagnozowaną wcześniej ciążę pozamaciczną. Należy w takiej sytuacji podjąć właściwe leczenie.

Jeżeli w trakcie wizyty kontrolnej stwierdzona zostanie ciąża, pacjentce zaproponowana będzie inna metoda przerwania ciąży.

W związku z tym, że w 0 do 1,4% przypadków, podczas zastosowania tej metody przerwania ciąży, dochodzi do silnego krwawienia wymagającego wyłyżeczkowania w celu zahamowania krwawienia, pacjentki z zaburzeniami hemostazy polegającymi na zmniejszonej krzepliwości oraz pacjentki z niedokrwistością powinny być otoczone specjalną opieką. Decyzja o tym, czy zastosować metodę farmakologiczną bądź chirurgiczną winna być podjęta w porozumieniu ze specjalistami, z uwzględnieniem rodzaju zaburzeń hemostatycznych i stopnia nasilenia niedokrwistości.

Zakażenia:

W wyniku zabiegu przerwania ciąży, w ramach, którego podano 200 mg mifeprystonu, a następnie - niezgodnie z zaleceniem lekarza - dopochwowo zastosowano mizoprostol w tabletkach, przeznaczony do zażywania doustnego, odnotowano bardzo nieliczne przypadki wstrząsu toksycznego ze skutkiem śmiertelnym spowodowanego zapaleniem błony śluzowej macicy wywołanym przez *Clostridium sordellii*, której to infekcji nie towarzyszyła gorączka bądź inne typowe objawy.

2-Zmiękczenie i rozszerzenie szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży

W celu osiągnięcia pełnej skuteczności leczenia, nie później niż 36 do 48 godzin po zażyciu Mifegyne, powinien być przeprowadzony zabieg chirurgiczny przerwania ciąży.

• **Zagrożenia związane z zastosowaniem metody**

- Krwawienie

Kobieta winna być poinformowana o zagrożeniu krwawieniem z pochwy po zażyciu Mifegyne, które może charakteryzować się znacznym stopniem nasilenia. Powinna zostać powiadomiona o ryzyku poronienia (co prawda minimalnym) przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego: będzie poinformowana, dokąd ma się zgłosić w celu sprawdzenia czy płód został całkowicie wydalony, a także w nagłych przypadkach.

Jako że silne krwawienie wymagające łyżeczkowania występuje u około 1 % pacjentek, należy otoczyć specjalną opieką kobiety z zaburzeniami hemostazy, zmniejszoną krzepliwością lub ciężką niedokrwistością.

- Inne zagrożenia

Związane są z zastosowaniem chirurgicznej metody leczenia.

3- We wszystkich przypadkach

Zastosowanie Mifegyne wymaga uprzedniego określenia obecności czynnika Rh, a co za tym idzie, zapobieżenia alloimmunizacji Rh. Wymaga także podjęcia innych kroków typowych dla zabiegów przerywania ciąży.

W badaniach klinicznych odnotowano przypadki zajścia w ciążę w czasie między wydaleniem płodu a miesiączką.

Aby uniknąć ryzyka potencjalnej ekspozycji na mifepryston w czasie kolejnej ciąży, zaleca się niedopuszczanie do zapłodnienia w czasie kolejnego cyklu menstruacyjnego. Dlatego też po terapii mifeprystonem należy jak najszybciej rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

1- We wszystkich przypadkach

W przypadku podejrzenia wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zaleca się podanie deksametazonu. 1 mg deksametazonu antagonizuje działanie 400-mg dawki mifeprystonu.

Ze względu na aktywność antyglukokortykosteroidową mifeprystonu, skuteczność długotrwałej terapii kortykosteroidami – włącznie z kortykosteroidami wżewnymi – u pacjentów z astmą może ulec obniżeniu przez 3 do 4 dni od zażycia Mifegyne. Terapia powinna być odpowiednio dostosowana. Do obniżenia skuteczności metody może teoretycznie dojść ze względu na własności przeciwprostaglandynowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak aspiryna (kwas acetylosalicylowy). Ograniczone dane wskazują, że równoległe podanie NLPZ w dniu zastosowania prostaglandyny nie wpływa negatywnie na działanie mifeprystonu i prostaglandyny na dojrzewanie szyjki macicy i czynność skurczową macicy oraz nie obniża klinicznej skuteczności zabiegu przerwania ciąży.

2-Przerwanie ciąży rozwijającej się w jamie macicy

Po domięśniowym podaniu analogów prostaglandyny odnotowano wystąpienie rzadkich lecz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego też, w przypadku kobiet należących do grupy ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej lub chorujących na taką chorobę, leczenie powinno być prowadzone ostrożnie.

Sposób podania prostaglandyny

Pacjentka powinna być pod obserwacją w ośrodku prowadzącym leczenie w chwili podania i przez trzy godziny po zażyciu leku, aby nie przeoczyć ewentualnych ostrych reakcji na podanie prostaglandyny. Ośrodek prowadzący leczenie musi posiadać odpowiednie wyposażenie.

W chwili wypisania z ośrodka prowadzącego leczenie, pacjentkę należy zaopatrzyć, w zależności od potrzeb, oraz dokładnie poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych, które mogą prawdopodobnie wystąpić, a także umożliwić bezpośredni telefoniczny lub osobisty kontakt z ośrodkiem.

3-Do stosowania sekwencyjnego Mifegyne - Prostaglandyna, niezależnie od wskazań

W stosownych przypadkach, należy przedsięwziąć środki ostrożności związane z zastosowaną prostaglandyną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednakże na podstawie faktu, iż lek ten metabolizowany jest przez CYP3A4, można przypuszczać, że ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna i sok grejpfrutowy mogą hamować jego metabolizm (zwiększać stężenie mifeprystonu w osoczu). Ponadto, ryfampicyna, deksametazon, dziurawiec zwyczajny i pewne leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) mogą stymulować metabolizm mifeprystonu (zmniejszając stężenie mifeprystonu w osoczu).

W oparciu na informacje na temat hamującego działania leku w warunkach *in vitro*, należy przypuszczać, że równoczesne podanie mifeprystonu może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu leków będących substratami CYP3A4. Ze względu na długi czas eliminacji mifeprystonu z organizmu, opisane interakcje mogą występować przez dłuższy czas po podaniu leku. Dlatego też, leczenie mifeprystonem należy prowadzić z ostrożnością, jeżeli równocześnie stosowane są leki-substraty CYP3A4 posiadające wąski zakres terapeutyczny, w tym środki wykorzystywane do znieczulenia ogólnego.

4.6 Ciąża i laktacja

W badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie), działanie poronne mifeprystonu uniemożliwia właściwą ocenę ewentualnych teratogennych właściwości substancji.

W wyniku zastosowania dawek nie powodujących poronienia, zaobserwowano odosobnione przypadki wad rozwojowych u królików, lecz nie u szczurów czy myszy, aczkolwiek liczba tych zmian jest zbyt mała, aby móc je uznać za istotne statystycznie bądź powiązać ich powstanie z działaniem mifeprystonu.

Kilka znanych przypadków powstania wad wrodzonych u ludzi nie pozwala na wykonanie analizy przyczynowej dla samego mifeprystonu, jak i mifeprystonu w skojarzeniu z prostaglandyną. Dlatego też nie ma wystarczającej ilości danych, aby ocenić czy substancja ta działa teratogennie u ludzi.

W związku z tym:

- Pacjentki powinny zostać poinformowane, iż ze względu na ryzyko niepowodzenia zastosowanej metody przerwania ciąży i ze względu na nieznane zagrożenia dla płodu, wizyta kontrolna jest obowiązkowa (patrz: punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
- Jeżeli podczas wizyty kontrolnej stwierdzi się niepowodzenie tej metody (ciąża żywa), a pacjentka ponownie wyrazi zgodę na przerwanie ciąży, procedura zostanie przeprowadzona innym sposobem.
- Jeżeli pacjentka zdecyduje się wówczas, aby nie przerywać ciąży, nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby na konieczność przerwania ciąży po ekspozycji na lek. W takim przypadku, należy sporządzić harmonogram systematycznych badań ultrasonograficznych ciąży.

Laktacja

Mifepryston jest substancją lipofilną i teoretycznie może być wydzielany z mlekiem matki. Jednakże nie ma na ten temat danych. W związku z tym, należy unikać stosowania mifeprystonu w trakcie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Zaburzenia układu moczowo-płciowego
- Krwawienie
Silne krwawienie odnotowuje się w około 5% przypadków, a w maksymalnie 1,4% przypadków może ono wymagać wyłyżeczkowania w celu zahamowania krwawienia.
- Bardzo częste występowanie czynności skurczowej macicy lub jej skurczu (10 do 45%) w godzinach następujących po podaniu prostaglandyny.
- Podczas przerwania ciąży w jej drugim trymestrze lub indukcji porodu po wewnątrzmacicznej śmierci płodu w trzecim trymestrze, rzadko obserwowano pęknięcie macicy po zastosowaniu prostaglandyny. Zdarzenia te odnotowywano przede wszystkim u wieloródek oraz kobiet posiadających bliznę po cesarskim cięciu.
- Zakażenia po poronieniu. Wystąpienie podejrzeń zakażeń lub potwierdzonych zakażeń (zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie narządów miednicy małej) odnotowano u mniej niż 5% kobiet.
- W wyniku zabiegu przerwania ciąży, w ramach którego podano 200 mg mifeprystonu, a następnie - niezgodnie z zaleceniem lekarza - dopochwowo zastosowano mizoprostol w tabletkach, przeznaczony do zażywania doustnego, odnotowano bardzo nieliczne przypadki wstrząsu toksycznego ze skutkiem śmiertelnym spowodowanego zapaleniem błony śluzowej macicy wywołanym przez *Clostridium sordellii*, któremu to zakażeniu nie towarzyszyła

gorączka bądź inne typowe objawy. Lekarze powinni wiedzieć o tym potencjalnie śmiertelnym powikłaniu (patrz: punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

- Zaburzenia żołądka i jelit
 - Skurcze o lekkim bądź średnim nasileniu (częste).
 - Nudności, wymioty, biegunka (istnieje wiele doniesień dotyczących tych działań niepożądanych wiążących się ze stosowaniem prostaglandyny).
- Rzadko niedociśnienie (0,25%)
- Nadwrażliwość i zaburzenia skóry
 - Nadwrażliwość: niezbyt często wysypki skórne (0,2%), pojedyncze przypadki pokrzywki.
 - Doniesiono również o pojedynczych przypadkach erytrodermii, rumienia guzowatego i martwicy naskórka.

- **Inne układy**

Odnotowano rzadkie przypadki bólu głowy, złego samopoczucia, objawów wynikających z działania na nerw błędny (nagle uderzenia gorąca z towarzyszącym zaczerwienieniem twarzy, zawroty głowy i dreszcze) i gorączkę.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego połknięcia bardzo dużej dawki leku, mogą wystąpić objawy niewydolności nadnerczy. Objawy ostrego zatrucia mogą wiązać się z koniecznością specjalistycznego leczenia, w tym podania deksametazonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

INNY RODZAJ HORMONU PŁCIOWEGO I MODULATOR FUNKCJI ROZRODCZYCH/ANTYPROGESTAGEN: GO3 X B01.

Mifepryston jest syntetycznym steroidem posiadającym własności antyprogesteragenne dzięki konkurencyjnemu wiązaniu się z receptorami dla progesteronu.

W dawkach od 3 do 10 mg/kg przyjmowanych doustnie, lek ten hamuje działanie endogennego lub egzogenego progesteronu u różnych gatunków zwierząt (szczur, mysz, królik i małpa). Działanie to manifestuje się poprzez wywołanie poronienia u gryzoni.

U kobiet, mifepryston w dawce co najmniej 1 mg/kg antagonizuje działanie progesteronu na błonę śluzową i błonę mięśniową macicy. Podczas ciąży powoduje on uwrażliwienie błony mięśniowej macicy na działanie prostaglandyn stymulujących aktywność skurczową. W czasie trwania pierwszego trymestru, wcześniejsze podanie mifeprystonu umożliwia rozszerzenie i otwarcie kanału szyjki macicy. Chociaż dane uzyskane w toku badań klinicznych wskazują, że mifepryston pozwala na rozszerzenie szyjki, nie istnieją wyniki badań świadczące o tym, że powoduje to zmniejszenie częstości występowania wczesnych i późnych powikłań w procedurze rozszerzania.

W przypadku wczesnego przerwania ciąży, podanie analogu prostaglandyny - w ramach leczenia sekwencyjnego - po mifeprystonie prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństwa powodzenia terapii do około 95 procent przypadków i przyspiesza wydalenie płodu.

Wyniki badań klinicznych różnią się nieco w zależności od zastosowanej prostaglandyny i czasu jej podania.

Kiedy do 49. dnia od zaniku miesiączki zastosowany jest mifepryston w dawce 600 mg wraz z podanym doustnie mizoprostolem w dawce 400 µg, szansa powodzenia terapii wynosi około 95%. Natomiast jeżeli wraz z mifeprystonem podawany jest dopochwowo gemeprost, prawdopodobieństwo to osiąga 98% w okresie do 49. dnia od zaniku miesiączki i 95% do 63. dnia.

Częstość terapii zakończonych niepowodzeniem jest różna w zależności od badania klinicznego oraz rodzaju zastosowanej prostaglandyny. Niepowodzenie notuje się w 1,3 do 7,5% przypadków, w których pacjentki poddano leczeniu sekwencyjnemu preparatem Mifegyne, a następnie analogiem prostaglandyny i wśród których:

- 0 do 1,5% dotyczy dalej rozwijającej się ciąży,
- 1,3 do 4,6% to poronienia częściowe z niecałkowitym wydalaniem płodu
- 0 do 1,4% wymaga wyłączenia w celu zahamowania krwawienia

Badania porównawcze analizujące dawkę 200 mg i 600 mg mifeprystonu skojarzoną z 400 µg mizoprostolu podawanego doustnie wykazały, że w przypadku ciąży do 49. dnia od zaniku miesiączki, ryzyko nie przerwania ciąży jest nieco wyższe dla dawki 200 mg.

Badania porównawcze analizujące dawkę 200 mg i 600 mg mifeprystonu skojarzoną z 1 mg gemeprostu podawanego dopochwowo wykazały, że w przypadku ciąży do 63. dnia od zaniku miesiączki, 200 mg mifeprystonu może być równie skuteczne jak 600 mg mifeprystonu:

* Częstość całkowitego przerwania ciąży dla 200 mg i 600 mg mifeprystonu wynosiła odpowiednio 93,8% i 94,3% u pacjentek, u których do zaniku miesiączki doszło < 57 dni wcześniej (n=777. WHO 1993), oraz odpowiednio 92,4% i 91,7% u pacjentek między 57. a 63. dniem od zaniku miesiączki (n=896, WHO 2001).

* Częstość przypadków dalszego rozwoju ciąży dla 200 mg i 600 mg mifeprystonu wynosiła odpowiednio 0,5% i 0,3% u pacjentek, u których do zaniku miesiączki doszło < 57 dni wcześniej, oraz odpowiednio 1,3% i 1,6% u pacjentek między 57. a 63. dniem od zaniku miesiączki.

Nie badano terapii skojarzonych mifeprystonu z analogami prostaglandyny innymi niż mizoprostol i gemeprost.

W przypadkach przerywania ciąży z powodów zdrowotnych po zakończeniu pierwszego trymestru, mifepryston zastosowany w dawce 600 mg na 36 do 48 godzin przed pierwszym podaniem prostaglandyn, skraca czas pomiędzy indukcją poronienia a poronieniem, jak również umożliwia użycie mniejszych dawek prostaglandyny niezbędnych do wydalenia płodu.

Jeżeli mifepryston stosuje się w celu indukcji porodu po wewnątrzmacicznej śmierci płodu, sam mifepryston powoduje wydalenie płodu w 60% przypadków od jego zażycia po raz pierwszy. W takiej sytuacji, podanie prostaglandyny bądź analogu oksytocyny nie jest konieczne.

Mifepryston łączy się z receptorem glikokortykosteroidowym. U zwierząt, w dawkach od 10 do 25 mg/kg hamuje działanie deksametazonu. U człowieka, jego działanie antyglikokortykosteroidowe widoczne jest przy zastosowaniu dawek równych lub większych 4,5 mg/kg dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu stężenia ACTH i kortyzolu. Aktywność biologiczna glikokortykosteroidów może być mniejsza przez kilka dni po jednokrotnym podaniu w celu przerwania ciąży 200 mg mifeprystonu. Znaczenie kliniczne tego faktu jest niejasne, jednakże wymioty i nudności mogą nasilić się u kobiet wykazujących wrażliwość.

Mifepryston charakteryzuje się słabym działaniem antyandrogennym, które odnotowano jedynie u zwierząt otrzymujących przez dłuższy czas bardzo duże dawki leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednokrotnym podaniu doustnym mifeprystonu w dawce 600 mg, lek ten jest szybko wchłaniany. Jego maksymalne stężenie 1,98 mg/l obserwuje się po upływie 1,30 godziny (średnia dla 10 pacjentów).

Nie ma zależności liniowej od dawki. Po zakończeniu fazy dystrybucji leku, proces jego eliminacji jest początkowo powolny, stężenie zmniejsza się o połowę między 12. a 72. godziną, a następnie szybszy, co daje okres półtrwania w fazie eliminacji 18 godzin. Za pomocą technik radioizotopowego znakowania receptorów określono, że okres półtrwania w fazie końcowej wynosi do 90 godzin, włączając wszystkie metabolity mifeprystonu zdolne wiązać się z receptorami dla progesteronu.

Po podaniu małych dawek mifeprystonu (20 mg doustnie lub dożylnie), bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 69%.

W osoczu mifepryston występuje w 98% w formie związanej z białkami osocza: albuminą i przede wszystkim alfa-1-kwasną glikoproteiną (ang. AAG), a wiązanie to jest wysycalne. Ze względu na to specyficzne wiązanie, objętość dystrybucji i klirens z osocza mifeprystonu są odwrotnie proporcjonalne do stężenia AAGw osoczu.

N-demetylacja i hydroksylacja końca łańcucha 17-propynyłowego są głównymi szlakami metabolicznymi metabolizmu oksydacyjnego wątroby.

Mifepriston jest wydalany przeważnie z kałem. Po podaniu dawki 600 mg znakowanej radioaktywnie, 10% radioaktywnych składników usuwanych jest w moczu, a 90% w kale.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych prowadzonych na szczurach i małpach przez okres 6 miesięcy wykazano, że mifepryston powodował skutki związane z przeciwdziałaniem aktywności hormonalnej (działanie antyprogesteronowe, antyglukokortykosteroidowe i antyandrogenne).

W badaniach toksykologicznych dotyczących rozrodo stwierdzono, że mifepryston działa jako silny czynnik indukujący poronienia. Nie zaobserwowano teratogennego wpływu mifeprystonu u szczurów i myszy, które przeżyły ekspozycję na ten lek w rozwoju płodowym. Jednakże u królików, które przeżyły takową ekspozycję w trakcie rozwoju płodowego, odnotowano odosobnione przypadki ciężkich wad rozwojowych (sklepienia czaszki, mózgu i rdzenia kręgowego). Liczba anomalii, które rozwinęły się w trakcie życia płodowego, nie różniła się statystycznie oraz nie stwierdzono zależności dawka-skutek. U małp niemożliwe było przeprowadzenie miarodajnej oceny ze względu na niewystarczającą liczbę płodów, które przetrwały ekspozycję na poronnie działający mifepryston.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres trwałości

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i < przygotowania leku do stosowania >

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz: Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIFEGYNE 200 mg tabletki
Mifepryston

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Mifepryston 200 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {miesiąc/rok}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, W STOSOWNYCH PRZYPADKACH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz: Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii.

Termin ważności {miesiąc/rok}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

{RODZAJ/TYP}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIFEGYNE 200 mg tabletki
Mifepryston

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz: Aneks I - Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Mifegyne 200 mg tabletki Mifepryston

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- *Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.*
- *Należy zwrócić się do lekarza, jeżeli potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.*
- *Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.*
- *Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.*

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Mifegyne i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Mifegyne
3. Jak stosować lek Mifegyne
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mifegyne
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK MIFEGYNE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Mifegyne jest antyprogesteragenem, który blokuje działanie progesteronu, hormonu niezbędnego do podtrzymania ciąży. Dlatego też Mifegyne może spowodować przerwanie ciąży. Może być również stosowany w celu zmiękczenia i rozszerzenia szyjki macicy.

Lek Mifegyne stosuje się w następujących wskazaniach:

- 1) W przerwaniu ciąży:
 - nie później niż w 63. dniu od pierwszego dnia ostatniej miesiączki,
 - w skojarzeniu z innym lekiem, zwanym prostaglandyną (substancją wzmagającą skurcze macicy), który należy zastosować 36 do 48. godzin po zażyciu Mifegyne.
- 2) W celu zmiękczenia i rozszerzenia szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży w pierwszym trymestrze.
- 3) Jako leczenie wstępne przed podaniem prostaglandyn w celu przerwania ciąży ze względów zdrowotnych po 3 miesiącach od zajścia w ciążę.
- 4) W celu wywołania porodu w sytuacji, kiedy doszło do śmierci płodu w macicy i kiedy niemożliwe jest zastosowanie innego sposobu leczenia (prostaglandyną lub oksycytną).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM MIFEGYNE

KIEDY NIE STOSOWAĆ LEKU MIFEGYNE:

• We wszystkich przypadkach:

- jeżeli u pacjentki występuje uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną mifepryston lub którykolwiek z pozostałych składników leku Mifegyne
- jeżeli u pacjentki występuje niewydolność nadnerczy,
- jeżeli pacjentka choruje na ciężką astmę, której nie można właściwie kontrolować lekami,
- jeżeli u pacjentki występuje dziedziczna porfiria.

• Ponadto:

W celu przerwania ciąży do 63. dnia od zaniku miesiączki:

- jeżeli ciąża nie została potwierdzona badaniami ultrasonograficznymi bądź testami biologicznymi,
- jeżeli pierwszy dzień ostatniej miesiączki pacjentki przypadł ponad 63 dni wcześniej,

- jeżeli istnieje podejrzenie ciąży pozamacicznej (doszło do zagnieżdżenia się jaja poza macicą),
- ze względu na konieczność skojarzonego stosowania Mifegyne z prostaglandyną, pacjentka poddana temu leczeniu nie może wykazywać uczulenia na prostaglandyny.

W celu zmiękczenia i rozszerzenia szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży:

- jeżeli ciąża nie została potwierdzona badaniami ultrasonograficznymi bądź testami biologicznymi,
- jeżeli istnieje podejrzenie ciąży pozamacicznej,
- jeżeli pierwszy dzień ostatniej miesiączki pacjentki przypadł co najmniej 84 dni wcześniej.

W celu przerwania ciąży po ponad trzech miesiącach od zapłodnienia:

- jeżeli w celu uzupełnienia działania Mifegyne należy zastosować prostaglandyny, pacjentka winna zapoznać się z informacją dotyczącą tego produktu leczniczego,
- ze względu na konieczność skojarzonego stosowania Mifegyne z prostaglandyną, pacjentka poddana temu leczeniu nie może wykazywać uczulenia na prostaglandyny.

W celu wywołania porodu w sytuacji, kiedy doszło do śmierci płodu w macicy:

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Mifegyne

W niektórych przypadkach ta forma terapii może być nieodpowiednia, dlatego pacjentka powinna poinformować lekarza prowadzącego jeśli:

- ma dolegliwości dotyczące serca,
- należy do grupy ryzyka rozwoju chorób serca, czyli np. ma nadciśnienie lub duże stężenie cholesterolu we krwi (zwiększona zawartość tłuszczu we krwi),
- choruje na astmę,
- choruje na chorobę mogącą wpływać na krzepliwość krwi,
- choruje na wątrobę lub nerki,
- choruje na niedokrwistość lub jest niedożywiona.

Lekarz prowadzący będzie wówczas mógł przeprowadzić z pacjentką rozmowę o możliwości zastosowania tej terapii.

U pacjentki może wystąpić długotrwałe i(lub) nasilone krwawienie z pochwy (średnio przez 12 dni lub dłużej od zażycia Mifegyne). Wystąpienie takiego krwawienia nie odzwierciedla skuteczności metody.

Zażywanie z innymi lekami

Leki zawierające wymienione poniżej substancje czynne mogą wpływać na działanie Mifegyne:

- kortykosteroidy (stosowane w leczeniu astmy i innych stanów zapalnych)
- ketokonazol, itraconazol (stosowane w leczeniu grzybic)
- erytromycyna, ryfampicyna (antybiotyki)
- Dziurawiec zwyczajny (naturalny środek służący leczeniu łagodnej depresji)
- fenytoina, fenobarbital, karbamazepina (stosowane w leczeniu drgawek, padaczki)

Należy poinformować lekarza o wszystkich zażywanych aktualnie lub do niedawna lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Zażywanie Mifegyne z pokarmem i płynami

Pacjentka nie powinna pić soku grejpfrutowego podczas leczenia lekiem Mifegyne.

Ciąża i karmienie piersią

Ponieważ Mifegyne może przedostawać się do mleka i w ten sposób dostać się do organizmu dziecka, pacjentka powinna zaprzestać karmienia piersią po zastosowaniu leczenia.

Dostępnych jest niewiele informacji na temat zagrożeń dla nienarodzonego dziecka. Jeżeli ciąża nie zostanie przerwana i pacjentka nie zdecyduje się na jej usunięcie, kwestia ta winna być poddana dyskusji z lekarzem, który zaplanuje dokładne badania prenatalne i badania ultrasonograficzne.

Zaleca się pacjentkom, aby nie zachodziły ponownie w ciążę podczas tego samego cyklu, w którym poddane zostały leczeniu Mifegyne.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników Mifegyne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. JAK STOSOWAĆ LEK MIFEGYNE

1) W przerwaniu ciąży rozwijającej się w jamie macicy

Mifegyne stosuje się jednorazowo w postaci 3 tabletek, z których każda zawiera 200 mg mifeprystonu. Tabletki należy połknąć popijając wodą w obecności lekarza bądź innej osoby należącej do personelu medycznego.

Prostaglandyna (mizoprostol 400 mikrogramów) podawana jest w formie tabletek, które połyka się popijając wodą, lub w formie globulka dopochwowa (gemeprost 1 mg). Prostaglandynę stosuje się jednorazowo 36 do 48 godzin po zażyciu Mifegyne.

Zastosowanie tego sposobu leczenia wymaga aktywnego udziału pacjentki, dlatego powinna ona wiedzieć, że:

- Będzie musiała zażyć drugi lek (prostaglandynę) w celu zapewnienia skuteczności terapii.
- Będzie musiała odbyć wizytę kontrolną (trzecią wizytę) w ciągu 14. do 21. dni od zażycia Mifegyne w celu sprawdzenia, czy doszło do całkowitego wydalenia płodu i określenia stanu jej zdrowia.
- Metoda przerwania ciąży polegająca na równoczesnym zastosowaniu Mifegyne i prostaglandyny nie jest w 100% skuteczna. Średnia skuteczność terapii wynosi 95% i poddanie się chirurgicznemu zabiegowi przerwania ciąży może okazać się konieczne.

Jeżeli do zajścia w ciążę doszło w trakcie stosowania wkładki wewnątrzmacicznej, wkładka zostanie usunięta przed podaniem Mifegyne.

Leczenie przebiegać będzie zgodnie z następującym harmonogramem.

Po podaniu Mifegyne pacjentka wraca do domu. Krwawienie z macicy zwykle rozpoczyna się 1 do 2 dni po zażyciu Mifegyne.

W nielicznych przypadkach wydalenie płodu może nastąpić przed zastosowaniem prostaglandyny. Jest bardzo ważne, aby pacjentka wróciła do ośrodka prowadzącego leczenie i poddała się badaniu w celu stwierdzenia, czy doszło do całkowitego wydalenia płodu.

Dwa dni później podana zostanie prostaglandyna. Po zastosowaniu prostaglandyny pacjentka powinna odpoczywać przez 3 godziny. Płód może być usunięty w przeciągu kilku godzin lub kilku kolejnych dni od podania prostaglandyny. Krwawienie trwa średnio 12 lub więcej dni. Jeżeli krwawienie jest nasilone lub długotrwałe, pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu umówienia się na wcześniejszy termin wizyty kontrolnej.

Pacjentka musi ponownie udać się do ośrodka na wizytę kontrolną w ciągu 14. do 21. dni od zażycia Mifegyne. Jeżeli ciąża nie została przerwana lub nie doszło do całkowitego wydalenia płodu, pacjentce będzie przedstawiona propozycja zastosowania innej metody przerwania ciąży.

Zaleca się, aby pacjentka nie oddalała się na znaczne odległości od ośrodka, w którym przeprowadzono leczenie do czasu odbycia wizyty kontrolnej.

W sytuacjach nagłych bądź w przypadku zaistnienia problemów, pacjentka może skontaktować się telefonicznie z ośrodkiem lub udać się tam przed nadejściem terminu wizyty kontrolnej. Pacjentka otrzyma numer telefonu, pod który może dzwonić w sytuacjach nagłych lub w przypadku pojawienia się problemów.

Ewentualnie, możliwe jest zastosowanie doustnie 200 mg mifeprystonu w dawce jednorazowej. Po 36. do 48. godz. od doustnego podania leku, należy zastosować analog prostaglandyny – gemeprost w dawce 1 mg, dopochwowo.

2) W celu zmiękczenia i rozszerzenia szyjki macicy przed chirurgicznym zabiegiem przerwania ciąży:

Mifegyne należy zażyć jednorazowo w postaci jednej tabletki zawierającej 200 mg mifeprystonu. Tabletkę należy połknąć popijając wodą w obecności lekarza bądź osoby należącej do personelu medycznego.

- Po zażyciu Mifegyne, pacjentka będzie mogła wrócić do domu, a po 36. do 48. godzinach zostanie poddana zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz udzieli pacjentce wyjaśnień dotyczących zabiegu. Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia po zażyciu Mifegyne, a przed zabiegiem operacyjnym.

W rzadkich przypadkach wydalenie płodu może nastąpić przed zabiegiem chirurgicznym. Jest bardzo ważne, aby pacjentka wróciła do ośrodka i poddała się badaniu w celu stwierdzenia czy doszło do całkowitego wydalenia płodu.

- Pacjentka otrzyma numer telefonu, pod który może dzwonić w sytuacjach nagłych.

- Pacjentka musi udać się do ośrodka, w którym wykonywany będzie zabieg chirurgiczny. Po kilkugodzinnym odpoczynku, pacjentka będzie mogła wrócić do domu.

3) W celu przerwania ciąży po ponad trzech miesiącach od zapłodnienia:

Mifegyne należy zażyć jednorazowo w postaci 3 tabletek, z których każda zawiera 200 mg mifeprystonu. Tabletki należy połączyć popijając wodą w obecności lekarza bądź osoby należącej do personelu medycznego. Pacjentka zostanie umówiona na wizytę w ośrodku prowadzącym leczenie w terminie przypadającym 36 do 48 godzin później (2 dni), kiedy to zostanie jej podana prostaglandyna. Może zaistnieć konieczność kilkukrotnego podania prostaglandyny w równych odstępach czasowych, aż do momentu uzyskania zupełnego przerwania ciąży.

4) W celu wywołania porodu w sytuacji, kiedy doszło do zakłócenia przebiegu ciąży (wewnątrzmacicznej śmierci płodu).

Należy stosować Mifegyne przez dwa dni, zażywając każdego dnia 3 tabletki leku. Tabletki należy połączyć popijając wodą.

We wszystkich przypadkach

Z zastosowaniem Mifegyne wiąże się konieczność zapobieżenia powstania konfliktu serologicznego związanego z czynnikiem Rh (jeżeli krew pacjentki jest Rh ujemna) oraz podjęcia odpowiednich kroków typowych dla zabiegów przerywania ciąży.

Istnieje możliwość ponownego zajścia w ciążę zaraz po przerwaniu ciąży. Ze względu na możliwość dalszego występowania pewnych oddziaływań Mifegyne, zaleca się pacjentkom, aby unikały ponownego zajścia w ciążę podczas tego samego cyklu miesiączkowego, w którym poddane zostały leczeniu Mifegyne.

ZAŻYCIE WIĘKSZEJ NIŻ ZALECANA DAWKI LEKU MIFEGYNE

Prawdopodobieństwo zażycia zbyt dużej dawki jest znikome, gdyż przez okres leczenia pacjentka znajdować się będzie pod opieką lekarską.

POMINIĘCIE ZAŻYCIA LEKU MIFEGYNE

Pominięcie którejkolwiek dawki leku spowoduje, że zastosowana metoda terapii prawdopodobnie nie będzie w pełni skuteczna. Jeżeli pacjentka zapomniała zażyć lek, powinna powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

Wszelkie pytania dotyczące stosowania tego produktu winny być kierowane do lekarza prowadzącego.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Mifegyne może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentek): nasilone krwawienie, występowanie czynności skurczowej macicy lub jej skurczu w godzinach następujących po podaniu prostaglandyny.

Częste (występują u więcej niż 1 na 100 pacjentek, a mniej niż 1 na 10 pacjentek): Zakażenia po przerwaniu ciąży, objawy związane z zastosowaniem prostaglandyn, takie jak nudności, wymioty lub biegunka.

Niezbyt częste (występują u więcej niż 1 na 1000 pacjentek, a mniej niż 1 na 100 pacjentek): wysypka skórna, ból głowy, złe samopoczucie, objawy wynikające z działania na nerw błędny (nagle uderzenia gorąca z towarzyszącym zaczerwienieniem twarzy, zawroty głowy i dreszcze) i gorączka. Zaobserwowano również spadki ciśnienia krwi.

Bardzo rzadkie (występują u mniej niż 1 na 10000 pacjentek): przypadki wstrząsu toksycznego ze skutkiem śmiertelnym wywołane zakażeniem *Clostridium sordellii* powodującym zapalenie błony śluzowej macicy, któremu nie towarzyszy gorączka bądź inne typowe objawy zakażenia.

Do pojedynczych przypadków zaobserwowanych działań niepożądanych należą: pokrzywka i (czasem ciężkie) choroby skóry.

W przypadku bardzo niewielu pacjentek, zwłaszcza tych, które przeszły operację macicy lub miały wykonywane cesarskie cięcie, istnieje zagrożenie, że macica ulegnie pęknięciu bądź rozerwaniu.

Do innych działań niepożądanych należą skurcze układu pokarmowego o niewielkim lub średnim stopniu nasilenia.

Ciąża

Jeżeli ciąża nie zostanie przerwana i pacjentka nie zdecyduje się na jej usunięcie, kwestia ta winna być poddana dyskusji z lekarzem, którego zadaniem jest zaplanowanie dokładnych badań prenatalnych i ustalenie harmonogramu badań ultrasonograficznych.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MIFEGYNE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Nie stosować leku, jeśli na pudełku lub blistrach widoczne są uszkodzenia.

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Mifegyne

- Substancją czynną leku jest mifepryston.

- Inny(-e) składnik(-i) to

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Jak wygląda Mifegyne i co zawiera opakowanie.

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz: Załącznik I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Ulotka ta została zatwierdzona dnia {data} [Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]