

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мифепристон Линефарма 200 mg таблетка  
Mifepristone Linepharma 200 mg tablet

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20130315
Разрешение № 26466 / 22-07-2014
Одобрение № .....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg мифепристон (*mifepristone*).  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.  
Бяла до почти бяла, кръгла таблетка с диаметър 11 mm, с гравирани надпис MF от едната страна на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

За прекъсване на бременност Мифепристон Линефарма 200 mg таблетка и простагландини могат да се предписват и прилагат единствено в съответствие със законодателството и нормативната уредба на всяка държава.

### 4.1 Терапевтични показания

Медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност, последвано от прием на простагландинов аналог, до 63 дни от началото на аменореята.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност до 63 дни от началото на аменореята. Начинът на приложение е 200 mg мифепристон еднократно перорално, последвано след 36 до 48 часа от прием на простагландинов аналог гемепрост 1 mg вагинално.

Дозата от 200 mg не трябва да се превишава.

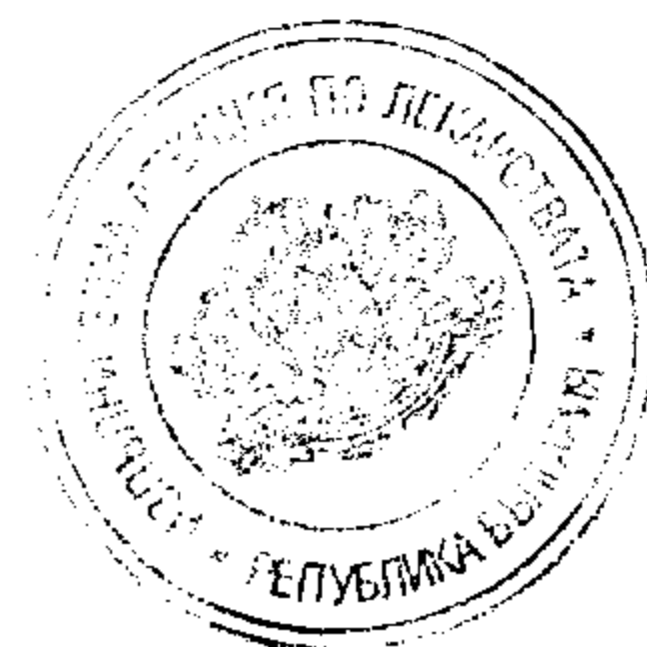
#### *Педиатрична популация*

Липсват данни за жени под 18 години.

### 4.3 Противопоказания

Този продукт не трябва да се предписва в следните случаи:

- известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- хронична надбъбречна недостатъчност;
- астма, неовладяна терапевтично
- наследствена порфирия;



- бременност, която не е потвърдена чрез ултразвуков или биологичен тест;
- бременност след 63-я ден от началото на аменореята;
- съмнения за извънматочна бременност;
- противопоказания за избрания простагландинов аналог.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- *Предупреждения:*

При липса на конкретни проучвания Мифепристон Линефарма не се препоръчва при пациенти с:

- Бъбречна недостатъчност,
- Чернодробна недостатъчност,
- Недохранване

#### **Медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност**

Този метод изисква участието на жената, която трябва да бъде информирана за изискванията на метода:

- Необходимостта от комбинирана терапия с простагландин, който се прилага при второ посещение.
- Необходимостта от контролен преглед (3-то посещение) в рамките на 14 до 21 дни след приема на Мифепристон Линефарма, за да се провери дали изхвърлянето е пълно.
- Непренебрежимият риск от неуспех (вижте точка 5.1) на метода, който може да наложи прекъсването на бременността чрез друг метод.

В случай на забременяване въпреки наличието на вътрематочно устройство, последното трябва да бъде отстранено преди прилагането на Мифепристон Линефарма.

Изхвърлянето на плода може да се случи преди прилагането на простагландин (в около 3% от случаите). Това не отменя контролния преглед с цел да се провери дали изхвърлянето е пълно и дали матката е изпразнена.

Свързаните с метода рискове трябва да се вземат предвид и да бъдат обяснени на жената:

- Неуспехи

Непренебрежимият риск от неуспех, който се случва в 7.6% от случаите, прави контролния преглед задължителен, за да се провери дали изхвърлянето е пълно.

В редки случаи на непълно изхвърляне може да се наложи хирургична ревизия.

Резултатността на метода намалява с броя на ражданията, съответно с нарастващата възраст на жената.



## ○ Кървене

Пациентката трябва да бъде информирана за появата на продължително вагинално кървене (средно от 10 до 16 дни след приема на Мифепристон Линефарма ), което може да е силно. Кървене се появява в почти всички случаи и в никакъв случай не е доказателство за пълно изхвърляне. (вижте точка 4.8).

Пациентката трябва да бъде информирана, че не трябва да се отдалечава много от болничното заведение, докато не бъде установено пълното изхвърляне на плода. Тя следва да получи точни указания към кого да се обърне и къде да отиде в случай на възникване на проблеми, особено в случай на много силно вагинално кървене.

Контролният преглед трябва да бъде проведен в срок от 14 до 21 дни след прилагането на мифепристон, за да се удостовери по подходящ начин (клиничен преглед, ултразвуковото сканиране и измерване на бета ЧХГ), че изхвърлянето е пълно и вагиналното кървене е спряло. В случай на продължаващо кървене (дори слабо) след контролния преглед, спирането му трябва да се контролира няколко дни по-късно.

Ако има съмнения, че бременността продължава, може да е необходимо допълнително ултразвуковото сканиране, за да се оцени нейната жизнеспособност.

Продължаването на кървенето в този момент може да е признак на непълен аборт или неустановена извънматочна бременност и трябва да се обмисли подходящо лечение. В случай, че при контролния преглед бъде установена продължаваща бременност, на жената се предлага друг метод за прекъсването ѝ.

Силно кървене, налагащо хемостатичен кюртаж възниква в до 5% от случаите по време на медикаментозния метод за прекъсване на бременността, затова трябва да се обърне особено внимание на пациентки с хемостазни нарушения с хипокоагулация или с анемия. Решението дали да се ползва медикаментозен или хирургичен метод се взема след консултация със специалист според вида на хемостазното нарушение и степента на анемия.

## ○ Инфекция

Съобщени са много редки случаи на фатален токсичен шок, вследствие на ендометрит, причинен от *Clostridium sordellii* и проявяващ се без висока температура или други очевидни симптоми на инфекция след медикаментозен аборт с прием на 200 mg мифепристон последван от неправомерно вагинално прилагане на таблетки мизопропростол, предназначени за перорална употреба. Клиничните специалисти трябва да познават това потенциално фатално усложнение.

- *Във всички случаи*

Преди ползване на Мифепристон Линефарма е задължително да се определи Rh-фактора, за да се предотврати Rh-алоимунизация, както и да се предприемат други общи мерки, които се предприемат обичайно при всяко прекъсване на бременност.



По време на клиничните изпитвания са възникнали бременности в периода между изхвърлянето на плода и възобновяването на менструалния цикъл.

За да се предотврати потенциално излагане на следваща бременност на влиянието на мифепристон, се препоръчва да се избягва зачеване по време на следващия менструален цикъл. Затова е необходимо да се вземат надеждни противозачатъчни мерки, колкото е възможно по-скоро след прилагането на мифепристон.

Ако има съмнения за остра недостатъчност на надбъбречните жлези, се препоръчва прилагането на дексаметазон. 1 mg дексаметазон антагонизира доза от 400 mg мифепристон.

Поради антиглюкокортикоидната активност на мифепристон, ефикасността на продължителното кортикостероидно лечение, включително инхалаторни кортикостероиди от пациенти с астма, може да бъде намалена в продължение на 3-4 дни след приема на Мифепристон Линефарма. Лечението следва да бъде коригирано.

Теоретично е възможно ефикасността на метода на намалее поради антипростагландиновите свойства на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин (ацетилсалицилова киселина). Има ограничени доказателства, че едновременното прилагане на НСПВС в деня на прилагане на простагландин не оказва негативно влияние върху ефектите на мифепристон или на простагландините върху узряването на шийката на матката или способността за контракции на матката, както и не намалява клиничната ефикасност на медикаментозното прекъсване на бременността.

Предпазните мерки, свързани с използването на простагландин, трябва да се отбележат, както следва:

Съобщава се за редки, но тежки сърдечносъдови инциденти след мускулно прилагане на простагландинов аналог. По тази причина, жените с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания или установено сърдечносъдово заболяване следва да бъдат лекувани с повишено внимание.

**Начин на прилагане на простагландин**

По време на приема и три часа след това пациентката следва да бъде наблюдавана в здравното заведение, за да не бъдат пропуснати евентуални остри въздействия на приложенияя простагландин. Здравното заведение следва да бъде оборудвано с адекватни медицински съоръжения.

При изписването от здравното заведение, всички жени трябва да бъдат снабдени с подходящите лекарства според необходимостта и да бъдат посъветвани относно вероятните признаци и симптоми, които могат да изпитат, както и да имат пряка връзка със здравното заведение по телефона или на място.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Въз основа на метаболизма на този лекарствен продукт чрез CYP3A4, е възможно кетоконазол, итраконазол, еритромицин и сок от грейпфрут да потискат метаболизма му (като повишават серумните нива на мифепристон). Освен това, рифампицин, дексаметазон, жълт кантарион и някои антиконвулсивни средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) могат да индуцират метаболизъм на мифепристон (намалявайки серумните нива на мифепристон).



Въз основа на *in vitro* данните за инхибиране, съпътстващото приложение на мифепристон може да доведе до повишаване на серумните нива на лекарства, които са субстрати на CYP3A4. Поради бавното елиминиране на мифепристон от организма, такива взаимодействия могат да бъдат наблюдавани дълго време след прилагането му. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато мифепристон се прилага заедно с лекарства, които са субстрати на CYP3A4 и са с тесен терапевтичен диапазон, включително някои вещества, използвани за обща анестезия.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

При животни (вижте точка 5.3), мифепристон причинява аборт и поради това не може да бъде направена точна оценка на тератогенния ефект на молекулата.

В дози, които не предизвикват аборт, наблюдаваните изолирани случаи на малформации при зайци, но не и при плъхове или мишки, са твърде малко, за да се считат за значителни или дължащи се на мифепристон.

При хора, малкото докладвани случаи на малформации не позволяват да се оцени причинно-следствена връзка с действието на мифепристон самостоятелно или в съчетание с простагландин. Затова данните са твърде ограничени, за да се определи дали молекулата има тератогенно въздействие върху хора (вижте точка 4.8).

Следователно:

- Пациентките следва да бъдат информирани, че поради риска от неуспех на медикаментозния метод за прекъсване на бременност и неизвестния риск за плода, контролният преглед е задължителен (вижте точка 4.4).
- Ако бъде диагностициран неуспех на метода при контролния преглед (жизнеспособна развиваща се бременност), и ако пациентката все още е съгласна, прекъсването на бременността следва да се извърши по друг метод.

Ако пациентката желае да продължи бременността си, наличните данни са твърде ограничени, за да обосноват систематично прекъсване на експозирана бременност. В този случай е необходимо да се осъществи внимателно ултразвуково проследяване на бременността.

##### Кърмене

Мифепристон е липофилно съединение и теоретично може да се екскретира в майчиното мляко. Наличните данни обаче са твърде ограничени. Затова употребата на Мифепристон Линефарма по време на кърмене трябва да се избягва.

##### Фертилитет

Мифепристон е потиснал цикъла на разгонване у плъхове в по-малка от клиничната доза в триседмично проучване. Действието му е преминало в течение на следващите 2-3 седмици и не са открити следващи въздействия върху репродуктивната функция. Няма налични данни за въздействието на активното вещество мифепристон върху фертилитета при хора.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщените нежелани реакции за мифепристон, класифицирани по честота и системо-органични класове, са обобщени в следващата таблица

MedDRA	Нежелани лекарствени реакции (честота)			
	Много чести > 1/10	Чести > 1/100 до < 1/10	Нечести > 1/1000 до < 1/100	Редки > 1/10000 до < 1/1000 и много редки (< 1/10000)*
Инфекции и инфестации			Инфекция	Синдром на токсичен шок
Неоплазми-доброкачествени_злокачествени и неопределени				Повишени нива на алфа-фетопротеин Повишени нива на карциноембрионален антиген
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромботична тромбоцитопенична пурпура Тромбоцитопения Придобит системен лупус еритематозус
Психични нарушения				Мания
Нарушения на нервната система	Главоболие			Епилепсия Неврогенен шум в ушите
Нарушения на очите				Офталмоплегия
Сърдечни нарушения				Инфаркт на миокарда Придобит синдром на Adam-Stokes
Съдови нарушения			Горещи вълни Хипотензия (0.25%)	Повърхностен тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм Придобита бронхиална астма



MedDRA	Нежелани лекарствени реакции (честота)			
	Много чести > 1/10	Чести > 1/100 до < 1/10	Нечести > 1/1000 до < 1/100	Редки > 1/10000 до < 1/1000 и много редки (< 1/10000)*
Системо-органна класификация				
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария Стомашно неразположение Болки в корема	Спазми, леки или умерени		Кръвоизлив в стомаха
Хепатобилиарни нарушения				Отклонения в чернодробните показатели Чернодробна недостатъчност Чернодробно-бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обриви по кожата / пруритус	Уртикариална реакция Токсична епидермална некролиза Еритема нодозум Ангиедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Спазми на крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност
Състояния свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Много чести контракции или спазми на матката (10 до 45%) в часовете след приема на простагландин.	Силно кървене се наблюдава в около 5% случаите и може да се наложи хемостатичен кюртаж в до 1.4% от случаите.		Гроздовидна бременност (Hydatiform mole) Извънматочна бременност Амниотични върви Гестационен трофобластен тумор Утеро-плацентарен кръвоизлив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вагинално кървене Спазми на матката	Продължително кървене след аборта Зацапване Тежка хеморагия Ендометрит	Хеморагичен шок Салпингит	Двустранни образувания аднексите Вътрематочни сраствания Руптура на овариална киста





MedDRA	Нежелани лекарствени реакции (честота)				
	Системо-органна класификация	Много чести > 1/10	Чести > 1/100 до < 1/10	Нечести > 1/1000 до < 1/100	Редки > 1/10000 до < 1/1000 и много редки (< 1/10000)*
			Напрежение в гърдите Обилно кървене		Абсцес на гърдата Хематосалпингс Руптура на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Втрисане/ треска Замайване	Загуба на съзнание			Анафилактичен шок Периорбитален оток Неразположение вагални симптоми

\* Включително съобщения за извънредни случаи

- Кървенето е почти неразделна част от процедурата, независимо от избория простагландин и срока на бременността, макар че обикновено е по-обилно с нарастването на възрастта на забременяване. То може да се появи веднага след прилагането на мифепристон. Когато е обилно, то често отразява непълен аборт, водещ до хирургична намеса в приблизително 5 процента от случаите. Може да се наложи кръвопреливане в 0,5 до 1 процент от случаите.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана лекарствена реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Дамян Груев" № 8  
1303 София  
Тел.: +35 928903417  
Уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

В случай на поглъщане на големи количества може да появят признаци на надбъбречна недостатъчност. Признаците на остро отравяне може да наложат лечение от специалист, включително прилагане на дексаметазон.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други полови хормони и модулатори на репродуктивната функция/ Антипрогестоген. АТС код: G03XB01



Мифепристон е синтетичен стероид с антипрогестационно действие в резултат от конкуренция с прогестерона на ниво прогестеронови рецептори.

В дози, вариращи от 3 до 10 mg/kg перорално, той инхибира действието на ендогенния и екзогенния прогестерон при различни животински видове (плъх, мишка, заек и маймуна). Това действие се проявява под формата на прекъсване на бременността у гризачи.

При жени в дози по-високи или равни на 1 mg/kg, мифепристон е антагонист на ендометриалните и миометриалните ефекти на прогестерона. По време на бременност той повишава чувствителността на миометриума към предизвикващото контракции действие на простагландина. През първия триместър предварително приложено лечение с мифепристон позволява дилатация и отваряне на шийката на матката. Данните от клиничната употреба доказват, че мифепристон улеснява дилатацията на шийката, но няма данни, които да показват, че това води до намаляване на честотата на ранните и късни усложнения от процедурата за дилатация на шийката.

В случай на ранно прекъсване на бременността комбинацията с простагландинов аналог, при схема на последователно прилагане след мифепристон, води до повишаване на честотата на успех и ускорява изхвърлянето на плода.

При клинични проучвания резултатите показват малки различия в зависимост от вида на използвания простагландин и момента на прилагане.

Когато се приложи 1 mg гемепрост вагинално след 200 mg мифепристон, честотата на успех при бременности от 57-ия до 63-ия ден от началото на аменореята е 92,4% (доверителен интервал 95%: 89,6 – 94,7%).

Неуспехите се дължат на непълен аборт или на продължаваща бременност: на практика, независимо от естеството им, неуспехите налагат хирургична манипулация (вакуум аспирация или дилатация и кюртаж).

Мифепристон се свързва с глюкокортикоидния рецептор. При животни, в дози от 10 до 25 mg/kg, той потиска действието на дексаметазон. При човека, антиглюкокортикоидното действие се проявява при доза, равна или по-голяма от 4,5 mg/kg чрез компенсаторно повишаване на нивата на АКГХ и кортизол. Глюкокортикоидната биоактивност (ГБА) може да бъде потисната за няколко дни след еднократно прилагане на 200 mg мифепристон за прекъсване на бременност. Клиничното значение на този факт е неясно, но у чувствителни жени може да се засили повръщането и гаденето.

Мифепристон има слабо антиандрогенно действие, което се проявява само при животни по време на продължително прилагане на много високи дози.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След прилагане на еднократна доза 200 mg мифепристон перорално, той се усвоява бързо. Пиковата концентрация от 2,7 mg/l се достига след 0,75 часа (средно от 49 пациентки).  
Периодът на полуживот на мифепристон е 38,3 часа.



Мифепристон проявява нелинейни фармакокинетични свойства. След фазата на разпределение, елиминирането е отначало бавно, с период на полуживот приблизително от 12 до 72 часа, а след това концентрацията намалява по-бързо, с период на полуживот 18 часа. Чрез радиорецепторен анализ се доказва, че общият период на полуживот е до 90 часа, включително на всички метаболити на мифепристон, които могат да се свържат с прогестеронови рецептори.

След прилагане на ниски дози мифепристон (20 mg перорално или венозно), абсолютната бионаличност е 69%.

В плазмата мифепристон е свързан 98% с плазмени протеини: албумин и главно алфа-1-кисел гликопротеин (AAG), с който свързването е до насищане. Поради специфичното свързване, обемът на разпределение и плазменият клирънс на мифепристон са обратно пропорционални на плазмената концентрация на AAG.

Основните пътища на окислително метаболизиране на мифепристон в черния дроб са N- моно- и ди-деметиране и терминално хидроксилиране на 17-пропиниловата верига. Метаболити се откриват в плазмата 1 час след приемането на мифепристон. Афинитетът към свързване на метаболитите с рецепторите на прогестерон е около 10 до 20% от този на мифепристон и не е известно дали те допринасят за фармакологичните ефекти на мифепристон.

В проучвания *in vitro*, CYP3A4 се явява като основния изоензим, отговорен за деметирането и хидроксилирането на мифепристон в микрозомите на човешкия черен дроб. Субстратите на CYP3A4 прогестерон и мидазолам потискат образуването на метаболити до 77%. Други изоензими (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) нямаха явно въздействие върху метаболизма на мифепристон.

След прилагане на 600 mg радиомаркиран мифепристон, 10% от общата радиоактивност беше елиминирана чрез урината, а 90% - чрез изпражненията.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания върху плъхове и маймуни с продължителност до 6 месеца мифепристон показва ефекти, свързани с неговото антихормонално (антипрогестероново, антиглюкокортикоидно и антиандрогенно) действие.

При проучвания за репродуктивна токсичност мифепристон действа като мощно средство за предизвикване на аборт. При оцелели след експозиране на фетуса плъхове и мишки не е наблюдаван тератогенен ефект на мифепристон. При оцелели след експозиране на фетуса зайци, обаче, са установени единични случаи на тежки аномалии (черепен свод, главен и гръбначен мозък). Броят на аномалиите на фетуса не е бил статистически значим и не е наблюдавана зависимост между дозата и ефекта. При маймуни броят на фетусите, преживели абортивното действие на мифепристон, е бил недостатъчен за окончателна оценка.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Царевично нишесте,  
Повидон,  
Микрокристална целулоза,  
Колоиден безводен силициев диоксид,  
Магнезиев стеарат.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте блистера в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC/алуминиев блистер с 1 таблетка.  
Опаковки по 1 таблетка и 30 таблетки (болнична опаковка).  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Linepharma International Limited  
338 Regent's Place  
Euston Road  
London NW1 3BT  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**20130315**

Ноември 2012 г.



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

01-12-2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2012г.

