

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mifegyne, 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 200 mg mifepristooni.

INN. *Mifepristonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Õrnkollased silindrilise kujuga kaksikkumerad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

Raseduse katkestamiseks võib Mifegyne't ja prostaglandiine määrata ja manustada vaid vastavalt riigis kehtivatele seadustele ja juhenditele.

4.1 Näidustused

- **Areneva emakasisese raseduse medikamentoosne katkestamine.**
Järjestikuseks kasutamiseks prostaglandiini analoogidega kuni amenorröa 63. päevani.
- **Emakakaela pehmemdamine ja laiendamine enne raseduse kirurgilist katkestamist raseduse esimese trimestri jooksul.**
- **Ettevalmistamine prostaglandiini analoogide toimeks raseduse katkestamisel meditsiinilistel näidustustel (*pärast raseduse esimest trimestrit*).**
- **Sünnituse esilekutsumine loote üsasisese surma korral.**
Patsientidel, kellel ei ole võimalik kasutada prostaglandiine või oksütotsiini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

1. Areneva emakasisese raseduse medikamentoosne katkestamine

Manustamisviis on järgmine:

- Amenorröa kuni 49. päevani:
600 mg mifepristooni (st kolm 200 mg tabletti) manustatakse ühekordse suukaudse annusena. Seejärel manustatakse 36 kuni 48 tundi hiljem prostaglandiini analoogi; 400 mikrogrammi misoprostooli suu kaudu või 1 mg gemeprostri tuppe.
Alternatiivse võimalusena võib 200 mg mifepristooni kasutada ka ühekordse suukaudse annusena, millele 36 kuni 48 tundi hiljem järgneb prostaglandiini analoogi gemeprostri 1 mg annuse manustamine tuppe (vt lõik 5.1).

- Amenorröa 50. kuni 63. päeval:

600 mg mifepristooni (st kolm 200 mg tabletti) võetakse sisse ühekordse suukaudse annusena, millele 36 kuni 48 tundi hiljem järgneb prostaglandiini analoogi gemeprosti 1 mg annuse manustamine tuppe. Alternatiivse võimalusena võib 200 mg mifepristooni kasutada ka ühekordse suukaudse annusena, millele 36 kuni 48 tundi hiljem järgneb prostaglandiini analoogi gemeprosti 1 mg annuse manustamine tuppe (vt lõik 5.1).

2. Emakakaela pehmemdamine ja laiendamine enne raseduse kirurgilist katkestamist raseduse esimese trimestri jooksul

200 mg mifepristooni (üks tablett), mille järel 36...48 tunni möödumisel (kuid mitte hiljem) katkestatakse rasedus kirurgiliselt.

3. Ettevalmistamine prostaglandiini analoogide toimeks raseduse katkestamisel meditsiinilistel näidustustel

600 mg mifepristooni (st kolm 200 mg tabletti) võetakse sisse ühekordse suukaudse annusena 36 kuni 48 tundi enne kavandatud prostaglandiini manustamist, mida korratakse nii sageli kui vaja.

4. Sünnituse esilekutsumine loote üsisisese surma korral

600 mg mifepristooni (st kolm 200 mg tabletti) ühekordse ööpäevase suukaudse annusena kahel järjestikusel päeval.

Kui sünnitus ei ole alanud 72 tunni jooksul pärast mifepristooni esmast manustamist, tuleb sünnitus esile kutsuda tavapäraste meetoditega.

4.3 Vastunäidustused

Seda ravimit EI TOHI MITTE KUNAGI määrata järgmistes olukordades:

KÕIKIDEL NÄIDUSTUSTEL

- krooniline neerupealiste puudulikkus,
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes,
- ravile mittealluv raske astma,
- pärilik porfüüria.

Näidustus: areneva raseduse medikamentoosne katkestamine

- rasedus ei ole ultraheliuuringu või bioloogiliste testidega kinnitatud,
- raseduse kestus on pikem kui amenorröa 63. päev,
- emakavälise raseduse kahtlus,
- vastunäidustus valitud prostaglandiini analoogi kasutamiseks.

Näidustus: emakakaela pehmemdamine ja laiendamine enne raseduse kirurgilist katkestamist

- rasedus ei ole ultraheliuuringu või bioloogiliste testidega kinnitatud,
- raseduse kestus on 84 amenorröa päeva ja üle selle,
- emakavälise raseduse kahtlus.

Näidustus: ettevalmistamine prostaglandiini analoogide toimeks raseduse katkestamisel meditsiinilistel näidustustel (pärast raseduse esimest trimestrit)

- vastunäidustused valitud prostaglandiini analoogi kasutamiseks.

Sünnituse esilekutsumine loote üsisisese surma korral

Kui on vajalik kasutada prostaglandiinide kombinatsiooni, tutvuge valitud prostaglandiini analoogi vastunäidustustega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Spetsiifiliste uuringute puudumise tõttu ei ole Mifegyne't soovitatav kasutada patsientidel, kellel esineb:

- **neerupuudulikkus**
- **maksapuudulikkus**
- **alatoitumus**

1. Areneva emakasisese raseduse medikamentoosne katkestamine

See meetod eeldab naise aktiivset osalemist. Naist tuleb eelnevalt teavitada meetodi kasutamise tingimustest:

- vajadus kombineerida ravi prostaglandiiniga, mida manustatakse teisel visiidil,
- järelvisiidi (3. visiidi) vajadus 14 kuni 21 päeva jooksul pärast Mifegyne võtmist, et kontrollida emaka täielikku tühjenemist,
- meetodi võimalik ebaõnnestumine, mille tõttu on vajalik raseduse katkestamine teise meetodiga.

Kui rasestumine on toimunud emakasisese spiraali olemasolul, tuleb vahend enne Mifegyne manustamist eemaldada.

Ekspulsioon võib toimuda enne prostaglandiini manustamist (ligikaudu 3% juhtudest). See ei välista vajadust kontrollvisiidi järele, et kontrollida täielikku ekspulsiooni ja emaka tühjenemist.

Meetodi kasutamisega seotud riskid

- Ebaõnnestumine

Võimaliku ebaõnnestumise riski tõttu, mis esineb 1,3 kuni 7,5% juhtudest on kontrollvisiit kohustuslik, et kontrollida, kas raseduse väljutamine oli täielik.

Mittetäieliku ekspulsiooni harvadel juhtudel võib olla vajalik kirurgiline korrigeerimine.

Meetodi efektiivsus langeb koos pariteediga (sünnituste arv) ja seega ka naise vanuse suurenedes.

- Veritsus

Patsienti peab informeerima, et esineda võib pikaajaline veritsus tupest (keskmiselt ligikaudu 12 päeva või kauem pärast Mifegyne võtmist), mis võib olla tugev. Veritsus esineb peaaegu kõikidel juhtudel, kuid see ei ole mingil moel täieliku ekspulsiooni tõenduseks.

Patsienti tuleb informeerida, et ta ei sõidaks ravimit määravast keskusest väga kaugemale kuni raseduse täieliku eemaldumise dokumenteerimiseni. Talle antakse täpsed juhised selle kohta, kelle poole ta peab pöörduma ja kuhu minema, kui tekivad mingid probleemid, eelkõige väga tugeva tupeverejooksu korral.

Järelvisiit peab toimuma 14 kuni 21 päeva jooksul pärast Mifegyne manustamist, et sobivate vahenditega (kliiniline läbivaatus, ultraheliuuring ja beeta-HCG määramine) veenduda täielikus ekspulsioonis ja tupeveritsuse peatumises. Kui kontrollvisiidi järel püsib veritsus (isegi kerge), tuleb selle möödumist kontrollida paari päeva järel. Kui kahtlustatakse raseduse kestmajäämist, võib selle eluvõimelisuse hindamiseks olla vajalik täiendava ultraheliuuringu tegemine.

Tupeveritsuse püsimine sellel hetkel võib viidata mittetäielikule abordile või märkamata jäänud emakavälisele rasedusele ning tuleb kaaluda sobiva ravi rakendamist.

Kui pärast kontrollvisiiti on diagnoositud raseduse jätkumine, pakutakse naisele raseduse katkestamist mõne teise meetodiga.

Kuna hemostaatilist küretaaži vajav raske verejooks esineb 0 kuni 1,4% raseduse medikamentoosse katkestamise juhtudest, tuleb erilist ettevaatust rakendada patsientide puhul, kellel on hemostaasihäired koos hüpoagulatsiooniga või aneemia. Medikamentoosse või kirurgilise meetodi kasutamise otsus tuleb teha konsulteerides spetsialistidega ning vastavalt hemostaasihäire tüübile ja aneemia sügavusele.

- Infektsioon

Väga harva on teatatud surmaga lõppenud või tõsisest toksilisest šokist, mis on põhjustatud patogeenidest nagu *Clostridium sordellii* (endometriit), *Escherichia coli*, palavikuga või ilma palavikuta või muude selgete infektsiooni sümptomiteta, tekkinud pärast meditsiinilise abordi tegemise eesmärgil manustatud 200 mg mifepristooni ning sellele järgnenud suukaudseks kasutamiseks mõeldud misoprostooli tablettide kasutamist registreerimata manustamisviisil tupesiseselt. Arstid peavad olema teadlikud sellest potentsiaalselt surmaga lõppevast tüsistusest.

2. Emakakaela pehmendamine ja laiendamine enne raseduse kirurgilist katkestamist

Täieliku ravitoime saamiseks peab Mifegyne kasutamisele järgnema 36 kuni 48 tunni pärast, kuid mitte hiljem, kirurgiline raseduse katkestamine.

Meetodi kasutamisega seotud riskid

- Veritsus

Naist informeeritakse sellest, et pärast Mifegyne sissevõtmist esineb risk tupeveritsuseks, mis võib olla tugev. Teda peab teavitama raseduse katkemise ohust enne kirurgilist sekkumist (ehkki see on minimaalne): teda informeeritakse sellest, kuhu pöörduda ekspulsiooni täielikkuse kontrollimiseks või erakorralise olukorra tekkimisel.

Kuna ligikaudu 1% patsientidest tekib küretaaži vajav tugev veritsus, tuleb erilist ettevaatust rakendada patsientidel, kellel on hemostaasihäired, hüpoagulatsioon või raske aneemia.

- Teised riskid

Kirurgilise protseduuri riskid.

3. Kõikidel juhtudel

Mifegyne kasutamine eeldab reesusgrupi määramist ja vajadusel ka reesusalloimmunisatsiooni ennetamist, samuti teiste üldiste meetmete rakendamist, mida raseduse katkestamise ajal tavaliselt kasutatakse.

Kliinilistes uuringutes täheldati embrüo ekspulsiooni ja menstruatsioonide taastekke vahelisel perioodil uusi rasestumisi.

Järgneva raseduse võimaliku kokkupuute vältimiseks mifepristooniga on soovitatav hoiduda rasestumisest järgmise menstruaaltsükli jooksul. Seetõttu peab võimalikult koheselt pärast mifepristooni manustamist hakkama kasutama usaldusväärseid rasestumist vältivaid ettevaatusabinõusid.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

1. Kõikidel juhtudel

Ägeda neerupealise puudulikkuse kahtlusel on soovitatav manustada deksametasooni. 1 mg deksametasoonil on antagonistlik toime 400 mg mifepristooni suhtes.

Mifepristooni antiglükokortikoidse toime tõttu võib pikaajalise kortikosteroidravi efektiivsus, sealhulgas inhaleeritavate kortikosteroidide efektiivsus astmaga patsientidel, olla Mifegyne manustamisele järgneva 3 kuni 4 päeva jooksul langenud. Ravi tuleb sellest lähtuvalt kohandada. Meetodi efektiivsuse vähenemine saab teoreetiliselt tekkida mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, sealhulgas aspiriini (atsetüülsalitsüülhappe) antiprostaglandiinsete toimete tõttu. Piiratud tõendusmaterjal näitab, et mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine prostaglandiini manustamise päeval ei vähenda mifepristooni toimet ega prostaglandiini mõju emakakaela küpsemisele ega suurenda emaka kontraktiilsust ega vähenda raseduse medikamentoose katkestamise kliinilist efektiivsust.

2. Areneva emakasisese raseduse medikamentoose katkestamine

Prostaglandiini analoogide lihasesisese manustamise järel on harva kirjeldatud kardiovaskulaarsete tüsistuste teket, kuid need on olnud tõsised. Seetõttu peab kardiovaskulaarse haiguse riskiteguritega või diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega naiste ravimisel olema ettevaatlik.

Prostaglandiini manustamisviis

Sissevõtmise ajal ja kolm tundi pärast sissevõtmist peab patsienti ravikeskuses jälgima, et prostaglandiini manustamise võimalikud ägedad toimed ei jääks märkamata. Ravikeskuses peavad olema selleks sobilikud meditsiinilised vahendid.

Ravikeskusest lahkumisel peab kõik naised varustama vajalike sobivate ravimitega ning neid peab põhjalikult nõustama seoses nende poolt tõenäoliselt kogetavate nähtude ja sümptomitega ning neil peab olema kohese kontakti saamise võimalus ravikeskusega kas telefoni teel või ise kohale tulles.

3. Mifegyne – prostaglandiini järjestikune kasutamine, kõigil näidustustel

Vajadusel peab järgima prostaglandiini kasutamisega seotud ettevaatusabinõusid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Arvestades ravimi metaboliseerumist CYP3A4 ensüümi kaudu, on võimalik, et ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin ja greibimahl inhibeerivad mifepristooni metabolismi (suurendavad mifepristooni kontsentratsiooni seerumis). Lisaks võivad mifepristooni metabolismi indutseerida (vähendada mifepristooni kontsentratsiooni seerumis) rifampitsiin, deksametasoon, naistepuna ja teatud antikongulsandid (fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin).

Tuginedes *in vitro* teabele inhibeerimise kohta võib mifepristooni samaaegne manustamine koos teiste CYP3A4 substraadiks olevate ravimitega suurendada nende ravimite seerumikontsentratsiooni. Mifepristooni aeglase eliminatsiooni tõttu kehas võib neid koostoimeid esineda pikema aja jooksul pärast manustamist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui mifepristooni manustatakse koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline laius, sealhulgas mõned üldanesteesia ajal kasutatavad ravimid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Mifepristooni aborti esilekutsuv toime muudab võimatuks molekuli teratogeensete toimete õige hindamise loomadel (vt lõik 5.3).

Aborti mitte esilekutsuvates alalävistest annustes on üksikuid väärearendite juhte täheldatud küülikutel, kuid mitte rottidel ega hiirtel, kuid neid esineb nii vähe, et neid ei saa pidada oluliseks ega saa seostada mifepristooniga.

Kliinilises praktikas on harva teatatud alajäsemete väärearenditest (nende puudumine, komppöid) seoses mifepristooni kui ainsa ravimi või mifepristooni ja prostaglandiini kombinatsiooni manustamisega. Üks võimalikest mehhanismidest võib olla amniootilise liite sündroom. Siiski on andmeid liiga vähe selleks, et selgitada, kas mifepristoon on inimesele teratogeense toimega.

Sellest lähtuvalt:

- Naisi peab teavitama sellest, et kontrollvisiit on kohustuslik, sest on olemas risk raseduse medikamentoose katkestamise meetodi ebaõnnestumiseks ning ei ole teada riskid lootele (vt lõik 4.4).
- Kui kontrollvisiidil tuvastatakse meetodi ebaõnnestumine (elujõuline kestev rasedus) ja kui patsient soovib jätkuvalt rasedust katkestada, peab raseduse katkestamise lõpule viima teise meetodiga.
- Kui patsient soovib rasedust jätkata, on olemasolevad andmed liiga piiratud selleks, et õigustada mifepristooniga kokkupuutunud raseduse süstemaatilise katkestamise vajadust. Sellisel juhul rakendatakse raseduse hoolikat ultraheliga jälgimist, osutades erilist tähelepanu jäsemetele.

Imetamine

Mifepristoon on lipofiilne ühend, mis võib teoreetiliselt erituda inimese rinnapiima. Andmed selle kohta siiski puuduvad. Seetõttu tuleb imetamise ajal vältida mifepristooni kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Närvisüsteemi häired

Harv:

- Peavalu

Seedetrakti häired

Väga sage:

- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus (nendest prostaglandiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimetest on teatatud sageli).

Sage:

- Kerged või mõõdukad spasmid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt:

- Ülitundlikkus: aeg-ajalt nahalööbed (0,2%).

Harv:

- Teatatud on ka üksikutest urtikaaria, erütroderma, nodoosse erüteemi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest.

Väga harv:

- Angioödeem.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage:

- Abordijärgne infektsioon. Infektsiooni kahtlusest või kinnitatud infektsioonidest (endometriit, väikese vaagna põletik) on teatatud vähem kui 5% naistest.

Väga harv:

- Väga harva on teatatud surmaga lõppenud või tõsisest toksilisest šokist, mis on põhjustatud patogeenidest nagu *Clostridium sordellii* (endometriit), *Escherichia coli*, palavikuga või ilma palavikuta või muude selgete infektsiooni sümptomiteta, tekkinud pärast meditsiinilise aborti tegemise eesmärgil manustatud 200 mg mifepristooni ning sellele järgnenud suukaudseks kasutamiseks mõeldud misoprostooli tablettide kasutamist registreerimata manustamisviisil

tupesiseselt. Arstid peavad olema teadlikud sellest potentsiaalselt surmaga lõppevast tüsistusest (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt:

- Hüpotensioon (0,25%)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:

- Halb enesetunne, vagaalsed sümptomid (kuumahood, pearinglus, külmavärinad), palavik.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:

- Väga sageli prostaglandiini manustamisele järgnevatel tundidel emaka kokkutõmbed või spasmid (10 kuni 45%).

Sage:

- Tugev veritsus esineb ligikaudu 5% juhtudest, mis võib kuni 1,4% juhtudest vajada hemostaatilist küretaaži.

Harv:

- Teise trimestri raseduse katkestamise sissejuhatamisel või sünnituse esilekutsumisel loote üsasisese surma korral kolmandal trimestril on aeg-ajalt teatatud prostaglandiini võtmisele järgnevast emaka ruptuurist. Need juhud esinesid eelkõige varem sünnitanud naistel või naistel, kellel oli keisrilõike arm.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Juhusliku massiivse sissevõtmise korral võivad tekkida neerupealiste puudulikkuse nähud. Ägeda intoksikatsiooni tunnuste korral võib olla vajalik spetsialiseeritud ravi, sealhulgas deksametasooni manustamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid/antigestageenid
ATC-kood: G03XB01.

Mifepristoon on sünteetiline steroid, mille antiprogesteroonse toime põhjuseks on konkureerimine progesterooniga progesterooni retseptori tasemel.

Suukaudsetes annustes 3 kuni 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta inhibeerib mifepristoon erinevatel loomaliikidel (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) endogeense või eksogeense progesterooni toime. Närilistel ilmneb toime tiinuse katkestamises.

Naistel toimib mifepristoon annuses alates 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta antagonistlikult progesterooni toimetesse endomeetriumis ja müomeetriumis. Raseduse ajal sensitiseerib mifepristoon müomeetriumi prostaglandiinide kontraktsioone indutseeriva toime suhtes. Raseduse esimesel trimestril võimaldab eeltöötlus mifepristooniga emakakaela laiendada ja avada. Kuigi kliinilised andmed on näidanud, et mifepristoon kergendab emakakaela laiendamist, puuduvad andmed, mis näitaksid, et mifepristooni kasutamisel langeks laiendamisprotseduuri varaste või hiliste tüsistuste osakaal.

Raseduse varasel katkestamisel suurendab kombinatsioon, milles mifepristooni manustamise järel kasutatakse prostaglandiini analoogi, õnnestumise edukust ligikaudu 95 protsendini ja kiirendab embrüo väljutamist.

Sõltuvalt kasutatavast prostaglandiinist ja manustamisajast on kliinilistes uuringutes saadud tulemused vähesel määral varieeruvad.

Edukus on ligikaudu 95%, kui 600 mg mifepristooni kombineeritakse 400 mikrogrammi suukaudse misoprostooliga kuni amenorröa 49. päevani; koos tuppe manustatava gemeprostiga saavutatakse kuni amenorröa 49. päevani 98% õnnestumine ja kuni amenorröa 63. päevani 95% õnnestumine.

Vastavalt kliinilistele uuringutele ja kasutatava prostaglandiini tüübile on ebaõnnestumise osakaal erinev. Mifegyne't ja seejärel prostaglandiini analoogi saanutel oli ebaõnnestumise osakaal 1,3 kuni 7,5% juhtudest, millest:

- 0 kuni 1,5% olid kestvad rasedused
- 1,3 kuni 4,6% olid osalised abordid koos mittetäieliku emaka tühjenemisega
- 0 kuni 1,4% vajasisid hemostaatilist küretaaži.

Kasutamisel raseduste puhul kestusega kuni 49 amenorröa päeva, ei saa võrdlusuuringute tulemuste põhjal, milles võrreldi 200 mg kuni 600 mg mifepristooni ja 400 mikrogrammi suukaudselt manustatava misoprostooli kombinatsiooni, välistada vähesel määral suuremat raseduse jätkumise riski 200 mg annuse kasutamisel.

Kasutamisel raseduste puhul kestusega kuni 63 amenorröa päeva, leiti võrdlusuuringutes, milles võrreldi 200 mg kuni 600 mg mifepristooni ja 1 mg tupe kaudu manustatava gemeprosti kombinatsiooni, et 200 mg mifepristooni annus võib olla sama tõhus kui 600 mg mifepristooni annus:

- Täieliku aborti määrad 200 mg ja 600 mg annuse korral olid < 57 amenorröa päeva korral vastavalt 93,8% ja 94,3% (n = 777, WHO 1993) ning 57 kuni 63 amenorröa päeva korral vastavalt 92,4% ja 91,7% (n = 896, WHO 2001).
- Raseduse jätkumise määrad 200 mg ja 600 mg annuse korral olid < 57 amenorröa päeva korral vastavalt 0,5% ja 0,3% ning 57 kuni 63 amenorröa päeva korral vastavalt 1,3% ja 1,6%.

Mifepristooni kombinatsioone teiste prostaglandiini analoogidega peale misoprostooli ja gemeprosti ei ole uuritud.

Raseduse katkestamisel meditsiinilistel põhjustel *pärast esimest trimestrit* vähendab 600 mg annuse mifepristooni manustamine 36 kuni 48 tundi enne prostaglandiinide esimest manustamist aborti esilekutsumise ja tekke vahelist aega ning vähendab ühtlasi ka loote väljutamiseks vajalikke prostaglandiini annuseid.

Kui mifepristooni kasutatakse sünnitustegevuse esilekutsumiseks loote üsisisese surma puhul ainsa ravimina, tekib ligikaudu 60% juhtudest loote väljutamine esimesele manustamisele järgneva 72 tunni jooksul. Sellisel juhul ei ole prostaglandiini ega oksütotsiini manustamine vajalik.

Mifepristoon seondub glükokortikoidide retseptoriga. Loomadel pärsib mifepristoon deksametasooni toimet annuses 10 kuni 25 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Inimestel väljendub antiglükokortikoidne toime AKTH (adrenokortikotroopne hormoon) ja kortisooli kompensatoorse tõusuna annuste juures, mis on ekvivalentsed annusega 4,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta või sellest suuremad. Raseduse katkestamiseks manustatud ühekordne mifepristooni 200 mg annus võib mitmeks päevaks pärssida glükokortikoidide bioaktiivsuse. Selle toime kliiniline mõju ei ole teada, kuid tundlikel naistel võib sagedana oksendamise ja iiveldus.

Mifepristoonil on nõrk antiandrogeenne toime, mis ilmneb loomadel alles pärast suurte annuste pikaajalist kasutamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordse 600 mg annuse suukaudset manustamist imendub mifepristoon kiiresti. Maksimaalne kontsentratsioon 1,98 mg/l saavutatakse 1,30 tunni järel (10 uuritava keskmised).

Annusele reageerimine on mittelineaarne. Jaotusfaasi järel on eliminatsioon esialgu aeglane, kontsentratsioon langeb poole võrra ligikaudu 12 kuni 72 tunniga ning seejärel tekib kiirem eliminatsioon, mille tõttu eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18 tundi. Radioretseptoranalüüsi tehnikatega on leitud, et mifepristooni lõplik poolväärtusaeg on kuni 90 tundi, kui arvestada ka kõiki progesterooni retseptorile seondumise võimega mifepristooni metaboliite.

Väikeste mifepristooni annuste (20 mg suu kaudu või veenisisesi) manustamisel on absoluutne biosaadavus 69%.

Plasmas seondub mifepristoon 98% ulatuses plasmaproteiinidega: albumiiniga ja peamiselt alfa-1 happelise glükoproteiiniga (AAG), millele seondumine on küllastatav. Selle spetsiifilise seondumise tõttu on mifepristooni jaotusruumala ja plasmakliirens pöördelises seoses AAG plasmakontsentratsiooniga.

Maksa oksüdatiivse metabolismi peamised metaboolsed rajad on 17-propüüülhela N-demetüülimine ja terminaalne hüdroksüülimine.

Mifepristoon eritub peamiselt roojaga. Pärast 600 mg radioaktiivsete märgistega annuse manustamist elimineerus 10% kogukiirgusest uriiniga ja 90% roojaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja ahvidel teostatud kuni 6 kuud kestnud toksikoloogilistes uuringutes esinesid mifepristooni kasutamisel ravimi antihormonaalse (progesteroonivastase, antiglükokortikoidse ja antiandrokeense) toimega seotud efektid.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes toimib mifepristoon tugeva aborti esilekutsuva ainenä.

Mifepristooniga looteas kokkupuutunud ja mitteaborteerunud rottidel ja hiirtel mifepristooniga seotud teratogeenseid toimeid ei täheldatud. Lootea üleelanud mifepristoonile eksponeeritud küülikutel kirjeldati siiski üksikuid raskete väärengute juhte (neuraaltoru, pea- ja seljaaju).

Looteanomaaliade arv ei olnud statistiliselt oluline ning seost annusega ei täheldatud. Ahvidel oli mifepristooni aborti indutseeriva toime üleelanud loodete arv lõplike järelduste tegemiseks liiga väike.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Maisitärklis

Povidoon

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1, 3 x 1, 15 x 1 või 30 x 1 tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis (PVC/alumiinium).
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

EXELGYN
216 Boulevard Saint Germain
75007 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

413903

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6.06.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.06.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015