

**ZĀĻU APRAKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mifegyne 200 mg tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra tablete satur 200 mg mifepristona (*Mifepristonium*).

*Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.*

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete.

Gaiši dzeltenas, cilindriskas, abpusēji izliektas tabletes, kuru diametrs ir 11 mm un kurām vienā pusē iegravēts „167 B”.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

Grūtniecības pārtraukšanai antiprogesteronu mifepristonu un prostaglandīna analogu drīkst izrakstīt un lietot vienīgi saskaņā ar Latvijas Republikas normatīvajiem aktiem.

**4.1 Terapeitiskās indikācijas****1. Intrauterīnas grūtniecības medikamentozai pārtraukšanai.**

Secīgi lietošanai kopā ar prostaglandīna analogu līdz 63 dienām pēc amenorejas sākšanās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**2. Dzemdes kakla mīkstināšanai un dilatācijai pirms ķirurģiskas grūtniecības pārtraukšanas pirmajā trimestrī.****3. Prostaglandīna analoga darbības veicināšanai, pārtraucot grūtniecību medicīnisku indikāciju dēļ (*pēc pirmā grūtniecības trimestra*).****4. Dzemdību izraisīšanai intrauterīni miruša augļa gadījumā.**

Pacientēm, kurām nedrīkst lietot prostaglandīnus vai oksitocīnu.

**4.2 Devas un lietošanas veids****Devas****1. Intrauterīnas grūtniecības medikamentozā pārtraukšana**

Lietošanas veids ir šāds:

▪ lietošana līdz 49. amenorejas dienai:

600 mg mifepristona (proti, trīs 200 mg tabletes) lieto iekšķīgi kā vienreizēju devu ar sekojošu prostaglandīna analoga – misoprostola 400 µg iekšķīgu vai 1 mg gemeprosta vaginālu lietošanu pēc 36 līdz 48 stundām.

Alternatīvi var lietot arī 200 mg mifepristona (t.i., vienu 200 mg tableti) kā iekšķīgu, vienreizēju devu ar sekojošu prostaglandīna analoga 1 mg gemeprosta lietošanu vagināli pēc 36–48 stundām (skatīt 5.1. apakšpunktu “Farmakodinamiskās īpašības”).

Vienlaicīgi ārstējot ar CYP3A4 inducētājiem, nepieciešama devas pielāgošana līdz lielākai devai (600 mg) (skatīt 4.5. apakšpunktu “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

▪ starp 50. un 63. amenorejas dienu:

600 mg mifepristona (proti, trīs 200 mg tabletes) lieto iekšķīgi kā vienreizēju devu ar sekojošu prostaglandīna analoga gemeprosta 1 mg lietošanu vagināli pēc 36 līdz 48 stundām.

Alternatīvi var lietot arī 200 mg mifepristona (t. i., vienu 200 mg tableti) kā iekšķīgu, vienreizēju devu ar sekojošu prostaglandīna analoga 1 mg gemeprosta lietošanu vagināli pēc 36–48 stundām (skatīt 5.1. apakšpunktu „Farmakodinamiskās īpašības”).

Vienlaicīgi ārstējot ar CYP3A4 inducētājiem, nepieciešama devas pielāgošana līdz lielākai devai (600 mg) (skatīt 4.5. apakšpunktu “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Informāciju par misoprostola vai gemeprosta devām skatīt atbilstošo zāļu aprakstā.

## **2. Dzemes kakla mīkstināšana un dilatācija pirms ķirurģiskas grūtniecības pārtraukšanas pirmajā trimestrī**

200 mg mifepristona (viena tablete) lieto iekšķīgi kā vienreizēju devu, kam seko ķirurģiska grūtniecības pārtraukšana pēc 36 līdz 48 stundām (bet ne vēlāk).

## **3. Prostaglandīna analoga darbības veicināšanai, pārtraucot grūtniecību medicīnisku indikāciju dēļ**

600 mg mifepristona (proti, trīs 200 mg tabletes) lieto iekšķīgi kā vienreizēju devu ar sekojošu prostaglandīna lietošanu pēc 36 līdz 48 stundām, kura lietošanu var atkārtot pēc nepieciešamības.

## **4. Dzemdību izraisīšana intrauterīni miruša augļa gadījumā**

600 mg mifepristona (proti, trīs 200 mg tabletes) lieto iekšķīgi kā vienreizēju dienas devu divas dienas pēc kārtas.

Ja dzemdības nav sākušās 72 stundu laikā pēc pirmās mifepristona devas lietošanas, tās vajadzētu izraisīt ar parastām metodēm.

Vemšana 45 minūtes pēc zāļu lietošanas var izraisīt mifepristona efektivitātes samazināšanos, šādā gadījumā ir ieteicama vēl vienas iekšķīgas mifepristona 600 mg (piemēram, 3 tabletes 200 mg katra) devas lietošana.

### **Pediatriskā populācija**

Par mifepristona lietošanu pusaudžiem ir pieejami tikai ierobežoti dati.

### **Lietošanas veids**

Mifepristona tabletes ir paredzētas tikai iekšķīgai lietošanai, un tās nedrīkst lietot, izmantojot citu ievadīšanas veidu.

**4.3 Kontrindikācijas**

Šīs zāles NEKAD nedrīkst izrakstīt turpmāk minētajos gadījumos.

**Visu indikāciju gadījumā:**

- hroniska virsnieru mazspēja,
- paaugstināta jutība pret mifepristonu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- smaga, terapeitiski nekontrolēta astma,
- iedzimta porfīrija.

**Indikācija – grūtniecības medikamentoza pārtraukšana:**

- grūtniecību neapstiprina ultraskaņas skenēšana vai bioloģiski testi,
- grūtniecība ilgāka par 63 amenorejas dienām,
- aizdomas par ārpusdzemdes grūtniecību,
- kontrindikācijas pret izvēlēto prostaglandīna analogu.

**Indikācija – dzemdes kakla mīkstināšana un dilatācija pirms ķirurģiskas grūtniecības pārtraukšanas:**

- grūtniecību neapstiprina ultraskaņas skenēšana vai bioloģisks tests,
- grūtniecība līdz 84 amenorejas dienai un ilgāk,
- aizdomas par ārpusdzemdes grūtniecību.
- **Indikācija - prostaglandīna analogu darbības veicināšana, pārtraucot grūtniecību medicīnisku apsvērumu dēļ (pēc pirmā grūtniecības trimestra):** kontrindikācijas pret izvēlēto prostaglandīna analogu.

**4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā****Brīdinājumi**

Mifepristona grūtniecību pārtraucošo īpašību dēļ to nekad nedrīkst lietot sievietēm ar turpinošos grūtniecību gadījumos, kad viņas vēlas to saglabāt.

Grūtniecības ilgums jānosaka, veicot pacientes aptauju un klīnisku pārbaudi. Ir ieteicama skenēšana ar ultraskaņu.

Ziņots, ka pēc mifepristona lietošanas novērotas smagas ādas nevēlamas blakusparādības, arī toksiska epidermas nekrolīze un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientu, kuriem radušās smagas ādas nevēlamas blakusparādības, ārstēšana ar mifepristonu nekavējoties jāpārtrauc. Mifepristona terapijas atsākšana nav ieteicama.

Mifepristona 200 mg farmakokinētika, drošums un panesamība tika pētīta sievietēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām sievietēm ar normālu aknu darbību. Statistiskā analīze par mifepristona, N-demetilēta metabolīta, hidroksilēta metabolīta un di-demetilēta metabolīta kopējo AUC<sub>∞</sub> un C<sub>max</sub> uzrādīja gan kopējā maksimuma, gan iedarbības samazinājumu pacientēm ar vidēji smagiem aknu traucējumiem salīdzinājumā ar veselām dalībniecēm. Šo iedarbības samazināšanos varētu izraisīt pavājināta uzsūkšanās un/vai saistīšanās ar proteīniem. Tomēr vidēji smagu aknu darbības traucējumu iespējamās sekas uz nesaistīto frakciju nevarēja noteikt. Jāsecina, ka klīniskās sekas, lietojot mifepristona 200 mg pacientei ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, nav zināmas.

**Tā kā nav veikti atbilstoši pētījumi, mifepristons nav ieteicams pacientēm ar:**

- nepietiekami lietotu uzturu,
- aknu mazspēju,
- nieru mazspēju.

## **1. Intrauterīnas grūtniecības medikamentoza pārtraukšana**

Lietojot šo metodi, nepieciešama sievietes aktīva līdzdarbība, tādēļ viņa jāinformē par metodes nosacījumiem:

- nepieciešamību kombinēt ārstēšanu ar prostaglandīna analoga lietošanu, kas jāievada otrās vizītes laikā 36-48 stundas pēc šo zāļu lietošanas,
- kontroles apmeklējuma (3. vizīte) nepieciešamību 14–21 dienas laikā pēc mifepristona lietošanas, lai pārbaudītu, vai notikusi pilnīga augļa olas izdalīšanās,
- iespējamu metodes neefektivitāti, tāpēc var būt nepieciešama grūtniecības pārtraukšana ar citu metodi.

Ja grūtniecība ir iestājusies sievietei, kurai dzemdē ievietota intrauterīnā sistēma, tā jāizņem pirms mifepristona lietošanas.

### **• Ar metodi saistītais risks**

#### **- Neveiksmes**

Vērā ņemams neveiksmes risks ir 1,3 līdz 7,5% gadījumu, tādēļ ir obligāti nepieciešams kontroles apmeklējums, lai pārbaudītu, vai notikusi pilnīga augļa olas izdalīšanās.

Retos gadījumos, kad augļa olas izdalīšanās nav pilnīga, var būt nepieciešams izmantot ķirurģisko grūtniecības pārtraukšanas metodi.

Metodes efektivitāte samazinās atkarībā no dzemdību skaita anamnēzē un sievietes vecuma.

#### **- Asiņošana**

Pacientes jāinformē par ilgstošu vaginālu asiņošanu (vidēji 12 dienas vai ilgāk pēc mifepristona lietošanas), kas var būt spēcīga. Asiņošana notiek gandrīz visos gadījumos, un tā nav pilnīgas augļa olas izdalīšanās pierādījums.

Asiņošana var rasties ļoti drīz pēc misoprostola lietošanas, dažreiz vēlāk:

- 60% gadījumu augļa olas izdalīšanās notiek 4 stundas pēc misoprostola lietošanas,
- pārējos 40% gadījumu augļa olas izdalīšanās notiek 24 līdz 72 stundas pēc misoprostola lietošanas.

Retos gadījumos augļa olas izdalīšanās var notikt pirms prostaglandīna analoga lietošanas (ap 3% gadījumu). Tomēr kontroles apmeklējums ir nepieciešams, lai pārbaudītu, vai ir notikusi pilnīga augļa olas izdalīšanās un dzemde ir tukša.

Pacientēm jāiesaka necelot tālu prom no ārstniecības iestādes, pirms nav apstiprināta pilnīga augļa olas izdalīšanās. Viņas saņems precīzas instrukcijas par to, ar ko jāsažinās un kurp jādodas, ja rodas kādi sarežģījumi, īpaši, ja ir ļoti spēcīga vagināla asiņošana. Šī ir asiņošana, kas ilgst vairāk par 12 dienām un/vai ir spēcīgāka par normālu menstruālu asiņošanu.

Kontroles apmeklējums jāveic 14–21 dienas laikā pēc mifepristona lietošanas, lai ar piemērotām metodēm (klīnisko izmeklēšanu ar beta-hCG līmeņa noteikšanu vai ultraskaņas skenēšanu) apstiprinātu, ka ir notikusi pilnīga augļa olas izdalīšanās un vaginālā asiņošana ir beigusies. Ja

asiņošana (arī neliela) turpinās arī pēc kontroles apmeklējuma, tās izbeigšanās jāpārbauda vēl pēc dažām dienām.

Ja ir aizdomas, ka grūtniecība turpinās, var būt nepieciešama papildu ultraskaņas skenēšana.

Vaginālās asiņošanas turpināšanās šajā gadījumā var liecināt par nepilnīgu grūtniecības pārtraukšanu vai nediagnosticētu ektopisku grūtniecību; šādā gadījumā jāapsver piemērota ārstēšana.

Tā kā 0-1,4% gadījumu spēcīgas asiņošanas apturēšanai pēc grūtniecības medikamentozās pārtraukšanas metodes lietošanas nepieciešama hemostatiska kiretāža, īpaša uzmanība jāpievērš pacientēm, kurām ir hemostāzes traucējumi ar hipokoagulāciju vai anēmija. Lēmums par medikamentozas vai ķirurģiskas metodes izmantošanu jāpieņem, konsultējoties ar speciālistiem, atkarībā no hemostatisko traucējumu veida un anēmijas smaguma.

Ja grūtniecības turpināšanās tiek diagnosticēta pēc kontroles apmeklējuma, sievietei tiks ieteikta cita tās pārtraukšanas metode.

#### - Infekcija

Pēc medikamentozas grūtniecības pārtraukšanas, lietojot 200 mg mifepristona, bet pēc tam neregistrētas misoprostola tabletes vagināli vai bukāli, ziņots par nopietniem (tostarp letāliem) toksiska un septiska šoka gadījumiem, kuri radās pēc inficēšanās ar netipiskiem patogēniem (*Clostridium sordellii endometritis* vai *Escherichia coli*).

Klīnicistiem ir jāapzinās, ka pastāv šāda potenciāli letāla komplikācija.

## **2. Dzemdes kakla mīkstināšana un dilatācija pirms ķirurģiskas grūtniecības pārtraukšanas**

Lai terapijas efektivitāte būtu pilnīga, 36 līdz 48 stundu laikā pēc Mifegyne lietošanas, bet ne vēlāk, jāseko ķirurģiskai grūtniecības pārtraukšanai.

#### **• Ar metodi saistītais risks**

##### **- Asiņošana**

Sieviete tiks informēta par vaginālās asiņošanas, kas var būt spēcīga, risku pēc Mifegyne lietošanas. Sieviete jāinformē par aborta risku vēl pirms ķirurģiskās iejaukšanās (lai arī minimālu). Viņa tiks informēta, kur jāgriežas, lai pārbaudītu, vai ir notikusi pilnīga augļa olas izdalīšanās, vai gadījumā, ja nepieciešama neatliekama palīdzība.

Tā kā apmēram 1% pacienšu spēcīgās asiņošanas dēļ nepieciešama kiretāža, īpaša uzmanība jāpievērš pacientēm ar hemostāzes traucējumiem, hipokoagulāciju vai smagu anēmiju.

##### **- Citi riski**

Tādi paši kā citu ķirurģisku iejaukšanos gadījumā.

## **Piesardzība lietošanā**

### **1-Visos gadījumos**

Ja ir aizdomas par akūtu virsnieru mazspēju, ieteicama deksametazona lietošana. 1 mg deksametazona antagonistiski iedarbojas uz 400 mg mifepristona.

Tā kā mifepristonam piemīt antiglikokortikoīdu aktivitāte, ilgstošas kortikosteroīdu terapijas efektivitāte, arī inhalējamo kortikosteroīdu efektivitāte astmas slimniekiem, var pazemināties pirmo 3 līdz 4 dienu laikā pēc Mifegyne lietošanas. Terapija ir jāpielāgo.

Rēzus alloimūnizācija

Medikamentozas grūtniecības pārtraukšanas nolūkā nepieciešams noteikt Rēzus faktoru, lai tādējādi izvairītos no alloimūnizācijas, kā arī veikt citus vispārpieņemtus pasākumus, kas nepieciešami jebkurā grūtniecības pārtraukšanas gadījumā.

Kontracepcijas līdzekļu lietošanas uzsākšana pēc medikamentozas grūtniecības pārtraukšanas

Klīniskos pētījumos novēroti gadījumi, kad jauna grūtniecība iestājas laikā starp embrija izstumšanu un menstruāciju atsākšanos. Tādēļ, kad medicīniski apstiprināts, ka medikamentozā grūtniecības pārtraukšanas procedūra bijusi veiksmīga un grūtniecība ir pārtraukta, ir ieteicams nekavējoties uzsākt kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Citi

Ir jāievēro arī ar prostaglandīna analogiem saistītie piesardzības pasākumi.

**2-Intrauterīnas grūtniecības medikamentozā pārtraukšana**

Ir ziņojumi par reti, bet nopietniem kardiovaskulāriem traucējumiem (miokarda infarktu un/vai koronāro artēriju spazmām, kā arī smagu hipotensiju) pēc intravaginālas un intramuskulāras lielu prostaglandīna analogu devu ievadīšanas. Perorālā misoprostola lietošana arī varētu būt par potenciālo riska faktoru akūtiem kardiovaskulāriem notikumiem. Šī iemesla dēļ sievietes, uz kurām ir attiecināmi kardiovaskulāras slimības riska faktori (t. i., vecākas par 35 gadiem un hroniskas smēķētājas, ar hiperlipidēmiju, cukura diabētu) vai kurām diagnosticēta kardiovaskulāra slimība, jāārstē uzmanīgi.

**3-Secīga Mifegyne un prostaglandīnu lietošana visu indikāciju gadījumā**

Atbilstošajos gadījumos ir jāievēro ar lietoto prostaglandīnu saistītie piesardzības pasākumi.

**Prostaglandīnu lietošanas metode**

Lietošanas laikā un trīs stundas pēc tas, pacienti jāuzrauga ārstniecības iestādē, lai nepalaistu garām iespējamo prostaglandīnu akūto efektu. Ārstēšanas centram ir jābūt aprīkotam ar atbilstošām medicīnas iekārtām.

Atstājot ārstniecības centru, visas sievietes jāapgādā ar nepieciešamajām zālēm un rūpīgi konsultāciju par iespējamām pazīmēm un simptomiem, un viņiem ir jābūt iespējai saņemt tūlītēju palīdzību no ārstniecības iestādes vai nu pa telefonu vai personīgi.

**4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi****Farmakodinamiskā mijiedarbība**

Teorētiski metodes efektivitāte var pazemināties nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), arī aspirīna (acetilsalicilskābes), antiprostaglandīnu īpašību dēļ. Daži pierādījumi liecina, ka NPL lietošana vienā dienā ar prostaglandīniem negatīvi neietekmē mifepristona vai prostaglandīnu ietekmi uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontrakcijām, un nemazina grūtniecības medikamentozās pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.

**Farmakokinētiskā mijiedarbība**Citu zāļu ietekme uz mifepristonu

Mifepristona lietošana vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoru itrakonazolu palielināja mifepristona AUC 2,6 reizes un tā metabolītu 22-hidroksi mifepristona un N-demetil mifepristona iedarbību attiecīgi 5,1 reizes un 1,5 reizes. Cmax palielinājās mifepristonam 1,5 reizes un 22-hidroksi mifepristonam 1,8 reizes, un N-demetil mifepristonam samazinājās līdz 0,7 reizes. Pastiprināta iedarbība ir sagaidāma, ja

mifepristonu lieto vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (C<sub>max</sub> palielinās 1,5 reizes). Tomēr tas visticamāk nav klīniski nozīmīgi. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja mifepristonu vienlaicīgi lieto ar CYP3A4 inhibitoru (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, eritromicīnu vai greipfrūtu sulu).

Mifepristona vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inducētāju rifampicīnu uzrādīja mifepristona AUC samazināšanos 6,3 reizes un tā metabolītu 22-hidroksi mifepristona un N-demetil mifepristona attiecīgi 20 reizes un 5,9 reizes. Tāpēc sagaidāma samazināta efektivitāte, ja mifepristonu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 inducētāju (piemēram, rifampicīnu, deksametazonu, asinszāles preparātiem un dažiem pretkrampju līdzekļiem, tādiem kā fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns).

Tāpēc gadījumā, ja jāveic intrauterīnas grūtniecības medikamentoza pārtraukšana pacientei, kuru ārstē ar spēcīgo vai vidēji spēcīgo CYP3A4 inducētāju, ieteicams lietot iekšķīgi 600 mg vienreizēju devu (t.i., trīs 200 mg tabletes) ar sekojošu prostaglandīna analoga (400 µg misoprostola iekšķīgi vai 1 mg gemeprosta vagināli) lietošanu pēc 36–48 stundām.

#### Mifepristona ietekme uz citām zālēm

*In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka mifepristons ir CYP3A4 inhibitors. Mifepristona vienlaicīga lietošana var izraisīt koncentrācijas paaugstināšanos serumā zālēm, kuras metabolizē CYP3A4. Tā kā mifepristona eliminācija no organisma notiek ļoti lēni, šādu mijiedarbību var novērot ilgāku laiku pēc tā lietošanas. Tādēļ mifepristonu jālieto uzmanīgi kopā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskais indekss, tostarp ar dažiem vispārējās anestēzijas līdzekļiem.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu „Preklīniskie dati par drošumu”) mifepristona abortu izraisošais efekts neļauj pienācīgi novērtēt tā aktīvās vielas teratogēno iedarbību.

Lietojot mazākas mifepristona devas nekā tās, kas izraisa abortu, tika konstatēti atsevišķi iedzimtu defektu gadījumi trušiem, bet ne žurkām, pelēm un pētiķiem.

Klīniskajā praksē retos gadījumos tika ziņots par apakšējo ekstremitāšu anomālijām (trūka locekļu, kropla pēda), lietojot tikai mifepristonu, vai saistībā ar prostaglandīniem. Tas varētu būt viens no iespējamajiem mehānismiem, kas izraisa amnija saites sindromu. Tomēr dati ir pārāk ierobežoti, lai noteiktu, vai molekula ir cilvēka teratogēns.

Tāpēc:

- sievietes ir jāinformē, ka kontroles apmeklējums ir obligāts, jo pastāv risks, ka grūtniecības medikamentozā pārtraukšanas metode var būt neefektīva, un ir risks auglim (skatīt 4.4. apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- ja kontroles apmeklējuma laikā tiek konstatēta metodes neefektivitāte (turpinās dzīvotspējīga grūtniecība) un paciente joprojām vēlas pārtraukt grūtniecību, grūtniecības pārtraukšana ir jāpabeidz, veicot otru grūtniecības pārtraukšanas procedūru ar citu metodi; ja paciente vēlas saglabāt grūtniecību, specializētā centrā ir jāveic rūpīga grūtniecības novērošana ultrasonoskopiski, īpašu uzmanību pievēršot ekstremitātēm.

##### Barošana ar krūti

Mifepristons nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Tādēļ ir jāizvairās no mifepristona lietošanas, barojot ar krūti.

##### Fertilitāte

Mifepristons neietekmē fertilitāti. Ir iespējams, ka sievietei iestājas grūtniecība uzreiz pēc grūtniecības pārtraukšanas pabeigšanas. Tādēļ ir svarīgi informēt pacientes, ka kontracepcijas līdzekļu lietošana ir jāuzsāk nekavējoties pēc grūtniecības pārtraukšanas apstiprināšanas.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav zināmu datu, kas liecina par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Varētu rasties reibonis kā grūtniecības pārtraukšanas blakusparādība. Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir jāņem vērā šīs iespējamās blakusparādības rašanās iespēja.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar to novērošanas biežumu šādi:

ļoti bieži: ( $\geq 1/10$ )

bieži: ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

retāk: ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )

reti: ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )

ļoti reti: ( $< 1/10\ 000$ )

nav zināmi: (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

#### **Infekcijas un infestācijas**

*Bieži:*

- pēcaborta infekcija. Aizdomas par infekciju vai apstiprināta infekcija (endometrīts, iegurņa orgānu iekaisuma slimība) ziņots mazāk nekā 5% sieviešu.

*Ļoti reti:*

- ļoti retos gadījumos ziņots par nopietniem vai letāliem toksiskiem un septiska šoka gadījumiem (izraisa *Clostridium sordellii endometritis* vai *Escherichia coli*), kuri izpaužas ar drudzi vai bez tā, kā arī citiem izteiktiem infekcijas simptomiem pēc medikamentoza aborta, lietojot 200 mg mifepristona, ar sekojošu neregistrētu iekšķīgi lietojamā misoprostola tablešu lietošanu vagināli vai bukāli. Klīnicistiem ir jāapzinās, ka pastāv šāda potenciāli letāla komplikācija (skatīt 4.4. apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Nervu sistēmas traucējumi**

*Reti:*

- galvassāpes

#### **Asinsvadu sistēmas traucējumi**

*Retāk:*

- hipotensija (0,25%)

#### **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

*Ļoti bieži:*

- slikta dūša, vemšana, caureja (par šīm nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar prostaglandīnu lietošanu, ir ziņots bieži).

*Bieži:*

- viegli vai mēreni krampji.

#### **Ādas un zemādas audu bojājumi**

*Retāk:*

- paaugstināta jutība: retāk ādas izsitumi (0,2%).

*Reti:*

- ziņots arī par atsevišķiem nātrenes, eritrodermijas, mezglainās eritēmas, epidermas toksiskās nekrolīzes gadījumiem.

*Ļoti reti:*

- angioedēma.

*Nav zināmi:*

- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze.

#### **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības**

*Ļoti bieži:*



- ļoti bieži dzemdes kontrakcijas vai krampji (no 10 līdz 45%) dažu stundu laikā pēc prostaglandīnu lietošanas.

*Bieži:*

- spēcīga asiņošana rodas aptuveni 5% gadījumu, un līdz 1,4% gadījumu asiņošanas apturēšanai nepieciešama hemostatiska kiretāža.

*Reti:*

- pēc prostaglandīnu lietošanas retos gadījumos ziņots par dzemdes plīsumu grūtniecības pārtraukšanas laikā otrajā trimestrī vai dzemdību izraisīšanas laikā intrauterīnas augļa nāves gadījumā trešajā trimestrī; ziņots galvenokārt par atkārtoti dzemdējušām sievietēm un sievietēm, kurām ir rēta pēc ķeizargrieziena.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Reti:*

- savārgums, vazovagāli simptomi (karstuma viļņi, reibonis, drebuļi), drudzis.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9 Pārdozēšana**

Nav bijuši ziņojumi par pārdozēšanu.

Nejaušas lielas devas lietošanas gadījumā var izpausties virsnieru mazspējas pazīmes. Ja ir akūtas intoksikācijas pazīmes, var būt nepieciešama specializēta ārstēšana, ietverot deksametazona lietošanu.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: CITI DZIMUMHORMONI UN REPRODUKTĪVĀS FUNKCIJAS/ANTIPROGESTOĢĒNA MODULATORI, ATĶ kods : GO3 X B01.

Mifepristons ir sintētisks steroīds ar antiprogestagēnu iedarbību, kas konkurē ar progesteronu par saistīšanos ar progesterona receptoriem.

Lietojot perorāli devās no 3 līdz 10 mg/kg, dažādām dzīvnieku sugām (žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) tas nomāc endogēnā un eksogēnā progesterona darbību. Šī darbība grauzējiem izpaužas kā grūtniecības pārtraukšana.

Sievietēm mifepristons 1 mg/kg vai lielākās devās ir progesterona antagonists iedarbībai uz endometriju un miometriju. Grūtniecības laikā tas paaugstina miometrija jutību pret prostaglandīnu kontrakcijas izraisīto iedarbību. Pirmā trimestra laikā mifepristona lietošana ļauj paplašināt un atvērt dzemdes kaklu. Lai gan klīniskie dati liecina, ka mifepristons atvieglo dzemdes kakla dilatāciju, nav pieejami dati, kas norādītu, ka tā rezultātā samazinās dzemdes kakla dilatācijas procedūru agrīno vai vēlīno komplikāciju biežums.

Agrīnas grūtniecības pārtraukšanas gadījumā prostaglandīna analogu lietošana secīgā kombinācijā ar mifepristonu biežāk, līdz pat 95% gadījumu, rada veiksmīgu rezultātu un paātrina augļa olas izstumšanu.

Klīnisko pētījumu dati nedaudz atšķiras atkarībā no lietotā prostaglandīna un tā lietošanas laika.

Veiksmīgs rezultāts ir aptuveni 95% gadījumu, lietojot 600 mg mifepristona kombinācijā ar 400 µg misoprostola perorāli līdz amenorejas 49. dienai, bet ar vagināli ievadītu gemeprostu rezultāts ir 98% līdz 49. amenorejas dienai un 95%, ja to ievada līdz 63. amenorejas dienai.

Neveiksmju biežums atšķiras atkarībā no klīniskā pētījuma un lietotā prostaglandīna veida. Neveiksmīgi ir no 1,3 līdz 7,5% gadījumu, kad pēc Mifegyne lietošanas secīgi lietots prostaglandīna analogs, no kuriem:

- 0 līdz 1,5% gadījumu turpinās grūtniecība,
- no 1,3 līdz 4,6% gadījumu notiek daļējs aborts ar nepilnīgu augļa olas izstumšanu,
- 0 līdz 1,4% jāveic hemostatiska kiretāža.

Salīdzinošos pētījumos, lietojot mifepristonu devā 200 mg un 600 mg kombinācijā ar 400 µg misoprostola perorāli pie grūtniecības līdz 49 amenorejas dienām, noskaidrojās, ka nevar izslēgt nedaudz augstāku grūtniecības turpināšanās risku, lietojot devu 200 mg.

Salīdzinošos pētījumos, lietojot mifepristonu devā 200 mg un 600 mg kopā ar 1 mg gemeprosta vagināli pie grūtniecības līdz 63 amenorejas dienām, noskaidrojās, ka 200 mg mifepristona var būt tikpat efektīvs kā 600 mg mifepristona.

\* Pilnībā notikušu abortu biežums, lietojot devas 200 mg un 600 mg, bija attiecīgi 93,8% un 94,3% sievietēm ar < 57 amenorejas dienām (n=777, PVO 1993) un attiecīgi 92,4% un 91,7% sievietēm ar 57 līdz 63 amenorejas dienām (n=896, PVO 2001).

\* Grūtniecības turpināšanās biežums, lietojot devas 200 mg un 600 mg, bija attiecīgi 0,5% un 0,3% sievietēm ar < 57 amenorejas dienām un attiecīgi 1,3% un 1,6% sievietēm ar 57 līdz 63 amenorejas dienām.

Mifepristona kombinēta lietošana ar citiem prostaglandīnu analogiem, nevis misoprostolu un gemeprostu, nav pētīta.

Grūtniecības pārtraukšanai medicīnisku indikāciju dēļ *pēc pirmā grūtniecības trimestra* mifepristona lietošana 600 mg devā no 36 līdz 48 stundām pirms pirmās prostaglandīna devas ievadīšanas saīsina aborta izraisīšanas laiku un pazemina prostaglandīna devas, kas nepieciešamas augļa olas izstumšanai.

Lietots dzemdību izraisīšanai intrauterīni miruša augļa gadījumā, mifepristons viens pats izraisa augļa izstumšanu aptuveni 60% gadījumu 72 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Šajā gadījumā prostaglandīna vai oksitocīna lietošana var nebūt nepieciešama.

Mifepristons saistās pie glikokortikoīdu receptoriem. Dzīvniekiem devās no 10 līdz 25 mg/kg tas nomāc deksametazona iedarbību. Cilvēkiem antiglikokortikoīdā iedarbība izpaužas pie devas, kas ir 4,5 mg/kg vai lielāka, ar kompensējošu AKTH un kortizola koncentrācijas paaugstināšanos. Glikokortikoīdu bioloģiskā aktivitāte (GBA) var būt nomākta vairākas dienas pēc vienas 200 mg mifepristona devas ievadīšanas grūtniecības pārtraukšanas nolūkā. Šīs parādības klīniskā ietekme nav skaidra, bet jutīgām sievietēm biežāk var novērot slikto dūšu un vemšanu.

Mifepristonam ir vāja antiandrogēna iedarbība, kas izpaužas vienīgi dzīvniekiem pēc ilgstošas ļoti lielu devu lietošanas.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### **Uzsūkšanās**

Pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas 600 mg devas mifepristons tiek ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija 1,98 mg/l tiek sasniegta pēc 1,30 stundām (vidējais 10 cilvēku rādītājs).

Pēc iekšķīgas mazu (20 mg) mifepristona devu lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 69%.

Izkliede

Plazmā 98% mifepristona saistās ar plazmas proteīniem albumīnu un galvenokārt ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG), sasaiste ar tiem ir piesātināta. Šīs specifiskās saistības dēļ mifepristona izklijes tilpums un plazmas klīrenss ir apgriezti proporcionāls AAG koncentrācijai plazmā.

Biotransformācija

17-propinila ķēdes N-demetilēšana un terminālā hidroksilēšana ir aknu oksidatīvā metabolisma galvenie metabolisma ceļi.

Eliminācija

Atbilde uz devu nav lineāra. Pēc izklijes fāzes eliminācija sākotnēji ir lēna, 12 līdz 72 stundu laikā koncentrācija samazinās uz pusi, bet pēc tam eliminācija kļūst ātrāka, ar eliminācijas pusperiodu 18 stundas. Ar receptoru radioaktīvās marķēšanas metodi noteikts, ka terminālais eliminācijas pusperiods ir līdz 90 stundām, ieskaitot visus mifepristona metabolītus, kas spēj saistīties pie progesterona receptoriem.

Mifepristons galvenokārt tiek izvadīts ar fecēm. Lietojot 600 mg marķētu devu, 10% kopējās radioaktivitātes tiek eliminēti ar urīnu, bet 90% – ar fecēm.

Īpašības konkrētās pētāmo personu vai pacientu grupāsAknu darbības traucējumi

Tika veikts pētījums 8 sievietēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar 8 sievietēm ar normālu aknu darbību, kuras ārstēja ar mifepristona 200 mg iekšķīgo vienreizēju devu, lai novērtētu mifepristona un tā metabolītu (N-demetilēts metabolīts, hidroksilēts metabolīts un di-demetilēts metabolīts) farmakokinētiku. Mifepristona un tā metabolītu kopējais C<sub>max</sub> samazinājās uz pusi pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar dalībniecēm ar normālu aknu darbību. Līdzīgi, kopējais AUC<sub>∞</sub> samazinājās par 43% un 50% mifepristonam un N-demetilētam metabolītam pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar dalībniecēm ar normālu aknu darbību. Šo iedarbības samazināšanos varētu izraisīt pavājināta uzsūkšanās un/vai saistīšanās ar proteīniem. Taču tas, visticamāk, nav klīniski nozīmīgi, jo mifepristona un tā metabolītu nesaistīto frakciju (0,2-6%) novērtēšanu nevarēja veikt pietiekami precīzi, lai varētu izšķirt jebkādas būtiskas atšķirības starp abām grupām. Ņemot vērā iepriekš minēto, klīniskās sekas, lietojot mifepristona 200 mg pacientei ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, nav zināmas.

**5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Līdz 6 mēnešus ilgos toksikoloģiskos pētījumos ar žurkām un pērtiķiem mifepristons izraisīja iedarbību, kas saistīta ar tā antihormonālo aktivitāti (antiprogesterona, antiglikokortikoīdu un antiandrogēna iedarbība). Reproductīvās toksicitātes pētījumos mifepristons iedarbojas kā spēcīgs aborta veicinātājs. Netika konstatēta teratogēna ietekme žurku un peļu izdzīvojušajiem augļiem, kuri tika pakļauti mifepristona iedarbībai. Tomēr izdzīvojušajiem trušu augļiem, kuri tika pakļauti mifepristona iedarbībai, tika novērotas augļa anomālijas (galvaskausa velves, galvas un muguras smadzeņu attīstības traucējumi). Iedarbība bija atkarīga no devas. Pērtiķiem augļa izdzīvošanas gadījumu skaits pēc mifepristona abortu veicinošās iedarbības bija nepietiekams, lai varētu izdarīt secinājumus. Teratogēnās iedarbības pierādījumi pēcimplantācijas laikā netika konstatēti žurku un pērtiķu embrijiem, kuri *in vitro* tika pakļauti mifepristona iedarbībai.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA****6.1 Palīgvielu saraksts**

Koloidālais silīcija dioksīds, bezūdens (E551)  
Kukurūzas ciete  
Povidons (E1201)  
Magnija stearāts (E572)  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

4 gadi

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH/Alumīnija perforēts dozējamu vienību blisteris, kas satur 1, 3 x 1, 15 x 1 vai 30 x 1 tabletes, ievietots kartona kastītē.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

EXELGYN  
216 boulevard Saint-Germain  
75007 Paris  
Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

02-0229

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 5. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 15. maijā

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2022