

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE INVENTATE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORII
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Belgia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Danemarca	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Estonia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Finlanda	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Franța	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Germania	Contragest GmbH Pharmavertrieb Kelsterbacher Str. 28 D-64546 Walldorf-Moerfelden Germany	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală

Grecia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Letonia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Luxemburg	Exelgyn S.A. 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Norvegia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Spania	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Suedia	Exelgyne 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Olanda	Bipharma B.V. Postbus 151 1380 AD Weesp The Netherlands	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală
Marea Britanie	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Comprimat	Administrare orală

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR
CARACTERISTICILOR PRODUSELOR ȘI A PROSPECTELOR
PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GLOBAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN MIFEPRISTON (a se vedea anexa I)

Mifepriston este un steroid sintetic cu acțiune antiprogestativă ca rezultat al concurenței cu progesteronul la receptorii de progesteron. La femei, în doze mai mari sau egale cu 1mg/kg, mifepriston are efecte opuse comparativ cu efectele progesteronului asupra endometrului și miometrului. În perioada de graviditate, el sensibilizează miometrul la acțiunea prostaglandinei de inducere a contracțiilor. În cazul unei întreruperi premature a sarcinii, combinarea cu un analog al prostaglandinei utilizat într-un regim succesiv după mifepriston conduce la o creștere a ratei de succes până la aproximativ 95 % din cazuri și accelerează expulzarea produsului de concepție.

Franța a solicitat Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) să își exprime avizul privind profilul beneficiu/risc al mifepristonului, luând în considerație eficacitatea și preocupările privind siguranța în legătură cu utilizarea dozei aprobate de 600 mg de mifepriston în cazul indicației „întreruperea medicală a sarcinii intrauterine evolutive în utilizare succesivă cu un analog al prostaglandinei” în comparație cu utilizarea unei doze de 200 mg de mifepriston. De asemenea, Franța a manifestat unele preocupări legate de siguranța utilizării mifepristonului.

Luând în considerare datele clinice disponibile, inclusiv literatura de specialitate și recomandările clinice la nivel internațional, CHMP a concluzionat în legătură cu posologia mifepristonului utilizat în combinație cu un analog al prostaglandinei (gemeprost sau misoprostol) în cazul indicației „*întreruperea medicală a sarcinii intrauterine evolutive în utilizare succesivă cu un analog al prostaglandinei (gemeprost sau misoprostol) până la 63 de zile de amenoree*”.

CHMP a confirmat utilizarea dozei de 600 mg de mifepriston cu 400 μg de misoprostol oral sau cu 1 mg de gemeprost pe cale vaginală pentru întreruperea sarcinii de până la 49 de zile și prelungirea utilizării dozei de 600 mg în combinație cu 1 mg gemeprost pe cale vaginală pentru întreruperea sarcinii până la 63 de zile de amenoree.

În plus, CHMP a recomandat o doză alternativă de mifepriston, o doză de 200 mg, în combinație cu 1 mg de gemeprost pe cale vaginală pentru întreruperea sarcinii până la 63 de zile de amenoree. Pe baza datelor publicate disponibile, CHMP este de părere că, în combinație cu mifepriston, gemeprost pe cale vaginală este o prostaglandină mai puternică în comparație cu misoprostol administrat pe cale orală. Mai mult, cu toate că datele privind combinația mifepriston 200 mg + gemeprost 1 mg sunt limitate, CHMP consideră că au fost obținute rate de eficacitate ridicată în ceea ce privește avortul complet și sarcinile în curs similare cu ratele observate pentru combinația mifepriston 600 mg + gemeprost 1 mg.

Pe baza studiilor fără caracter comparativ, CHMP este de părere că eficacitatea în ceea ce privește rata de succes este comparabilă pentru dozele de 200 mg și 600 mg de mifepriston atunci când sunt utilizate împreună cu 1 mg de gemeprost pe cale vaginală pentru avorturi medicale până la 49 de zile de amenoree și între 50 și 63 de zile de amenoree. Cu toate acestea, din punctul de vedere al sarcinilor în curs, CHMP consideră că este acceptabil să se păstreze doza de 600 mg de mifepriston pentru întreruperile de sarcină până la 49 de zile de gestație atunci când aceasta este combinată cu tablete de 400 μg de misoprostol pe cale orală; pe baza a 3 studii fără caracter comparativ, CHMP nu susține eficacitatea consistentă a mifepristonului în doză de 200 mg în combinație cu misoprostol în doză de 400 μg administrată pe cale orală.

În ceea ce privește siguranța de utilizare a metodelor de întrerupere a sarcinii și utilizarea asociată a unui analog de prostaglandină cum ar fi tabletele de misoprostol, CHMP confirmă faptul că misoprostolul cu administrare orală poate fi utilizat numai cu o doză de 600 mg de mifepriston pentru avort medical până la 49 de zile de amenoree. Au fost raportate foarte rare cazuri de șocuri toxice fatale după avorturi medicale cu utilizarea a 200 mg de mifepriston urmată de administrarea neautorizată, pe cale vaginală, a tabletelor de misoprostol pentru administrare orală. Din acest motiv,

CHMP recomandă clinicienilor să respecte regimul autorizat constând în 600 mg de mifepriston și 400 µg de misoprostol oral și reiterează riscurile asociate acestei practici care nu a fost autorizată.

Ulterior, CHMP a armonizat indicațiile pentru utilizarea mifepristonului în UE.

CHMP a concluzionat, referitor la aceste observații, că rezultatele privind eficacitatea mifepristonului depind de durata amenoreei, de tipul prostaglandinei și de calea de administrare utilizată.

În ceea ce privește siguranța, CHMP a căzut de acord asupra unor avertizări și măsuri de precauție suplimentare în utilizare care să fie specificate în rezumatul caracteristicilor produsului, ca de exemplu riscul de sângerare abundentă, utilizarea concomitentă a altor medicamente, interacțiunile cu acestea, riscurile legate de anumite populații, infecțiile și continuarea monitorizării pacientelor care fac întrerupere de sarcină. Rezumatul caracteristicilor produsului a fost revizuit în detaliu și schimbările din prospect sunt reflectate corespunzător.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSELOR ȘI A PROSPECTELOR

Întrucât:

- Comitetul a luat în considerare trimiterea, efectuată la produsele medicamentoase care conțin mifepriston, în conformitate cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.
- Comitetul apreciază că mifepristonul este eficient în cazul indicației „*întreruperea medicală a sarcinii intrauterine evolutive în utilizare succesivă cu un analog ai prostaglandinei (gemeprost sau misoprostol) până la 49 de zile de amenoree*” atunci când se administrează 200 mg sau 600 mg de mifepriston + 1 mg de gemeprost sau 600 mg de mifepriston + 400 µg misoprostol. De asemenea, comitetul apreciază că mifepristonul este eficient în cazul indicației „*întreruperea medicală a sarcinii intrauterine evolutive în utilizare succesivă cu un analog ai prostaglandinei (gemeprost sau misoprostol) între 50 și 63 de zile de amenoree*” atunci când se administrează 200 mg sau 600 mg de mifepriston + 1 mg de gemeprost.
- Comitetul a recunoscut că au fost raportate foarte rare cazuri de șoc toxic fatal cauzate de endometrita produsă de *Clostridium sordellii*, fără febră sau alte simptome evidente de infecție, după un avort medical cu utilizarea a 200 mg de mifepriston urmată de administrarea neautorizată, pe cale vaginală, a tabletelor de misoprostol pentru administrare orală. Ținând seama de datele disponibile, CHMP a concluzionat că poate fi exclusă o potențială asociere cu utilizarea mifepristonului, dar informațiile privitoare la acest aspect au fost incluse în secțiunile 4.4 și 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului. În plus, în rezumatul caracteristicilor produsului au fost adăugate informații suplimentare cu privire la siguranța utilizării produsului, ca de exemplu riscul de sângerare abundentă, utilizarea concomitentă a altor medicamente, interacțiunile cu acestea, riscurile legate de anumite populații, infecțiile și continuarea monitorizării pacientelor care fac întrerupere de sarcină.
- Prin urmare, comitetul a considerat că balanța beneficiu/risc a produselor medicamentoase conținând mifepriston este favorabilă în cazul indicației „*întreruperea medicală a sarcinii intrauterine evolutive în utilizare succesivă cu un analog ai prostaglandinei (gemeprost sau misoprostol) până la 63 de zile de amenoree*”.

CHMP a concluzionat că balanța beneficiu/risc a produselor medicamentoase conținând mifepriston în cazul indicațiilor convenite este favorabilă.

Prin urmare, CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicamentoase la care se face trimitere în anexa I pentru care modificările secțiunilor relevante din rezumatele caracteristicilor produselor și din prospecte sunt prezentate în anexa III.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mifegyne 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține mifepristonă 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

Pentru întreruperea sarcinii, Mifegyne și o prostaglandină pot fi prescrise și administrate numai în conformitate cu legile și reglementările naționale.

4.1 Indicații terapeutice

1- **Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical.**

În regim secvențial cu un analog de prostaglandină, până la a 63-a zi de amenoree.

2- **Înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru.**

3- **Pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale (*după primul trimestru*).**

4- **Inducerea travaliului în cazul decesului fătului în uter.**

La pacientele la care nu se pot folosi prostaglandină sau oxitocină.

4.2 Doze și mod de administrare

1- **Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical**

Metoda de administrare va fi după cum urmează:

Înainte de 49 de zile de amenoree:

600 mg mifepristonă (adică, 3 comprimate a câte 200 mg fiecare) se vor administra pe cale orală în doză unică, urmate la 36-48 ore de administrarea unui analog de prostaglandină, misoprostol 400 µg oral, sau gemeprost 1 mg pe cale vaginală.

Alternativ, se pot administra 200 mg mifepristonă în doză unică pe cale orală, urmată la 36 – 48 ore de administrarea vaginală a analogului de prostaglandină, gemeprost, 1 mg (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

- Între a 50-a și a 63-a zi de amenoree:

600 mg mifepristonă (adică, 3 comprimate a câte 200 mg fiecare) se vor administra pe cale orală în doză unică, urmate la 36-48 ore de administrarea analogului de prostaglandină, gemeprost 1 mg, pe cale vaginală.

Alternativ, se pot administra 200 mg mifepristonă în doză unică pe cale orală, urmată la 36 – 48 ore de administrarea vaginală a analogului de prostaglandină, gemeprost, 1 mg (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

2- Înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru

200 mg mifepristonă (un comprimat), urmate la 36-48 ore (dar nu mai mult) de întreruperea chirurgicală a sarcinii.

3- Pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale.

600 mg mifepristonă (adică, 3 comprimate a câte 200 mg fiecare) administrate pe cale orală în doză unică, cu 36-48 ore înainte de administrarea programată de prostaglandină, care se va repeta ori de câte ori este necesar.

4- Inducerea travaliului în cazul decesului fătului în uter

600 mg mifepristonă (adică, 3 comprimate a câte 200 mg fiecare) administrate pe cale orală în doză unică zilnică, două zile consecutiv.

În cazul în care nu se declanșează travaliul în decurs de 72 de ore de la prima administrare de mifepristonă, acest trebuie provocat prin metodele obișnuite.

4.3 Contraindicații

Acest medicament NU TREBUIE UTILIZAT în următoarele cazuri.

În toate indicațiile:

- insuficiență suprarenală cronică,
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți,
- astm bronșic sever necontrolat medicamentos,
- porfirie ereditară.

În cazul indicației: întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical:

- sarcină neconfirmată prin ecografie sau teste biologice,
- sarcină cu vârsta peste a 63-a zi de amenoree,
- diagnostic prezumptiv de sarcină extrauterină,
- contraindicație la analogul de prostaglandină ales.

În cazul indicației: înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii:

- sarcină neconfirmată prin ecografie sau teste biologice,
- sarcină cu vârsta de 84 de zile de amenoree și peste,
- diagnostic prezumptiv de sarcină extrauterină.

Pregătirea pentru acțiunea analogilor de prostaglandină în întreruperea sarcinii din motive medicale (după primul trimestru):

- contraindicații la analogul de prostaglandină ales

Inducerea travaliului în cazul decesului fătului în uter

În cazul în care este necesară asocierea de prostaglandină, citiți contraindicațiile analogului de prostaglandină ales.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În absența unor studii specifice, Mifegyne nu este recomandat în cazul pacientelor cu:

- ***Insuficiență renală,***
- ***Insuficiență hepatică,***
- ***Malnutriție.***

1- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

Această metodă necesită o implicare activă a femeii, ea trebuind să fie informată despre cerințele metodei:

- necesitatea de a asocia tratamentul cu prostaglandină care urmează să fie administrat la a doua vizită,
- necesitatea unei vizite de urmărire (a treia vizită) în decurs de 14 - 21 zile după administrarea de Mifegyne, pentru a verifica dacă expulzia s-a produs în totalitate,
- posibilitatea unui eșec al metodei, ce poate determina întreruperea sarcinii prin altă metodă.

În cazul instalării unei sarcini în condițiile în care există un dispozitiv intrauterin, acest dispozitiv trebuie înlăturat înainte de administrarea Mifegyne.

Expulzia poate avea loc înainte de administrarea de prostaglandină (în aproximativ 3% din cazuri). Acest lucru nu înlătură necesitatea controlului medical pentru a verifica dacă expulzia a fost completă și dacă uterul este gol.

- Riscuri legate de folosirea metodei

- Eșecuri

Riscul deloc neglijabil de eșec, risc care apare în 1,3 până la 7,5 % din cazuri, face ca vizita medicală să fie obligatorie pentru a verifica dacă expulzia a fost completă.

- Hemoragie

Pacienta trebuie să fie informată despre apariția unei hemoragii vaginale prelungite (în medie aproximativ 12 zile sau mai mult după administrarea MIFEGYNE), care poate fi masivă. Hemoragia apare în aproape toate cazurile și nu este în niciun caz o dovadă a expulziei complete.

Pacienta trebuie să fie instruită să nu călătorească departe de centrul de diagnostic și tratament până ce nu se consemnează expulzia completă. Ea va primi instrucțiuni precise despre persoanele pe care trebuie să le contacteze și unde să meargă în cazul în care apare vreo urgență, în special în cazul hemoragiei vaginale severe.

În decurs de 14 - 21 zile de la administrarea Mifegyne trebuie efectuată o vizită de urmărire pentru a verifica prin mijloace adecvate (examinare clinică, ecografie și determinări ale valorilor beta-hCG) dacă expulzia a fost completă și hemoragia vaginală a încetat. În cazul hemoragiei persistente (chiar ușoare) după vizita medicală, încetarea ei trebuie urmărită câteva zile. Dacă se suspectează o sarcină în evoluție, este posibil să mai fie necesară o ecografie pentru a evalua viabilitatea acesteia.

Persistența hemoragiei vaginale în acest moment ar putea însemna un avort incomplet sau o sarcină extrauterină neobservată, trebuind să se ia în considerare tratamentul adecvat.

În cazul unei sarcini în evoluție diagnosticată după controlul medical, pacientei i se va propune o altă metodă de întrerupere a sarcinii.

Întrucât hemoragia masivă, necesitând recurgerea la chiuretaj hemostatic, apare în 0 la 1,4% dintre cazuri pe parcursul aplicării metodei de întrerupere a sarcinii prin tratament medical, trebuie să se acorde o atenție deosebită pacienților cu tulburări hemostatice cu hipocoagulabilitate sau anemie. Decizia dacă să se utilizeze metoda prin tratament medical sau cea chirurgicală trebuie luată de specialiști, în conformitate cu tulburarea hemostatică și valoarea hemoglobinei.

- Infecții:

După avortul prin tratament medical cu utilizarea a 200 mg mifepristonă urmată de administrarea vaginală neautorizată de comprimate de misoprostol pentru utilizare orală, s-au raportat foarte rare cazuri de șoc toxic fatal cauzat de endometrita produsă de Clostridium sordellii, prezentându-se fără febră sau alte simptome evidente de infecție. Clinicienii trebuie să cunoască această complicație potențial fatală.

2- Înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru

Pentru o eficacitate maximă a terapiei, utilizarea Mifegyne trebuie să fie continuată după 36 până la 48 ore, dar nu mai mult, de întreruperea chirurgicală.

• Riscuri legate de folosirea metodei

- Hemoragie

Pacienta va fi informată asupra riscului apariției, după administrarea de Mifegyne, a unei hemoragii vaginale care poate fi masivă. Ea trebuie informată cu privire la riscul avortului înainte de intervenție (chiar dacă foarte pe scurt): i se va spune unde să meargă să verifice dacă expulzia s-a produs complet sau în orice situație de urgență.

Întrucât hemoragia masivă, necesitând recurgerea la chiuretaj hemostatic, apare în 1% din cazuri, trebuie să se acorde o atenție deosebită pacienților cu tulburări hemostatice, hipocoagulabilitate sau anemie severă.

- Alte riscuri

Sunt riscurile intervenției chirurgicale.

3- În toate cazurile

Utilizarea Mifegyne necesită determinarea factorului rhesus și, prin urmare, prevenirea alloimunizării, precum și alte măsuri de ordin general care se iau de obicei în timpul oricărei întreruperi de sarcină. În cursul studiilor clinice, s-au instalat sarcini între expulzia embrionului și reluarea menstruației. Pentru a evita o eventuală expunere a unei sarcini ulterioare la mifepristonă, se recomandă evitarea concepției pe durata următorului ciclu menstrual. Ca urmare, trebuie inițiate măsuri contraceptive sigure, cât mai curând posibil după administrarea de mifepristonă.

Precauții pentru utilizare

1- În toate cazurile

În cazul în care se suspectează o insuficiență suprarenală acută, se recomandă administrarea de dexametazonă. 1 mg dexametazonă antagonizează o doză de 400 mg mifepristonă.

Datorită acțiunii antigluco corticoide a mifepristonei, eficacitatea terapiei corticosteroidiene de lungă durată, incluzând corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie la pacienții cu astm bronșic, poate scădea pe parcursul a 3 până la 4 zile după administrarea Mifegyne. În acest caz, terapia trebuie ajustată.

Teoretic, poate apărea o scădere a eficacității metodei, ca urmare a proprietăților antiprostaglandinice ale medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), incluzând acidul acetilsalicilic. Sunt puține dovezi care să sugereze că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării de prostaglandină nu influențează negativ efectele mifepristonei sau ale prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii sarcinii prin tratament medical.

2- Întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

S-au raportat cazuri rare dar grave de accidente cardiovasculare în urma administrării intramusculare a analogilor de prostaglandină. Din acest motiv, femeile cu factori de risc pentru boli cardiovasculare sau boli cardiovasculare diagnosticate trebuie tratate cu precauție.

Metoda de administrare a prostaglandinei

În timpul administrării și timp de trei ore după administrare, pacienta trebuie monitorizată în cadrul centrului de tratament, pentru a nu trece cu vederea posibilele efecte acute ale administrării prostaglandinei. Centrul de tratament trebuie să fie dotat cu echipamente medicale adecvate.

La externarea din centrul de tratament, tuturor pacientelor trebuie să li se furnizeze medicația corespunzătoare după caz, trebuie consiliate pe larg cu privire la semnele și simptomele probabile pe care le pot prezenta și trebuie să aibă acces direct la centrul de tratament, telefonic sau local.

3- Pentru utilizarea în regim secvențial a Mifegyne - prostaglandină, indiferent de indicația terapeutică

Dacă este cazul, trebuie urmate precauțiile legate de utilizarea prostaglandinei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza metabolizării acestui medicament prin intermediul CYP3A4, este posibil ca ketoconazolul, itraconazolul, eritromicina și sucul de grapefruit să inhibe metabolizarea acestuia (crescând concentrațiile serice ale mifepristonei). În plus, rifampicina, dexametazona, sunătoarea și anumite anticonvulsivante (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) pot induce metabolizarea mifepristonei (reducând concentrațiile serice ale mifepristonei).

Pe baza informațiilor privind inhibarea *in vitro*, administrarea concomitentă de mifepristonă poate duce la o creștere a concentrațiilor serice ale medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP3A4. Datorită eliminării lente a mifepristonei din organism, o astfel de interacțiune se poate observa mult timp după administrarea acesteia. De aceea, este necesară prudență când se administrează mifepristonă împreună cu medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 și au un spectru terapeutic îngust, incluzând unele medicamente utilizate în timpul anesteziei generale.

4.6 Sarcina și alăptarea

La animale (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță), efectul contraceptiv al mifepristonei exclude evaluarea corespunzătoare a oricărui efect teratogen al moleculei.

La doze mai mici decât cele care determină avort, la iepuri s-au observat cazuri izolate de malformații congenitale, dar nu și la șobolani sau șoareci, iar cazurile sunt prea puține pentru a fi considerate semnificative sau atribuibile mifepristonei.

La om, puținele cazuri de malformații congenitale raportate nu permit o evaluare cauzală doar pentru mifepristona în monoterapie sau în asociere cu prostaglandină. De aceea, informațiile sunt prea puține pentru a putea determina dacă molecula este teratogenă la om.

În consecință:

- Femeile trebuie să știe că datorită riscului de eșec al întreruperii medicale a sarcinii și datorită riscului necunoscut asupra fătului, controlul medical este obligatoriu (vezi pct. 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare).
- În cazul în care se diagnostichează un eșec al metodei la controlul medical (sarcină în evoluție), iar pacienta dorește în continuare întreruperea sarcinii, aceasta trebuie finalizată prin altă metodă.
- În cazul în care pacienta dorește să păstreze sarcina, informațiile disponibile sunt prea puține pentru a justifica o întrerupere sistematică a unei sarcini expuse. În această situație, se va efectua o monitorizare ecografică atentă a sarcinii.

Alăptarea

Mifepristona este un compus lipofil care poate fi, teoretic, excretat în laptele matern. Cu toate acestea, nu există informații în acest sens. Prin urmare, utilizarea mifepristonei trebuie evitată pe durata alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

- Urogenitale
- Hemoragii
În aproape 5% din cazuri apar hemoragii severe, putând fi necesară recurgerea la chiuretaje hemostatice în până la 1,4% dintre cazuri.
- Contractii sau crampe uterine foarte frecvente (10 până la 45%) în orele ulterioare administrării prostaglandinei.
- După administrarea de prostaglandină, mai puțin frecvent s-a raportat ruptură uterină în timpul provocării întreruperii sarcinii în al doilea trimestru sau în timpul provocării travaliului în cazul decesului intrauterin al fătului în cel de-al treilea trimestru. Raportările s-au referit îndeosebi la femeile cu sarcini multiple sau cu cicatrice în urma operației cezariene.
- Infecție ulterioară avortului. Infecții suspectate sau confirmate (endometrită, boală inflamatorie pelviană) au fost raportate la mai puțin de 5% dintre femei.
- Cazuri foarte rare de șoc toxic fatal generat de endometrita cauzată de *Clostridium sordellii*, prezentându-se fără febră sau alte simptome evidente de infecție, s-au raportat după avortul prin tratament medical cu utilizarea a 200 mg mifepristonă urmată de administrarea vaginală neautorizată de comprimate de misoprostol pentru utilizare orală. Clinicienii trebuie să cunoască această complicație potențial fatală (vezi pct. 4.4. Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare).

- Gastrointestinale
 - Crampe, ușoare sau moderate (frecvente).
 - Greață, vărsături, diaree (aceste reacții adverse gastro-intestinale asociate utilizării de prostaglandină sunt raportate frecvent).
- Rareori, hipotensiune arterială (0,25%).
- Hipersensibilitate cutanată
 - Hipersensibilitate: erupții cutanate tranzitorii, mai puțin frecvent (0,2%), cazuri izolate de urticarie.
 - S-au raportat, de asemenea, cazuri izolate de eritrodermie, eritem nodos necroliză epidermică.
- Alte aparate și sisteme
 - Rareori, s-au raportat cazuri de cefalee, stare generală de rău, simptome vagale (au fost raportate eritem facial însoțit de căldură, amețeli, frisoane) și febră.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

În cazul ingestiei accidentale masive, pot apărea semne de insuficiență suprarenaliană. Semnele de intoxicație acută pot necesita tratament de specialitate, incluzând administrarea de dexametazonă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

ALT HORMON SEXUAL ȘI MODULATOR AL FUNCȚIEI DE REPRODUCERE
/ANTIPROGESTAGEN: GO3 X B01.

Mifepristona este un steroid de sinteză cu acțiune antiprogestativă, ca urmare a inhibării competitive a acțiunii progesteronului la nivelul receptorilor pentru progesteron.

În cazul dozelor variind între 3 și 10 mg/kg oral, acesta inhibă acțiunea progesteronului endogen sau exogen la diverse specii de animale (șobolan, șoarece, iepure și maimuță). Această acțiune se manifestă sub forma unei întreruperi de sarcină la rozătoare.

La femei, la doze mai mari decât sau egale cu 1mg/kg, mifepristona antagonizează efectele endometriale și miometriale ale progesteronului. Pe durata sarcinii, aceasta sensibilizează miometrul la acțiunea de inducere a contracțiilor provocată de prostaglandină. În timpul primului trimestru de sarcină, tratamentul anterior cu mifepristonă permite dilatarea și deschiderea colului uterin. În timp ce există informații clinice care să demonstreze că mifepristona facilitează dilatarea colului, nu există informații care să arate că aceasta are drept rezultat scăderea frecvenței de complicații precoce sau tardive ale procedurii de dilatare.

În cazul unei întreruperi timpurii de sarcină, asocierea unui analog de prostaglandină utilizat în regim secvențial după mifepristonă duce la o creștere a ratei de succes la aproximativ 95% din cazuri și accelerează expulzia produsului de concepție.

În studiile clinice, în funcție de prostaglandina utilizată și timpul de aplicare, rezultatele variază nesemnificativ.

Rata de succes este de aproximativ 95% când 600 mg mifepristonă se asociază cu misoprostol 400 μg oral până la a 49-a zi de amenoree, iar cu gemeprost cu administrare vaginală, ajunge până la 98% până la a 49-a zi de amenoree și 95% până la a 63-a zi de amenoree.

Conform studiilor clinice și tipului de prostaglandină utilizat, rata eșecurilor poate varia. Eșecurile apar în 1,3 până la 7,5% din cazurile cărora li se administrează regim secvențial constând din Mifegyne urmat de un analog de prostaglandină, din care:

- 0 – 1,5% din sarcinile în evoluție
- 1,3 – 4,6% din avorturi parțiale, cu expulzie incompletă
- 0 – 1,4% din chiuretajele hemostatice.

În cazul sarcinilor cu vârsta până la 49 zile de amenoree, studiile comparative privind administrarea a 200 mg și 600 mg mifepristonă în asociere cu 400 μg misoprostol pe cale orală nu pot exclude un risc ușor crescut de continuare a sarcinii la doza de 200 mg.

La sarcinile cu vârsta până la 63 zile de amenoree, studiile comparative privind administrarea a 200 mg și 600 mg de mifepristonă în asociere cu 1 mg gemeprost pe cale vaginală sugerează că 200 mg mifepristonă poate fi la fel de eficace ca și 600 mg mifepristonă:

- Ratele de avort complet cu 200 mg și 600 mg au fost de 93,8%, respectiv de 94,3%, la femeile cu vârsta < 57 zile de amenoree (n=777, OMS 1993), și de 92,4%, respectiv de 91,7%, la femeile cu 57 - 63 zile de amenoree (n=896, OMS 2001).
- Ratele de continuare a sarcinii cu 200 mg și 600 mg au fost de 0,5%, respectiv de 0,3%, la femeile cu vârsta < 57 zile de amenoree, și de 1,3%, respectiv de 1,6%, la femeile cu 57 - 63 zile de amenoree.

Nu s-au studiat asocierile mifepristonei cu alți analogi de prostaglandină decât misoprostol și gemeprost.

În timpul întreruperii sarcinii din motive medicale *după primul trimestru*, mifepristona administrată în doză de 600 mg, cu 36-48 ore anterior primei administrări de prostaglandină, reduce intervalul de provocare a avortului și, de asemenea, micșorează dozele de prostaglandină necesare expulziei.

Când se utilizează pentru provocarea de contracții pentru expulzia fătului mort în uter, mifepristona în monoterapie induce expulzia în aproximativ 60% din cazuri în decurs de 72 ore de la prima administrare. În cazurile respective, nu este necesară administrarea de prostaglandină sau ocitocice.

Mifepristona se leagă de receptorul glucocorticoid. La animale, la doze de 10-25 mg/kg, aceasta inhibă acțiunea dexametazonei. La om, acțiunea antiglucocorticoidă se manifestă la o doză egală cu sau mai mare decât 4,5 mg/kg printr-o creștere compensatorie a ACTH și cortizolului. Activitatea biologică a glucocorticoidului (GBA) poate fi inhibată pentru mai multe zile de la administrarea unei singure doze de 200 mg mifepristonă pentru întreruperea sarcinii. Implicațiile clinice în acest caz sunt neclare, cu toate acestea, se pot intensifica vărsăturile și greața la femeile predispușe.

Mifepristona are o acțiune antiandrogenă slabă, care apare doar la animale în cazul administrării prelungite de doze foarte mari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a unei singure doze de 600 mg mifepristona se absoarbe rapid. Concentrația plasmatică maximă de 1,98 mg/l se atinge după 1,30 ore (calculată ca medie pentru 10 subiecți).

Nu există o reacție non-liniară cu doza. După o fază de distribuție, eliminarea este, la început, lentă, concentrația scăzând la jumătate într-un interval de 12-72 ore, ulterior mult mai rapidă, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 18 ore. Cu ajutorul tehnicilor de analiză a receptorilor prin marcarea radioactivă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de până la 90 ore, incluzând toți metaboliții mifepristonei capabili să se fixeze la nivelul receptorilor pentru progesteron.

După administrarea de doze mici de mifepristonă (20 mg oral sau intravenos), biodisponibilitatea absolută este de 69%.

În plasmă, mifepristona se leagă în proporție de 98% de proteinele plasmatică: albumină și, îndeosebi, acid -alfa-1 glicoproteină (AAG), de care legarea este saturabilă. Datorită acestei legări specifice, volumul aparent de distribuție și clearance-ul plasmatic al mifepristonei sunt invers proporționale cu concentrația plasmatică a AAG.

N-demetilarea și hidroxilarea terminală a lanțului 17-propinil sunt căile metabolice principale ale metabolismului hepatic oxidant.

Mifepristona se elimină în principal prin materiile fecale. După administrarea unei doze marcate de 600 mg, 10% din radioactivitatea totală este eliminată în urină, iar 90%, în materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice efectuate la șobolani și maimuțe, pentru un interval de până la 6 luni, mifepristona a produs efecte legate de activitatea sa antihormonală (antiprogestativă, antiglucocorticoidă și antiandrogenă).

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, mifepristona se comportă ca un avortiv puternic. Nu s-a observat niciun efect teratogen al mifepristonei la șobolani și șoareci care au supraviețuit expunerii fetale. Cu toate acestea, la iepurii care au supraviețuit expunerii fetale, au apărut cazuri izolate de anomalii severe (la nivelul boltei craniene, creierului și coloanei vertebrale). Numărul de anomalii la făt nu a fost semnificativ statistic și nu s-a remarcat un efect dependent de doză. La maimuțe, numărul de fetuși care au supraviețuit acțiunii avortive a mifepristonei a fost insuficient pentru o evaluare concludentă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

[A se completa la nivel național]

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mifegyne 200 mg comprimate
Mifepristonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Mifepristonă 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[A se completa la nivel național]

8. DATA DE EXPIRARE

Exp. {luna/anul}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[A se completa la nivel național]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa 1 - a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT
EXP {luna/anul}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mifegyne 200 mg comprimate
Mifepristonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa 1 - a se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP. {luna/anul}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Mifegyne 200 mg comprimate Mifepristonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- *Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.*
- *Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.*
- *Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.*
- *Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.*

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Mifegyne și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Mifegyne
3. Cum să luați Mifegyne
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mifegyne
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE MIFEGYNE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Mifegyne este un antihormon care acționează prin blocarea efectelor progesteronului, un hormon necesar pentru continuarea sarcinii. Ca urmare, Mifegyne poate provoca întreruperea sarcinii. El poate fi utilizat și pentru a înmuia și a deschide intrarea (colul uterin) către uter.

Mifegyne este indicat pentru următoarele indicații:

- 1) Pentru întreruperea unei sarcini prin tratament medical:
 - nu mai târziu de a 63-a zi de amenoree,
 - în asociere cu un alt medicament numit prostaglandină (o substanță care intensifică contracțiile uterine), care trebuie luat la 36-48 ore de la administrarea Mifegyne.
- 2) Pentru înmuierea și deschiderea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în timpul primului trimestru.
- 3) Ca tratament anterior administrării de prostaglandine pentru întreruperea sarcinii din motive medicale, după primul trimestru (primele 3 luni de sarcină).
- 4) Pentru provocarea expulziei fătului în cazurile în care acesta a murit în uter și, când nu este posibil, utilizarea altor tratamente medicamentoase (prostaglandină sau oxitocină).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI MIFEGYNE

NU LUAȚI MIFEGYNE:

• În toate cazurile,

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă, mifepristonă, sau la oricare dintre celelalte componente ale Mifegyne,
- dacă suferiți de insuficiență suprarenală,
- dacă suferiți de astm bronșic sever, care nu poate fi tratat în mod adecvat prin medicație,
- dacă aveți porfirie ereditară.

• Pe lângă acestea,

Pentru întreruperea sarcinii nu mai târziu de a 63-a zi de amenoree:

- dacă sarcina nu a fost confirmată de un test biologic sau de o ecografie,

- dacă prima zi a ultimei menstruații a fost cu mai mult de 63 de zile în urmă,
- dacă medicul suspectează o sarcină ectopică (ovulul este implantat în exteriorul uterului),
- datorită necesității prescrierii unei prostaglandine în asociere cu Mifegyne, acest tratament este contraindicat persoanelor alergice la prostaglandine.

Pentru înmuierarea și deschiderea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii:

- dacă sarcina nu a fost confirmată de un test biologic sau de o ecografie,
- dacă medicul suspectează o sarcină ectopică,
- dacă prima zi a ultimei dumneavoastră menstruații a fost cu 84 de zile în urmă sau mai mult.

Pentru întreruperea sarcinii după primul trimestru (primele 3 luni de sarcină):

- dacă prostaglandinele trebuie utilizate pentru a completa acțiunea Mifegyne, vă rugăm să consultați și informațiile despre produs ale respectivului medicament,
- datorită necesității prescrierii unei prostaglandine în asociere cu Mifegyne, acest tratament este contraindicat persoanelor alergice la prostaglandine.

Pentru provocarea expulziei fătului în cazurile în care acesta a murit în uter.

Aveți grijă deosebită când utilizați Mifegyne

În alte situații tratamentul ar putea fi inadecvat, prin urmare vă rugăm adresați-vă medicului dacă:

- aveți dureri de inimă,
- aveți factori de risc pentru boli cardiace, cum sunt tensiune arterială mare sau valori mari ale colesterolului din sânge (conținut mărit de grăsime în sângele dumneavoastră)
- dacă suferiți de astm bronșic,
- suferiți de o boală care ar putea afecta coagularea sângelui,
- aveți afecțiuni hepatice sau renale,
- sunteți anemică sau malnutrită.

Astfel, medicul va putea discuta apoi cu dumneavoastră și va hotărî dacă tratamentul este adecvat. Puteți prezenta hemoragii vaginale prelungite și/sau abundente (în medie aproximativ 12 zile sau mai mult după administrarea Mifegyne). Prezența acestor hemoragii nu are legătură cu succesul metodei.

Folosirea altor medicamente

Medicamentele care conțin următoarele substanțe active pot afecta acțiunea Mifegyne:

- corticosteroizi (utilizați în tratamentul astmului bronșic sau alte tratamente antiinflamatoare)
- ketoconazol, itraconazol (utilizați în tratamentul antimicotic)
- eritromicină, rifampicină (antibiotice)
- sunătoare (remediu natural utilizat în tratamentul depresiei ușoare)
- fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (utilizate în tratamentul convulsiilor; epilepsiei)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală..

Administrarea Mifegyne împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie consumat suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Mifegyne.

Sarcina și alăptarea

Având în vedere faptul că Mifegyne poate trece în laptele matern și poate fi preluat de nou-născut, alăptarea trebuie oprită de îndată ce ați luat tratamentul.

Există puține informații privind riscurile asupra copilului nenăscut. Dacă sarcina continuă și vă decideți să o păstrați, discutați cu medicul dumneavoastră care va pregăti cu grijă supravegherea prenatală și va efectua examinări cu ultrasunete (ecografie).

După administrarea Mifegyne, se recomandă să evitați o nouă sarcină înainte de următoarea menstruație.

Informații importante privind unele componente ale Mifegyne

[A se completa la nivel național]

3. CUM SĂ LUAȚI MIFEGYNE

1) Pentru întreruperea dezvoltării sarcinii intrauterine prin tratament medical

Mifegyne se administrează în doză unică de 3 comprimate conținând fiecare 200mg mifepristonă. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă, în prezența unui medic sau a unui membru al personalului medical al acestuia.

Prostaglandina (misoprostol 400 micrograme) se administrează fie oral sub formă de comprimate, care trebuie înghițite cu puțină apă, fie vaginal, sub formă de supozitor (gemeprost 1 mg). Prostaglandina se administrează în doză unică la 36 – 48 ore de la administrarea Mifegyne.

Această metodă necesită participarea dumneavoastră activă. În acest sens, trebuie să cunoașteți următoarele:

- Trebuie administrat cel de-al doilea medicament (prostaglandină) pentru a asigura eficacitatea tratamentului.

- Trebuie să vă prezentați la un control medical de rutină (cea de-a 3-a consultație) în intervalul a 14 - 21 zile de la administrarea Mifegyne, pentru a verifica dacă sarcina a fost eliminată în totalitate, precum și starea dumneavoastră de sănătate.

- Metoda întreruperii sarcinii prin tratament medical utilizând asocierea dintre Mifegyne și prostaglandină nu este 100 % eficace. Rata medie de succes este 95%. Din acest motiv, s-ar putea să fie nevoie de o procedură chirurgicală pentru a finaliza tratamentul.

În cazul sarcinilor apărute în prezența unui sterilet, acesta se va înlătura înainte de administrarea Mifegyne.

Se va respecta programul de mai jos.

După ce s-a administrat Mifegyne, vă puteți întoarce acasă. Hemoragia uterină începe de obicei la 1 - 2 zile de la administrarea Mifegyne.

În cazuri rare poate apărea o expulzie înainte de a lua prostaglandină. Este obligatoriu să verificați dacă s-a produs o eliminare completă. Pentru acest lucru trebuie să vă întoarceți la centrul de tratament.

După două zile se va administra prostaglandină. Trebuie să vă odihniți timp de 3 ore după ce ați luat prostaglandină. Sarcina poate fi expulzată într-un interval de câteva ore de la administrarea de prostaglandină sau în următoarele câteva zile. Hemoragia durează în medie 12 zile sau mai mult. În caz de hemoragie abundentă și prelungită, pacienta trebuie să contacteze imediat medicul pentru a reprograma cât mai curând vizita.

Trebuie să vă întoarceți la centrul de tratament pentru vizita medicală de urmărire în decurs de 14 - 21 zile de la administrarea de Mifegyne. Dacă sarcina evoluează sau expulzia este incompletă, vi se va oferi o altă metodă de întrerupere a sarcinii.

Se recomandă să nu călătoriți departe de centrul dumneavoastră de diagnostic și tratament până la data acestei vizite medicale.

În caz de urgență sau dacă sunteți îngrijorată din orice alt motiv, sunați la centrul dumneavoastră medical sau mergeți înainte de data programată pentru consultația următoare. Trebuie să vi se ofere numărul de telefon la care să sunați pentru orice urgență sau problemă.

Alternativ, se pot administra 200 mg mifepristonă într-o singură doză orală. Această doză orală trebuie urmată la 36 – 48 ore de administrarea vaginală a analogului de prostaglandină, gemeprost, 1 mg.

2) Pentru înmuierea și dilatarea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii:

Mifegyne se administrează în doză unică de un comprimat conținând 200mg mifepristonă.

Comprimatul trebuie înghițit cu puțină apă, în prezența unui medic sau a unui membru al personalului medical al acestuia.

- După administrarea Mifegyne, vă întoarceți acasă, întâlnirea următoare fiind programată a avea loc după 36 - 48 ore, pentru efectuarea procedurii chirurgicale. Medicul vă va explica procedura. Este posibil să suferiți o hemoragie după administrarea Mifegyne, înainte de intervenția chirurgicală.

În cazuri rare, și expulzia poate apărea înainte de intervenția chirurgicală. Este obligatoriu să verificați dacă s-a produs o evacuare completă. Pentru acest lucru trebuie să vă întoarceți la centrul de tratament.

- Trebuie să vi se ofere numărul de telefon la care să sunați în caz de urgență.
- Trebuie să reveniți la centrul selecționat pentru intervenția chirurgicală. Trebuie să vă odihniți câteva ore, după care vă puteți întoarce acasă.

3) Pentru întreruperea sarcinii după primul trimestru (primele trei luni de sarcină):

Mifegyne se administrează în doză unică de 3 comprimate conținând fiecare 200mg mifepristonă. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă, în prezența unui medic sau a unui membru al personalului medical al acestuia. Vi se va face o programare de internare în centrul de tratament peste 36 – 48 ore (2 zile) pentru a vi se administra prostaglandină, care este posibil să fie nevoie să vă fie administrată de mai multe ori, la intervale regulate, până ce se finalizează întreruperea sarcinii.

4) Pentru provocarea nașterii când sarcina a fost întreruptă (moartea intrauterină a fătului)

Trebuie luate 3 comprimate de Mifegyne în fiecare zi de timp de două zile. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă.

În toate cazurile

Utilizarea Mifegyne necesită luarea de măsuri de prevenire a sensibilizării factorului Rhesus (*dacă sunteți Rhesus negativ*), precum și de măsuri generale necesare în timpul oricărei întreruperi de sarcină.

Puteți rămâne iarăși gravidă imediat după ați întrerupt sarcina.

Deoarece unele efecte ale Mifegyne pot fi încă prezente, este recomandabil să evitați o nouă sarcină înainte de următoarea menstruație ulterioară administrării Mifegyne.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Mifegyne

Întrucât veți fi ținută sub observație în timpul administrării tratamentului, este foarte puțin probabil să luați mai mult decât trebuie.

Dacă uitați să luați Mifegyne

Dacă uitați să luați orice componentă a tratamentului, este posibil ca metoda să nu fie eficace în totalitate. Adresați-vă medicului dacă ați uitat să luați tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Mifegyne poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (se produc la mai mult de 1 din 10 pacienți): hemoragie abundentă, crampe sau contracții uterine în orele imediat următoare administrării de prostaglandină.

Frecvente (se produc la mai mult de 1 din 100 de pacienți, dar la mai puțin de 1 din 10 pacienți): infecție în urma avortului, efecte asociate utilizării prostaglandinei, cum ar fi greață, vărsături sau diaree.

Mai puțin frecvente (se produc la mai mult de 1 din 1000 de pacienți, dar la mai puțin de 1 din 100 de pacienți): erupții trecătoare pe piele, dureri de cap, stare generală de rău, simptome vagale (s-au raportat bufeuri, amețală, frisoane) și febră.

S-a observat, de asemenea, o scădere marcată a tensiunii arteriale.

Foarte rare (se produc la mai puțin de 1 din 10000 de pacienți): cazuri de șoc toxic cauzat de infecție de tipul endometritei produse de *Clostridium sordellii*, care se prezintă fără febră sau alte simptome evidente de infecție.

Cazuri unice de reacții adverse observate sunt: urticarie și afecțiuni cutanate, uneori grave.

La un număr foarte mic de femei, în special la cele care au suferit o intervenție chirurgicală asupra uterului sau au născut un copil prin operație cezariană, există riscul de fisurare sau rupere a uterului.

Alte reacții adverse sunt crampele gastro-intestinale, ușoare sau moderate.

Sarcina

Dacă sarcina continuă și vă decideți să o păstrați, discutați cu medicul dumneavoastră care va pregăti cu grijă supravegherea pre-natală și va efectua examinări repetate cu ultrasunete (ecografie).

5. CUM SE PĂSTREAZĂ MIFEGYNE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Mifegyne după data de expirare înscrisă pe cutie.

Nu utilizați Mifegyne dacă observați semne vizibile de deteriorare pe cutie sau blistere.

[A se completa la nivel național]

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Mifegyne

- Substanța activă este mifepristona.

- Celălalt (celelalte) component(e) este (sunt)

[A se completa la nivel național]

Cum arată Mifegyne și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat ultima oară în {data} [A se completa la nivel național]