

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mifegyne 200 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg μifeπριστόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Κυλινδρικά, αμφίκυρτα δισκία χρώματος ανοιχτού κίτρινου, με διάμετρο 11 mm, με χαραγμένο το «167 B» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για τη διακοπή της κύησης, η αντι-προγεστερονική μifeπριστόνη και το ανάλογο προσταγλανδίνης μπορούν να συνταγογραφηθούν και να χορηγηθούν μόνο σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο και τις διατάξεις της εκάστοτε χώρας.

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

1- Φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη.

Για διαδοχική χρήση με ανάλογο προσταγλανδίνης σε αμηνόρροια έως 63 ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

2- Ωρίμανση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή κύησης 1^{ου} τριμήνου.

3- Προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων προσταγλανδίνης στη διακοπή κύησης λόγω ιατρικής ένδειξης (μετά το πρώτο τρίμηνο).

4- Πρόκληση τοκετού σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου.

Για ασθενείς στις οποίες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν προσταγλανδίνη ή ωκυτοκίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

1- Φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη

Ο τρόπος χορήγησης συνιστάται να είναι ο ακόλουθος:

- Αμηνόρροια έως 49 ημερών

Η μifeπριστόνη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ δόση των 600 mg (ήτοι 3 δισκία των 200 mg έκαστο) από του στόματος, ενώ 36 έως 48 ώρες μετά, ακολουθεί η χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης: μισοπροστόλη 400 μg από του στόματος, ή 1 mg γεμεπρόστης κολλικά.

Εναλλακτικά, 200 mg μιφεπριστόνης (ήτοι 1 δισκίο των 200 mg) μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε μία εφάπαξ δόση από του στόματος, ενώ 36 έως 48 ώρες μετά, ακολουθεί η χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης γεμεπρόστη 1 mg κολπικά (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε υψηλότερη δόση (600 mg) με την ταυτόχρονη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

- Αμηνόρροια μεταξύ 50-63 ημερών

Η μιφεπριστόνη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ δόση των 600 mg (ήτοι 3 δισκία των 200 mg έκαστο) από του στόματος, ενώ 36 έως 48 ώρες μετά, ακολουθεί η χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης γεμεπρόστη 1 mg κολπικά.

Εναλλακτικά, 200 mg μιφεπριστόνης (ήτοι 1 δισκίο των 200 mg) μπορούν επίσης να χορηγηθούν σε μια εφάπαξ δόση από του στόματος, και στη συνέχεια να ακολουθήσει 36 με 48 ώρες μετά, η χορήγηση του αναλόγου της προσταγλανδίνης, γεμεπρόστη 1 mg κολπικά (βλ. παράγραφο 5.1. φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε υψηλότερη δόση (600 mg) με την ταυτόχρονη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της μισοπροστόλης ή της γεμεπρόστης μπορούν να βρεθούν στις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

2- Ωρίμανση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή κύησης 1^{ου} τριμήνου

Η μιφεπριστόνη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ δόση των 200 mg (1 δισκίο) από του στόματος, ενώ 36 έως 48 ώρες αργότερα (αλλά όχι μετά τις 48 ώρες) ακολουθεί χειρουργική διακοπή της κύησης.

3- Προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων προσταγλανδίνης στη διακοπή κύησης λόγω ιατρικής ένδειξης

Η μιφεπριστόνη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ δόση των 600 mg (ήτοι 3 δισκία των 200 mg έκαστο) από του στόματος, 36 έως 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χορήγηση προσταγλανδίνης η οποία θα επαναλαμβάνεται όσο συχνά ενδείκνυται.

4- Πρόκληση τοκετού σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου

Η μιφεπριστόνη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση των 600 mg (ήτοι 3 δισκία των 200 mg έκαστο) από του στόματος, επί δύο συνεχόμενες ημέρες.

Ο τοκετός θα πρέπει να προκληθεί με τις συνήθεις μεθόδους εάν δεν ξεκινήσει εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση μιφεπριστόνης.

Σε περίπτωση εμέτου εντός 45 λεπτών από τη λήψη μιφεπριστόνης μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου: σε αυτή την περίπτωση συνιστάται η από του στόματος λήψη νέας δόσης μιφεπριστόνης των 600 mg (π.χ. 3 δισκία των 200 mg έκαστο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χρήση της μιφεπριστόνης σε εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μιφεπριστόνης προορίζονται για χρήση αποκλειστικά από του στόματος και δεν θα πρέπει να λαμβάνονται από οποιαδήποτε άλλη οδό χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ να συνταγογραφείται στις παρακάτω περιπτώσεις.

ΓΙΑ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- χρόνια επινεφριδιακή ανεπάρκεια,
- υπερευαισθησία στη μιφεπριστόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- σοβαρό μη ελεγχόμενο θεραπευτικά άσθμα,
- κληρονομική πορφύρα.

Για την ένδειξη: φαρμακευτική διακοπή κύησης σε εξέλιξη

- κύηση που δεν έχει επιβεβαιωθεί με υπερηχογράφημα ή βιολογικές εξετάσεις,
- κύηση πέραν των 63 ημερών αμηνόρροιας,
- υποψία εξωμήτριας κύησης,
- αντένδειξη στο επιλεγμένο ανάλογο προσταγλανδίνης.

Για την ένδειξη: ωρίμανση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης:

- κύηση που δεν έχει επιβεβαιωθεί με υπερηχογράφημα ή βιολογικές εξετάσεις,
- κύηση 84 ημερών αμηνόρροιας ή παραπάνω,
- υποψία εξωμήτριας κύησης.

Για την ένδειξη: προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων προσταγλανδίνης στη διακοπή κύησης λόγω ιατρικής ένδειξης (μετά το πρώτο τρίμηνο)

- αντενδείξεις στο επιλεγμένο ανάλογο προσταγλανδίνης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Εξαιτίας των αμβλωτικών της ιδιοτήτων, η μιφεπριστόνη δεν θα πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται σε γυναίκα με εγκυμοσύνη σε εξέλιξη, η οποία επιθυμεί την ολοκλήρωσή της.

Η ηλικία της εγκυμοσύνης πρέπει να προσδιοριστεί μέσω των απαντήσεων της ασθενούς και της κλινικής της εξέτασης. Συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος στη μήτρα.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης, έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με τη μιφεπριστόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία με μιφεπριστόνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Δεν συνιστάται η επανάληψη της θεραπείας με μιφεπριστόνη.

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα των 200 mg μιφεπριστόνης διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έναντι υγιών συμμετεχουσών γυναικών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι στατιστικές αναλύσεις των ολικών AUC $_{\infty}$ και C $_{max}$ για τη μιφεπριστόνη, τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη, τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη και τον δι-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη έδειξαν μείωση τόσο στο ολικό μέγιστο όσο και στην έκθεση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τις υγιείς συμμετέχουσες. Αυτή η μείωση στην έκθεση θα μπορούσε να προκληθεί από μείωση της απορρόφησης ή/και της δέσμευσης πρωτεϊνών. Ωστόσο, οι πιθανές συνέπειες της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας στο μη δεσμευμένο κλάσμα δεν ήταν δυνατό

να προσδιοριστούν. Συμπερασματικά, οι κλινικές συνέπειες της χορήγησης 200 mg μifeπριστόνης σε ασθενή με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι άγνωστες.

Λόγω απουσίας εξειδικευμένων μελετών, η μifeπριστόνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με:

- Υποσιτισμό
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια

1- Φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη

Αυτή η μέθοδος απαιτεί ενεργό συμμετοχή της γυναίκας η οποία θα πρέπει να λάβει γνώση των απαιτήσεων της μεθόδου:

- την ανάγκη να συνδυαστεί η θεραπεία με ένα ανάλογο προσταγλανδίνης το οποίο θα χορηγηθεί σε δεύτερη επίσκεψη 36 έως 48 ώρες μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου,
- την ανάγκη μίας επόμενης επίσκεψης παρακολούθησης (3η επίσκεψη) εντός 14 με 21 ημερών μετά τη λήψη της μifeπριστόνης προκειμένου να ελεγχθεί η ολοκληρωμένη αποβολή,
- την πιθανότητα αποτυχίας της μεθόδου, το οποίο συνεπάγεται διακοπή της κύησης με άλλη μέθοδο.

Σε περίπτωση κύησης που συνέβη παρουσία ενδομήτριας συσκευής αντισύλληψης, αυτή η συσκευή πρέπει να αφαιρείται πριν τη χορήγηση της μifeπριστόνης.

• Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μέθοδο

- Αποτυχίες

Ο μη αμελητέος κίνδυνος αποτυχίας, η οποία εμφανίζεται στο 1,3 έως 7,5 % των περιπτώσεων, καθιστά την επίσκεψη ελέγχου υποχρεωτική προκειμένου να ελεγχθεί ότι η αποβολή είναι ολοκληρωμένη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις ημιτελούς αποβολής, μπορεί να είναι απαραίτητη χειρουργική επανάληψη.

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου μειώνεται με τον αριθμό των προηγούμενων κυήσεων και κατά συνέπεια με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας.

- Αιμορραγία

Η ασθενής πρέπει να είναι ενημερωμένη για την εκδήλωση παρατεταμένης κολπικής αιμορραγίας (κατά μέσο όρο 12 ημέρες ή περισσότερο μετά τη λήψη της μifeπριστόνης) η οποία μπορεί να είναι πολύ έντονη. Αιμορραγία εκδηλώνεται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις και σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί απόδειξη ολοκληρωμένης αποβολής.

Η αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί πολύ γρήγορα μετά τη λήψη της μισοπροστόλης και μερικές φορές αργότερα:

- Στο 60% των περιπτώσεων, η αποβολή σημειώνεται εντός 4 ωρών μετά τη λήψη της μισοπροστόλης
- Στο υπόλοιπο 40% των περιπτώσεων, η αποβολή σημειώνεται εντός 24 έως 72 ωρών μετά τη λήψη της μισοπροστόλης.

Σπάνια, η αποβολή μπορεί να σημειωθεί πριν από τη χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης (περίπου 3% των περιπτώσεων). Αυτό δεν καθιστά περιττή την επίσκεψη ελέγχου, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η αποβολή είναι ολοκληρωμένη και η μήτρα είναι κενή περιεχομένου.

Η ασθενής πρέπει να γνωρίζει ότι δεν πρέπει να ταξιδέψει μακριά από το κέντρο θεραπείας εφόσον δεν έχει διαπιστωθεί η ολοκληρωμένη αποβολή. Θα πρέπει να λάβει σαφείς οδηγίες σε σχέση με το ποιον να επικοινωνήσει και πού να απευθυνθεί σε περίπτωση που προκύψουν επιπλοκές, ιδιαίτερα σε περίπτωση ακατάσχετης κολπικής αιμορραγίας. Αυτή είναι αιμορραγία που διαρκεί περισσότερο από 12 ημέρες ή/και είναι εντονότερη από τη φυσιολογική αιμορραγία κατά την εμμηνορρυσία.

Μια επίσκεψη για την παρακολούθηση της πορείας της ασθενούς πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός 14 με 21 ημερών μετά τη λήψη της μιφεπριστόνης, ώστε να επιβεβαιωθεί με τα κατάλληλα μέσα (κλινική εξέταση, μαζί με μέτρηση της β-hCG ή υπερηχογράφημα) ότι η αποβολή έχει ολοκληρωθεί και ότι έχει σταματήσει η κολπική αιμορραγία. Σε περίπτωση εμμένουσας αιμορραγίας (ακόμα και ελαφριάς μορφής) μετά την επίσκεψη ελέγχου, θα πρέπει να εξεταστεί και πάλι η ασθενής εντός μερικών ημερών για να διαπιστωθεί η εξαφάνιση αυτής.
Εάν υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης σε εξέλιξη, μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον υπερηχογράφημα.

Η εμμένουσα κολπική αιμορραγία σε αυτήν τη φάση θα μπορούσε να υποδηλώνει ημιτελή αποβολή ή μια μη διαγνωσθείσα έκτοπη κύηση και θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα για εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας.

Δεδομένου ότι έντονη αιμορραγία που απαιτεί αιμόσταση με απόξεση σημειώνεται σε 0 έως 1,4% των περιπτώσεων κατά τη φαρμακευτική μέθοδο διακοπής της κύησης, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με διαταραχές της αιμόστασης, με μειωμένη πηκτικότητα του αίματος ή με αναιμία. Η απόφαση για τη χρήση της φαρμακευτικής ή της χειρουργικής μεθόδου πρέπει να λαμβάνεται από εξειδικευμένους ιατρούς ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής της αιμόστασης και το βαθμό αναιμίας.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης σε εξέλιξη, διαγνωσθείσας μετά την επίσκεψη παρακολούθησης, προτείνεται στη γυναίκα διακοπή αυτής με άλλη μέθοδο.

- Λοίμωξη

Σοβαρά περιστατικά (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) τοξικής καταπληξίας και σηπτικής καταπληξίας μετά από λοίμωξη με άτυπους παθογόνους μικροοργανισμούς (*Clostridium sordellii* ή *Escherichia coli*) έχουν αναφερθεί μετά τη φαρμακευτική διακοπή κύησης με τη χρήση 200 mg μιφεπριστόνης που ακολουθείται από μη εγκεκριμένη κολπική εφαρμογή ή από του στόματος λήψη δισκίων μισοπροστόλης.

Οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με αυτή τη δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή.

2- Ωρίμανση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης

Για να είναι απόλυτα αποτελεσματική η θεραπεία, η χρήση του Mifegyne πρέπει να ακολουθείται μετά από 36 ώρες κι όχι αργότερα από 48 ώρες, από τη χειρουργική διακοπή της κύησης.

• Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μέθοδο

- Αιμορραγία

Η γυναίκα πρέπει να ενημερώνεται για τον κίνδυνο κολπικής αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι έντονη μετά τη λήψη του Mifegyne. Θα πρέπει να ενημερώνεται για τον κίνδυνο αποβολής πριν τη χειρουργική επέμβαση (αν και ελάχιστος). Θα πρέπει να ενημερώνεται για το πού να απευθυνθεί προκειμένου να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αποβολής ή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

Δεδομένου ότι έντονη αιμορραγία που απαιτεί αιμόσταση με απόξεση σημειώνεται στο 1% των ασθενών, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με διαταραχές της αιμόστασης, με μειωμένη πηκτικότητα του αίματος ή με σοβαρή αναιμία.

- Άλλοι κίνδυνοι

Αποτελούν τους κινδύνους της χειρουργικής επέμβασης.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

1- Για όλες τις περιπτώσεις

Σε περίπτωση που υπάρχουν υποψίες οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας, συνιστάται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης. 1 mg δεξαμεθαζόνης ανταγωνίζεται τη δράση μίας δόσης 400 mg μιφεπριστόνης.

Λόγω της αντι-γλυκοκορτικοειδούς δράσης της μifeπριστόνης, η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας θεραπείας με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθματικές ασθενείς, μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια των 3 - 4 ημερών μετά τη λήψη του Mifegyne. Θα πρέπει να γίνει ρύθμιση της θεραπείας.

Αλλοανοσοποίηση Rhesus

Η φαρμακευτική διακοπή της κύησης απαιτεί τον προσδιορισμό της ομάδας Rhesus και επομένως την πρόληψη της αλλοανοσοποίησης Rhesus καθώς και άλλα γενικά μέτρα που λαμβάνονται συνήθως κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε διακοπής της κύησης.

Έναρξη αντισύλληψης μετά τη φαρμακευτική διακοπή της κύησης

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, σημειώθηκαν εγκυμοσύνες στο διάστημα μεταξύ της αποβολής του εμβρύου και μέχρι να επανέλθει η έμμηνος ρήση. Συνεπώς, όταν επιβεβαιώνεται ιατρικά η διακοπή μιας κύησης που έγινε με φαρμακευτική διαδικασία, συνιστάται η άμεση έναρξη αντισύλληψης.

Άλλες

Θα πρέπει επίσης να ακολουθούνται οι προφυλάξεις που σχετίζονται με τα ανάλογα προσταγλανδίνης.

2- Φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη

Σπάνια αλλά σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και σπασμός στεφανιαίων αρτηριών και σοβαρή υπόταση) έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση των αναλόγων προσταγλανδίνης. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. ηλικίας άνω των 35 ετών και χρόνιες καπνίστριες, με χρόνια υπερλιπιδαιμία ή διαβήτη) ή με διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

3- Για διαδοχική χρήση Mifegyne - Προσταγλανδίνης, ανεξαρτήτως ενδείξεων

Οι προφυλάξεις που συνδέονται με τη χρήση της προσταγλανδίνης πρέπει να τηρούνται κατά περίπτωση

Μέθοδος χορήγησης προσταγλαδίνης

Κατά την πρόσληψη και για τρεις ώρες μετά την πρόσληψη, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στο κέντρο θεραπείας, για το ενδεχόμενο εμφάνισης οξείων επιδράσεων από τη χορήγηση της προσταγλαδίνης. Το κέντρο θεραπείας θα πρέπει να διαθέτει τον απαραίτητο ιατρικό εξοπλισμό.

Κατά την έξοδο από το κέντρο θεραπείας σε όλες τις γυναίκες θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή όπως απαιτείται και πλήρης ενημέρωση για τα πιθανά σημάδια και συμπτώματα που ενδέχεται να εμφανίσουν, καθώς και να τους διατίθεται άμεση πρόσβαση στο κέντρο θεραπείας μέσω τηλεφώνου ή τοπικής πρόσβασης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση

Μείωση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου μπορεί θεωρητικά να προκύψει λόγω των αντιπροσταγλανδινικών ιδιοτήτων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Μερικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ την ημέρα της χορήγησης προσταγλανδίνης δεν επηρεάζει αρνητικά την επίδραση της μifeπριστόνης ή της προσταγλανδίνης στην ωρίμανση του τραχήλου ή τη

συσταλτικότητα της μήτρας και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής διακοπής της κύησης.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη μιφεπριστόνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιφεπριστόνης με τον αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 ιτρακοναζόλη αύξησε την AUC της μιφεπριστόνης κατά 2.6 φορές και την έκθεση στους μεταβολίτες της 22-υδροξυ μιφεπριστόνη και N-απομεθυλιωμένη μιφεπριστόνη κατά 5.1 και 1.5 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} αυξήθηκε κατά 1.5 φορές για τη μιφεπριστόνη και κατά 1.8 φορές για την 22-υδροξυ μιφεπριστόνη και μειώθηκε κατά 0.7 φορές για την N-απομεθυλιωμένη μιφεπριστόνη. Αναμένεται αυξημένη έκθεση όταν η μιφεπριστόνη χορηγείται ταυτόχρονα με έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 (η C_{max} αυξάνεται κατά 1.5 φορές). Ωστόσο, αυτό πιθανότατα δεν είναι κλινικά σχετικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η μιφεπριστόνη χορηγείται ταυτόχρονα με έναν αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή χυμό γκρέιπφρουτ).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιφεπριστόνης με τον επαγωγέα του κυτοχρώματος CYP3A4 ριφαμπικίνη, έδειξε ότι μειώνει την AUC της μιφεπριστόνης κατά 6.3 φορές και των μεταβολιτών της 22-υδροξυ μιφεπριστόνη και N-απομεθυλιωμένη μιφεπριστόνη κατά 20 και 5.9 φορές, αντίστοιχα. Μειωμένη αποτελεσματικότητα μπορεί να αναμένεται όταν η μιφεπριστόνη χορηγείται ταυτόχρονα με έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, δεξαμεθαζόνη, βότανο St. John's Wort και ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως φαινοϋτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη).

Επομένως, σε περίπτωση που πρόκειται να γίνει φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη σε μια ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του κυτοχρώματος CYP3A4, συστήνεται η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης μιφεπριστόνης 600 mg (ήτοι 3 δισκία των 200 mg έκαστο) από του στόματος, ενώ 36 έως 48 ώρες μετά, να ακολουθεί η χορήγηση του αναλόγου προσταγλανδίνης (μισοπροστόλη 400 μg από του στόματος, ή 1 mg γεμεπρόστης κολπικά).

Επίδραση της μιφεπριστόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι η μιφεπριστόνη είναι αναστολέας του κυτοχρώματος CYP3A4. Η συγχορήγηση μιφεπριστόνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων στον ορό φαρμάκων που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4. Λόγω της αργής απομάκρυνσης της μιφεπριστόνης από τον οργανισμό, αυτού του είδους η αλληλεπίδραση μπορεί να παρατηρηθεί για παρατεταμένη περίοδο μετά τη χορήγησή της. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται μιφεπριστόνη με φάρμακα τα οποία λειτουργούν ως υποστρώματα του κυτοχρώματος CYP3A4 και τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια), η αμβλωτική δράση της μιφεπριστόνης καθιστά αδύνατη την ορθή εκτίμηση τυχόν τερατογόνου επίδρασης του φαρμάκου.

Σε δόσεις που δεν προκαλούν αμβλωση, παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε κόνικλους, αλλά όχι σε επίμυες, μύες ή πιθήκους.

Στην κλινική πρακτική, σπάνια περιστατικά δυσπλασιών των κάτω άκρων (μεταξύ αυτών, στρεβλοποδία) έχουν αναφερθεί με τη μιφεπριστόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προσταγλανδίνες. Το σύνδρομο αμνιακής ταινίας μπορεί να είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένα για να μπορεί να προσδιοριστεί εάν το φάρμακο αποτελεί τερατογόνο ουσία για τον άνθρωπο.

Κατά συνέπεια:

- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται, ότι λόγω του κινδύνου αποτυχίας της φαρμακευτικής μεθόδου διακοπής της κύησης και του κινδύνου για το έμβρυο, η επίσκεψη παρακολούθησης είναι υποχρεωτική (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Εάν κατά την επίσκεψη παρακολούθησης διαγνωσθεί αποτυχία της μεθόδου (*βιώσιμη κύηση σε εξέλιξη*), και εάν η ασθενής εξακολουθεί να συμφωνεί, η διακοπή της κύησης θα πρέπει να ολοκληρώνεται με άλλη μέθοδο.
- Εάν η ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει με την εγκυμοσύνη της, θα πρέπει να εκτελείται προσεκτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της κύησης, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα, σε εξειδικευμένο κέντρο.

Θηλασμός

Η μίφεπριστόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Κατά συνέπεια, η χρήση μίφεπριστόνης πρέπει να αποφεύγεται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Η μίφεπριστόνη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα. Είναι δυνατόν η γυναίκα να μείνει και πάλι έγκυος μόλις ολοκληρωθεί η διακοπή της κύησης. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ενημερωθεί η ασθενής να ξεκινήσει αντισυλληπτική αγωγή αμέσως μετά την επιβεβαίωση της διακοπής της κύησης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστά δεδομένα που να υποδεικνύουν την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη ως εγγενής παρενέργεια της διαδικασίας της αποβολής. Αυτή η πιθανή παρενέργεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομούνται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές:

- Λοιμώξεις μετά την άμβλωση. Υποψία για ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις (ενδομητρίτιδα, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου) έχουν αναφερθεί σε λιγότερο από το 5% των γυναικών.

Πολύ σπάνιες:

- Πολύ σπάνια περιστατικά σοβαρής ή θανατηφόρου τοξικής και σηπτικής καταπληξίας (προκαλούμενης από *Clostridium sordellii* ή *Escherichia coli*), που εκδηλώνεται με ή χωρίς πυρετό ή άλλα εμφανή συμπτώματα λοίμωξης, έχουν αναφερθεί μετά από φαρμακευτική διακοπή της κύησης με τη χρήση μη εγκεκριμένης κολπικής εφαρμογής ή από του στόματος λήψης δισκίων μισοπροστόλης που προορίζονται για από του στόματος χορήγηση. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για αυτή την πιθανώς θανατηφόρα επιπλοκή (βλ. παράγραφο 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες:

- Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές

- Υπόταση (0,25%)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές:

- Ναυτία, έμετος, διάρροια (αυτές οι γαστρεντερικές επιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση προσταγλανδινών αναφέρονται συχνά).

Συχνές:

- Μυϊκές συσπάσεις, ελαφριές έως μέτριες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές

- Υπερευαισθησία: δερματικά εξανθήματα όχι συχνά (0,2%).

Σπάνιες

- Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά κνίδωσης, γενικευμένης αποφολιδωτικής δερματίτιδας, οζώδους ερυθρήματος, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Πολύ σπάνιες

- Αγγειοοίδημα

Μη γνωστές

- Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές:

- Πολύ συχνές συσπάσεις ή μυϊκοί σπασμοί της μήτρας (10 έως 45%) στις επόμενες ώρες μετά τη λήψη προσταγλανδίνης.

Συχνές:

- Έντονη αιμορραγία παρουσιάζεται σε περίπου 5% των περιστατικών και μπορεί να απαιτηθεί αιμόσταση με απόξεση σε έως και 1,4% των περιστατικών.

Σπάνιες:

- Κατά τη πρόκληση διακοπής της κύησης στο δεύτερο τρίμηνο ή την πρόκληση τοκετού λόγω ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου κατά το τρίτο τρίμηνο, έχει όχι συχνά αναφερθεί ρήξη της μήτρας μετά τη λήψη προσταγλανδίνης. Οι αναφορές αφορούσαν κυρίως πολύτοκες γυναίκες και γυναίκες με ουλή από καισαρική τομή.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες:

- Κακουχία, πνευμονογαστρικά συμπτώματα (εξάψεις, ζάλη, ρίγη), πυρετός.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Για την Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Για την Κύπρο:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε περίπτωση υπερβολικής κατανάλωσης κατά λάθος, μπορεί να εμφανιστούν σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Τα σημεία οξείας δηλητηρίασης μπορεί να απαιτήσουν εξειδικευμένη αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης δεξαμεθαζόνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ΑΛΛΗ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ/ ΑΝΤΙ-ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ
Κωδικός ATC: G03 X B01.

Η μifeπριστόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με αντιπρογεσταγονική δράση ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής της δράσης έναντι της προγεστερόνης στους υποδοχείς της προγεστερόνης.

Σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 3 και 10 mg/kg από του στόματος, αναστέλλει τη δράση της ενδογενούς ή εξωγενούς προγεστερόνης σε διάφορα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια και πιθήκους). Αυτή η δράση εκδηλώνεται με την πραγματοποίηση της διακοπής της κύησης στα τρωκτικά.

Στις γυναίκες, σε δόσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 1 mg/kg, η μifeπριστόνη ανταγωνίζεται τις επιδράσεις της προγεστερόνης στο ενδομήτριο και στο μυομήτριο. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ευαισθητοποιεί το μυομήτριο στη συσπαστική δράση της προσταγλανδίνης. Στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, η εισαγωγική θεραπεία με μifeπριστόνη επιτρέπει τη διαστολή και το άνοιγμα του τραχήλου της μήτρας. Ενώ τα κλινικά δεδομένα έχουν καταδείξει ότι η μifeπριστόνη διευκολύνει τη διαστολή του τραχήλου, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να δείχνουν ότι αυτό οδηγεί στη μείωση του ποσοστού των πρώιμων ή όψιμων επιπλοκών της διαδικασίας της διαστολής.

Σε περίπτωση πρώιμης διακοπής της κύησης, ο συνδυασμός ενός αναλόγου προσταγλανδίνης που χρησιμοποιείται διαδοχικά σε αγωγή μετά τη χορήγηση μifeπριστόνης οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού επιτυχίας σε περίπου 95 τοις εκατό των περιπτώσεων και επιταχύνει την αποβολή του κυήματος.

Στις κλινικές δοκιμές, ανάλογα με την προσταγλανδίνη που χρησιμοποιείται και το χρόνο εφαρμογής της, τα αποτελέσματα διαφέρουν ελάχιστα.

Το ποσοστό επιτυχίας είναι περίπου 95% όταν τα 600 mg μifeπριστόνης συνδυάζονται με μισοπροστόλη 400 μg από του στόματος σε αμηνόρροια έως 49 ημερών και με κολλική εφαρμογή γεμεπρόστης φτάνει το 98% σε αμηνόρροια έως 49 ημερών και το 95% σε αμηνόρροια έως 63 ημερών.

Ανάλογα με τις κλινικές δοκιμές και τον τύπο της προσταγλανδίνης που χρησιμοποιείται, το ποσοστό αποτυχίας ποικίλει. Αποτυχία σημειώνεται στο 1,3 έως 7,5% των περιστατικών που λαμβάνουν διαδοχικά Mifegyne κι έπειτα κάποιο ανάλογο προσταγλανδίνης, και συγκεκριμένα σε:

- 0 έως 1,5% των εξελισσόμενων κυήσεων,
- 1,3 έως 4,6% της μερικής άμβλωσης, με ατελή αποβολή

- 0 έως 1,4% των αιμοστατικών αποξέσεων

Σε κήσεις διάρκειας μέχρι και 49 ημερών αμηνόρροιας, συγκριτικές μελέτες ανάμεσα σε 200 mg και 600 mg μifeπριστόνης σε συνδυασμό με 400 μg μισοπροστόλης από του στόματος δεν μπορούν να αποκλείσουν έναν ελάχιστο υψηλότερο κίνδυνο παραμονής της κήσης με τη δόση των 200 mg.

Σε κήσεις μέχρι και 63 ημερών αμηνόρροιας, συγκριτικές μελέτες ανάμεσα σε 200 mg και 600 mg μifeπριστόνης σε συνδυασμό με 1 mg γεμεπρόστης ενδοκοιλιακά υποδηλώνουν ότι τα 200 mg μifeπριστόνης μπορούν να είναι εξίσου αποτελεσματικά με τα 600 mg μifeπριστόνης.

- Τα ποσοστά πλήρους άμβλωσης με 200 mg και 600 mg ήταν 93,8% και 94,3%, αντίστοιχα, σε γυναίκες με < 57 ημέρες αμηνόρροιας (n=777, WHO 1993), και 92,4% και 91,7%, αντίστοιχα, σε γυναίκες με 57 έως 63 ημέρες αμηνόρροιας (n=896, WHO 2001).
- Τα ποσοστά συνεχιζόμενων κήσεων με 200 mg και 600 mg ήταν 0,5% και 0,3%, αντίστοιχα, σε γυναίκες με < 57 ημέρες αμηνόρροιας, και 1,3% και 1,6%, αντίστοιχα, σε γυναίκες με 57 έως 63 ημέρες αμηνόρροιας.

Οι συνδυασμοί της μifeπριστόνης με ανάλογα προσταγλανδίνης διαφορετικά από τη μισοπροστόλη και γεμεπρόστη δεν έχουν μελετηθεί.

Κατά τη διακοπή κήσης λόγω ύπαρξης ιατρικής ένδειξης *πέραν του πρώτου τριμήνου*, η μifeπριστόνη χορηγείται σε δόση 600 mg, 36 έως 48 ώρες πριν την πρώτη χορήγηση προσταγλανδίνης, μειώνει το διάστημα πρόκλησης αποβολής κι επίσης μειώνει τις δόσεις της προσταγλανδίνης που απαιτούνται για την άμβλωση.

Όταν χρησιμοποιείται για την πρόκληση τοκετού σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου, η μifeπριστόνη ως μονή θεραπεία προκαλεί άμβλωση περίπου στο 60% των περιπτώσεων εντός 72 ωρών μετά την πρώτη λήψη. Σε αυτήν την περίπτωση, η χορήγηση προσταγλανδίνης ή ωκυτοκικών φαρμάκων δεν είναι απαραίτητη.

Η μifeπριστόνη δεσμεύεται από τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Στα πειραματόζωα, σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 10 έως 25 mg/kg αναστέλλει τη δράση της δεξαμεθαζόνης. Στον άνθρωπο, η αντι-γλυκοκορτικοειδής δράση εκδηλώνεται με δόση ίση ή μεγαλύτερη των 4,5 mg/kg με αντισταθμιστική άνοδο της ACTH και της κορτιζόλης. Η γλυκοκορτικοειδής βιοδραστικότητα (GBA) μπορεί να κατασταλεί για αρκετές ημέρες μετά από μια εφάπαξ χορήγηση 200 mg μifeπριστόνης για τη διακοπή της κήσης. Οι κλινικές συνέπειες αυτού δεν είναι σαφείς, ωστόσο οι έμετοι και η ναυτία μπορεί να αυξηθούν σε επιρρεπείς γυναίκες.

Η μifeπριστόνη έχει ασθενή αντι-ανδρογονική δράση η οποία εκδηλώνεται μόνο σε ζώα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης πολύ υψηλών δόσεων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 600 mg η μifeπριστόνη απορροφάται γρήγορα. Η μέγιστη συγκέντρωση των 1,98 mg/l επιτυγχάνεται μετά από 1,30 ώρες (μέσος όρος 10 ατόμων).

Μετά την από του στόματος χορήγηση χαμηλών δόσεων μifeπριστόνης (20 mg), η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 69%.

Κατανομή

Στο πλάσμα η μifeπριστόνη δεσμεύεται κατά 98% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος: την αλβουμίνη και κυρίως την άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AAG), για την οποία μπορεί να υπάρξει κορεσμός της δέσμευσης. Λόγω αυτής της ειδικής δέσμευσης, ο όγκος κατανομής και η κάθαρση της μifeπριστόνης στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογα της συγκέντρωσης της AAG στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η Ν-απομεθυλίωση και η τελική υδροξυλίωση της 17-προπίνυλο αλυσίδας είναι πρωτογενείς μεταβολικές οδοί του ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού.

Αποβολή

Σημειώνεται μια μη-γραμμική ανταπόκριση στη δόση. Μετά από μια φάση κατανομής, η απομάκρυνση είναι αρχικά αργή, η συγκέντρωση μειώνεται στο μισό περίπου στις 12 με 72 ώρες, κι έπειτα ταχύτερα, διαμορφώνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής στις 18 ώρες. Με τεχνικές ανάλυσης ραδιοσήμανσης υποδοχέων, η τελική ημίσεια ζωή αγγίζει τις 90 ώρες, συμπεριλαμβανομένων όλων των μεταβολιτών της μιφεπριστόνης που μπορούν να δεσμεύονται από τους υποδοχείς της προγεστερόνης.

Η μιφεπριστόνη απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα. Μετά τη χορήγηση μιας ραδιοσημασμένης δόσης 600 mg, το 10% της συνολικής ραδιενέργειας απομακρύνεται από τα ούρα και το 90% από τα κόπρανα.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων ή ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Έγινε μια μελέτη σε 8 γυναίκες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έναντι 8 γυναικών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με εφάπαξ από του στόματος δόση μιφεπριστόνης 200 mg για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της μιφεπριστόνης και των μεταβολιτών της (Ν-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης, υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και δι-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης). Οι ολικές C_{max} της μιφεπριστόνης και των μεταβολιτών της μειώθηκαν στο μισό σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ομοίως, η ολική AUC_∞ μειώθηκε κατά 43% και 50% για τη μιφεπριστόνη και τον Ν-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτή η μείωση στην έκθεση θα μπορούσε να προκληθεί από μείωση της απορρόφησης ή/και της δέσμευσης πρωτεϊνών. Αλλά αυτό πιθανά δεν είναι κλινικά σχετικό, καθώς η αξιολόγηση της μιφεπριστόνης και των μη δεσμευμένων κλασμάτων των μεταβολιτών της (0,2 έως 6%) δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί με αρκετή ακρίβεια ώστε να είναι δυνατή η διάκριση οποιασδήποτε σημαντικής απόκλισης μεταξύ των δύο ομάδων. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι κλινικές συνέπειες της χορήγησης μιφεπριστόνης 200 mg σε ασθενή με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και πιθήκους διάρκειας έως και 6 μηνών, η μιφεπριστόνη είχε επιδράσεις που συνδέονται με την αντιορμονική της (αντι-προγεστερονική, αντι-γλυκοκορτικοειδή και αντι-ανδρογονική) δράση.

Σε τοξικολογικές μελέτες της αναπαραγωγής, η μιφεπριστόνη δρα ως ισχυρός παράγοντας πρόκλησης άμβλωσης. Καμία τερατογόνος επίδραση της μιφεπριστόνης δεν παρατηρήθηκε σε επίμυες και ποντίκια στα οποία το έμβρυο να επιβίωσε της έκθεσης. Σε κόνικλους στους οποίους το έμβρυο επιβίωσε της έκθεσης όμως, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στα έμβρυα (θόλος του κρανίου, εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός). Η επίδραση ήταν δόσοεξαρτώμενη. Στους πιθήκους, ο αριθμός των εμβρύων που επιβίωσαν της άμβλωσης που προκαλεί η μιφεπριστόνη ήταν ανεπαρκής για να προκύψει κάποιο συμπέρασμα. Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη τερατογένεσης σε έμβρυα μετά την εμφύτευση επιμύων και πιθήκων που εκτέθηκαν στη μιφεπριστόνη in vitro.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)

Άμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη (E1201)
Στεατικό μαγνήσιο (E572)
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάρρητο blister μονάδων δόσης PVC/Αλουμινίου με 1, 3 x 1, 15 x 1 ή 30 x 1 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος Ελλάδας
Specialty Therapeutics ΙΚΕ
Ζαλοκώστα 44, 152 33 Χαλάνδρι
Τηλ.: 2130233913

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την Ελλάδα: 2362/26-06-2020
Για την Κύπρο: 022983

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Για την Ελλάδα
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18/10/1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 07/09/2018

Για την Κύπρο:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20/06/2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης : 24-08-2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Για την Ελλάδα: 09-05-2024

Για την Κύπρο: 27-02-2025