

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medabon pachet combinat de mifepristonă 200 mg comprimate și misoprostol 4 x 0,2 mg comprimate vaginale.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un pachet de Medabon conține un comprimat de mifepristonă și patru comprimate vaginale de misoprostol.

Fiecare comprimat de mifepristonă conține mifepriston 200 mg.

Fiecare comprimat vaginal de misoprostol conține misoprostol 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat vaginal.

Comprimat de mifepristonă: comprimat rotund, biconvex, de culoare galben deschis, marcat cu „S” pe o față și neted pe cealaltă față. Diametru: 11,0 mm

Comprimat vaginal de misoprostol: comprimat vaginal de formă rectangulară, de culoare albă sau aproape albă, marcat pe o față cu câte un pătrat de o parte și de alta liniei mediane și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: 11,6 x 6,3 mm

Comprimatul vaginal nu trebuie divizat.

4. DATE CLINICE

Medabon poate fi prescris și administrat doar în conformitate cu legile și regulamentele naționale din fiecare țară.

4.1 Indicații terapeutice

Medabon este indicat pentru întreruperea medicamentoasă unei sarcini intrauterine în evoluție, până în a 63-a zi de amenoree.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se administrează 200 mg de mifepristonă (un comprimat) într-o singură doză orală, urmată, 36 până la 48 de ore mai târziu, de administrarea a 800 micrograme de misoprostol (respectiv, 4 comprimate vaginale a 0,2 mg fiecare) pe cale vaginală într-o singură doză. Dacă pacienta prezintă vărsături la

scurt timp după administrarea mifepristonei, aceasta trebuie să informeze medicul.

Medabon a fost studiat doar la femei cu vârsta peste 18 ani.

Copii și adolescenți

Medicamentul nu este evaluat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Comprimatele vaginale de misoprostol pot fi administrate de către un cadru medical (se plasează câte două comprimate pe fiecare parte a colului uterin în fornixul vaginal) sau de către pacientă însăși. Pacienta trebuie instruită să se spele foarte bine pe mâini înainte de introducerea comprimatelor vaginale de misoprostol cât mai adânc în vagin și să rămână în decubit dorsal timp de cel puțin 30 de minute.

4.3 Contraindicații

Acest medicament NU TREBUIE NICIODATĂ prescris în următoarele situații:

- sarcină neconfirmată prin examen ginecologic, ecografie sau analize biologice
- sarcină după a 63-a zi de amenoree
- sarcină extrauterină confirmată sau suspectată
- alergie cunoscută la prostaglandine în antecedente
- astm bronșic sever necontrolat prin tratament
- porfirie ereditară
- insuficiență suprarenală cronică
- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În absența unor studii specifice, se recomandă precauție atunci când se are în vedere utilizarea Medabon la paciente cu:

- insuficiență renală
- insuficiență hepatică
- malnutriție.

Pacientelor cu proteze valvulare cardiace sau care au avut în antecedente un episod de endocardită infecțioasă trebuie să li se administreze antibioterapie profilactică adecvată.

Această metodă necesită participarea activă a pacientei, care trebuie informată asupra cerințelor metodei:

- necesitatea de a utiliza cele două medicamente pe rând, respectiv să utilizeze mai întâi mifepriston, urmat de misoprostol, administrat după 36-48 de ore
- necesitatea unei vizite de urmărire în decurs de 14-21 de zile de la administrarea mifepristonului, pentru a verifica dacă s-a finalizat avortul
- posibilitatea de eșec al metodei, ceea ce poate necesita întreruperea sarcinii printr-o metodă chirurgicală.

În cazul unei sarcini apărute în prezența unui dispozitiv intrauterin in situ, acest dispozitiv trebuie înlăturat înainte de administrarea mifepristonului.

Expulzarea produsului de concepție poate avea loc înainte de administrarea misoprostolului (în 1 până la 2% din cazuri). Acest fapt nu elimină necesitatea vizitei de urmărire pentru verificarea finalizării avortului.

Înainte de administrarea Medabon unei femei care a suferit mutilare genitală feminină (MGF), trebuie

efectuat un examen fizic de către un membru calificat și instruit al personalului medical, pentru a exclude eventualele obstacole anatomice din calea avortului medicamentos.

Deoarece este important să existe acces la asistență medicală adecvată în caz de urgență, procedura terapeutică trebuie efectuată doar în situațiile în care pacienta are acces la unități medicale care dispun de echipamente pentru efectuarea tratamentului chirurgical pentru avort incomplet sau pentru transfuzie de sânge sau resuscitare de urgență în perioada cuprinsă între prima vizită și data externării de către cadrul medical calificat care administrează tratamentul.

- Riscuri asociate metodei

- Eșecuri

Din cauza riscului non-neglijabil de eșec, care apare în 4,5 până la 7,8% din cazuri, vizita de urmărire este obligatorie, pentru a se verifica finalizarea avortului.

Pacienta trebuie informată că este posibil să fie necesar tratament chirurgical pentru realizarea unui avort complet.

- Hemoragie

Pacienta trebuie informată asupra apariției sângerărilor vaginale prelungite (în medie, de aproximativ 13 zile de la administrarea mifepristonului până la trei săptămâni la unele femei). În câteva cazuri, sângerările abundente pot necesita evacuarea chirurgicală a uterului. Hemoragia nu reprezintă în niciun fel dovada întreruperii sarcinii, întrucât aceasta se produce și în majoritatea cazurilor de eșec.

Pacienta trebuie informată că nu trebuie să călătorească la mare distanță de centrul care prescrie tratamentul, atât timp cât nu a fost confirmată expulzia completă. Pacienta trebuie să fie instruită precis cu privire la persoana pe care trebuie să o contacteze și instituția căreia trebuie să i se adreseze în cazul apariției oricăror probleme sau urgențe, în special în caz de sângerări vaginale foarte abundente.

O vizită de urmărire trebuie să aibă loc în decursul unei perioade de 14-21 de zile de la administrarea mifepristonului pentru a se verifica prin mijloace adecvate (examen clinic, ecografie sau măsurarea concentrațiilor plasmatice de beta-hCG) dacă s-a finalizat avortul și dacă sângerarea vaginală s-a oprit sau s-a redus semnificativ. În caz de sângerare persistentă (chiar și ușoară) după vizita de urmărire, dispariția acesteia trebuie verificată câteva săptămâni mai târziu. Dacă se suspectează continuarea sarcinii, este posibil să fie necesară efectuarea unei ecografii ulterioare pentru a evalua viabilitatea acesteia.

Persistența sângerărilor vaginale în această fază poate însemna un avort incomplet sau o sarcină extrauterină neobservată și trebuie avute în vedere investigații/tratamente corespunzătoare.

În cazul unei sarcini în evoluție diagnosticate la vizita de urmărire, pacientei trebuie să i se propună întreruperea sarcinii printr-o altă metodă.

Întrucât sângerarea abundentă care necesită chiuretaj hemostatic se produce în 0,2 până la 1,8% din cazuri în timpul metodei medicamentoase de întrerupere a sarcinii, trebuie să se acorde atenție specială pacientelor cu tulburări hemostatice cu hipocoagulabilitate sau cu anemie. Decizia de a utiliza metoda medicamentoasă sau metoda chirurgicală trebuie luată împreună cu consultanți specializați, în funcție de tipul de tulburare hemostatică și de nivelul anemiei.

- Infecție

Tractul genital este mai predispus la infecție ascendentă atunci când colul uterin este dilatat în urma avortului sau nașterii. Există puține date cu privire la incidența infecției pelvine clinic semnificative în urma avortului medicamentos, dar aceasta pare să fie rară și probabil se produce mai puțin frecvent

decât în urma avortului prin aspirație vacuum. Multe dintre simptomele infecției pelvine, cum este durerea, sunt adesea nespecifice și, prin urmare, stabilirea unui diagnostic precis este dificilă. În cazul femeilor care prezintă semne clinice, cum sunt durere pelvină, sensibilitate abdominală sau anxială, secreții vaginale și febră, trebuie să se suspecteze o infecție pelvină și să se administreze tratament adecvat.

S-au raportat cazuri foarte rare de șoc toxic fatal sau grav cauzat de agenți patogeni precum *Clostridium sordellii* care cauzează endometrită, *Escherichia coli*, cu simptomatologie clinică prin febră sau fără febră sau alte simptome evidente de infecție, în urma avortului medicamentos prin administrarea a 200 mg de mifepriston, urmată de administrarea vaginală neautorizată a comprimatelor de misoprostol pentru administrare orală. Nu se poate exclude faptul că această infecție se poate produce, de asemenea, cu misoprostol pentru administrare vaginală ca în Medabon. Clinicienii trebuie să țină cont de această complicație potențial fatală.

- Alte riscuri

Simptomele asociate sarcinii, cum sunt greața și vărsăturile, se pot intensifica după administrarea de mifepriston și într-o măsură și mai mare după administrarea de misoprostol și se vor ameliora și dispărea în timpul procesului de avort. Durerile și crampele în partea inferioară a abdomenului sunt cele mai frecvente simptome și sunt asociate administrării de misoprostol și procesului de avort. În cazul în care durerea persistă după expulzia produselor de concepție, trebuie să se investigheze originea acesteia. Diareea este cea mai frecventă reacție adversă proporțională cu doza, asociată utilizării de misoprostol și, în mod normal, nu necesită tratament. De asemenea, unele femei raportează frisoane, tremor și/sau creșterea temperaturii după administrarea de misoprostol.

În ceea ce privește determinarea factorului Rhesus și prevenirea aloimunizării în sistem Rh, în cazul avortului medicamentos se aplică aceleași măsuri generale ca în cadrul oricărei întreruperi de sarcină.

Orice infecții ale aparatului reproducător trebuie tratate înainte de administrarea schemei de tratament asociată avortului medicamentos.

În timpul studiilor clinice, s-au înregistrat sarcini între avort și reluarea menstruației. Pentru a evita potențiala expunere a unei sarcini ulterioare la mifepriston, se recomandă evitarea raporturilor sexuale neprotejate până la apariția primei menstruații după avort. Prin urmare, se impune inițierea unor metode contraceptive sigure cât mai curând după administrarea de misoprostol.

Precauții pentru utilizare

În caz de insuficiență suprarenală acută suspectată, se recomandă administrarea de dexametazonă. 1 mg de dexametazonă antagonizează o doză de 400 mg de mifepriston.

Din cauza activității antigluco corticoide a mifepristonului, eficacitatea tratamentului corticosteroid pe termen lung, incluzând corticosteroizi inhalatori administrați pacienților cu astm bronșic, poate scădea în cursul a 3 până la 4 zile în urma administrării de mifepriston. Tratamentul trebuie ajustat.

O scădere a eficacității metodei se poate produce, teoretic, din cauza proprietăților antiprostaglandinice ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând aspirina (acidul acetilsalicilic). Dovezi limitate sugerează că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării de misoprostol nu influențează negativ efectele mifepristonului sau misoprostolului și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicamentoase a sarcinii.

S-au raportat accidente cardiovasculare rare, dar grave în urma administrării intramusculare a analogului prostaglandinic. Din acest motiv, femeile cu factori de risc pentru boală cardiovasculară sau cu boală cardiovasculară confirmată trebuie tratate cu prudență.

Mod de administrare a misoprostolului

În timpul administrării și timp de trei ore după administrare, pacienta trebuie monitorizată în centrul de tratament, pentru a nu se omite posibilele efecte acute ale administrării de misoprostol.

La momentul externării din centrul de tratament, pacienta trebuie să primească medicamente adecvate, în funcție de necesități, și trebuie pe deplin instruită cu privire la semnele și simptomele probabile pe care le poate prezenta și să aibă acces direct la centrul de tratament prin telefon sau acces local.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile având în vedere administrarea în doză unică. Având în vedere metabolizarea mifepristonului de către izoenzima CYP3A4, este posibil ca ketoconazolul, itraconazolul, eritromicina și sucul de grepfrut să inhibe metabolizarea acestuia (crescând concentrațiile plasmatice de mifepriston). De asemenea, rifampicina, dexametazona, sunătoarea și anumite anticonvulsivante (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) pot induce metabolizarea mifepristonului (scăzând concentrațiile plasmatice de mifepriston).

Pe baza informațiilor privind inhibarea *in vitro*, administrarea concomitentă a mifepristonului poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4. Din cauza eliminării lente a mifepristonului din organism, o astfel de interacțiune poate fi observată pe o perioadă prelungită de timp după administrarea acestuia. Prin urmare, trebuie dat dovadă de prudență atunci când mifepriston este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4 și care au un indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină sau unele medicamente utilizate în timpul anesteziei generale.

Antiacidele care conțin magneziu pot agrava diareea indusă de misoprostol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La animale (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță), efectul abortiv al mifepristonei împiedică evaluarea adecvată a oricărui efect teratogen al moleculei.

La doze sub-abortive, se observă cazuri izolate de malformații la iepuri, dar nu și la șobolani sau șoareci, iar acestea sunt prea puține pentru a fi considerate semnificative sau pentru a putea fi puse pe seama mifepristonei.

La om, cele câteva cazuri raportate de malformații nu permit o evaluare a cauzalității pentru mifepristonă administrat în monoterapie sau în asociere cu prostaglandină. Prin urmare, datele sunt prea limitate pentru a putea stabili dacă molecula este un teratogen uman.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat teratogenitatea misoprostolului, dar au demonstrat fetotoxicitatea acestuia la doze ridicate.

În prezent, nu există date clinice relevante care să sugereze posibila apariție a malformațiilor după utilizarea vaginală a misoprostolului în timpul sarcinii. Cu toate acestea, în câteva cazuri în care misoprostolul a fost autoadministrat (pe cale orală sau vaginală) pentru inducerea unui avort, au fost sugerate următoarele efecte nocive ale misoprostolului: malformații ale membrelor, ale mișcărilor fetale și ale nervilor cranieni (hipomimie, anomalii ale suptului, deglutiției și ale mișcărilor oculare). În prezent, nu se poate exclude riscul de malformație.

În consecință:

- Pacientele trebuie informate că, din cauza riscului de eșec al metodei medicamentoase de întrerupere a sarcinii și din cauza riscului necunoscut pentru făt, vizita de urmărire este obligatorie (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
- În cazul diagnosticării unui eșec al metodei la vizita de control (continuarea unei sarcini viabile) și dacă pacienta este în continuare de acord, întreruperea sarcinii trebuie finalizată printr-o altă metodă.

- În cazul în care pacienta dorește să continue sarcina, datele disponibile sunt prea limitate pentru a justifica o întrerupere sistematică a unei sarcini expuse. În această situație, trebuie efectuată o monitorizare ecografică atentă a sarcinii.

Alăptarea

Mifepriston este un compus lipofil și poate fi, teoretic, eliminat în laptele matern la om. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date. În consecință, utilizarea Medabon trebuie evitată în timpul 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. Mifepristonă și misoprostol pot cauza amețeli, ceea ce poate avea un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări vasculare	
Rare:	Hipotensiune arterială.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Crampe, ușoare sau moderate. Greață, vărsături, diaree (aceste reacții gastro-intestinale sunt asociate cu utilizarea misoprostolului).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate: erupții cutanate tranzitorii.
Rare	Urticarie, eritrodermie, eritem nodos, necroliză epidermică.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Foarte frecvente	Contrații sau crampe uterine (până la 70-80%) în orele următoare administrării de misoprostol.
Frecvente	Hemoragiile abundente apar în până la 5% din cazuri și pot necesita chiuretaj hemostatic și transfuzie de sânge în până la 1,8% din cazuri.
Mai puțin frecvente	Infecție în urma avortului: S-au raportat infecții suspectate sau confirmate (endometrită, boală inflamatorie pelvină) la mai puțin de 1% dintre femei.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare	Cefalee, stare generală de rău, simptome vagale (s-au raportat bufeuri de căldură, amețeli, frisoane) și febră.
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile	

utilizate	
Rare	Ruptura uterină *

* **Ruptura uterină a fost raportată mai puțin frecvent după administrarea de prostaglandine pentru inducerea întreruperii de sarcină în cel de-al doilea trimestru sau pentru inducerea travaliului în caz de deces fetal in utero în cel de-al treilea trimestru de sarcină. Rupturile uterine au apărut în special la femeile multipare sau la femeile cu cicatrice rezultată în urma operației de cezariană.**

S-au raportat cazuri foarte rare de șoc toxic fatal cauzat de endometrită asociată cu *Clostridium sordellii*, prezentându-se fără febră sau alte simptome evidente de infecție. Clinicienii trebuie să țină cont de această complicație potențial fatală (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În cazul ingerării masive accidentale, pot apare semne de insuficiență suprarenală. Semnele de intoxicație acută pot necesita tratament specializat, incluzând administrarea de dexametazonă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Medabon la toate subgrupele de copii și adolescenți în avortul medicamentos (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Mifepriston

Grupa farmacoterapeutică: Alți hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, Antiprogestogeni: codul ATC: G03XB01.

Mifepriston este un steroid sintetic cu acțiune antiprogestațională ca urmare a competiției cu progesteronul la nivelul receptorilor progesteronici.

La doze cuprinse între 3 și 10 mg/kg administrate pe cale orală, acesta inhibă acțiunea progesteronului endogen sau exogen la diferite specii de animale (șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe). Această acțiune se manifestă sub forma întreruperii gestației la rozătoare.

La femei, la doze mai mari decât sau egale cu 1 mg/kg, mifepristonul antagonizează efectele endometriale și miometriale ale progesteronului. În timpul sarcinii, acesta sensibilizează miometrul la acțiunea prostaglandinelor de inducere a contracțiilor. Efectul maxim se obține atunci când

prostaglandina este administrată la 36 până la 48 de ore după mifepriston.

Mifepristonul induce relaxarea și dilatarea colului uterin; relaxarea și dilatarea s-au dovedit a fi detectabile începând de la 24 de ore după administrarea mifepristonului, acestea crescând până la punctul maxim la aproximativ 36-48 de ore după administrare.

Mifepristonul se leagă de receptorul glucocorticoid. La animale, la doze de la 10 până la 25 mg/kg, acesta 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 a cortizolului. Bioactivitatea glucocorticoidă (BAG) poate fi deprimată timp de mai multe zile în urma administrării unice a 200 mg mifepriston pentru întreruperea sarcinii. Implicațiile clinice ale acestui lucru sunt neclare, însă este posibil ca vărsăturile și greața să se intensifice la femeile susceptibile.

Mifepriston prezintă o acțiune antiandrogenică slabă, care apare doar la animale în timpul administrării prelungite a unor doze foarte ridicate.

Misoprostol

Grupa farmacoterapeutică: Oxitocice, Prostaglandine: cod ATC: G02AD06.

Misoprostol este un analog sintetic al prostaglandinei E1. La dozele recomandate, misoprostolul induce contracțiile mușchiului neted din miometru și relaxarea colului uterin. Proprietățile uterotonice ale misoprostolului ar trebui să faciliteze deschiderea cervicală și evacuarea produsului de concepție.

În cazul administrării pe cale vaginală, creșterea tonusului uterin începe după aproximativ 20 de minute și atinge punctul maxim după 46 de minute. Contractilitatea uterină crește continuu timp de patru ore în urma administrării vaginale. Administrarea vaginală a misoprostolului induce contracții mult mai puternice și regulate decât administrarea orală.

În cazul întreruperii premature a sarcinii, combinația unui analog prostaglandinic utilizat în regim secvențial după mifepriston determină expulzia produsului de concepție. În studiile clinice, rata de succes este de aproximativ 95%, atunci când se asociază 200 mg mifepriston cu misoprostol 800 micrograme administrat pe cale vaginală, până în a 63-a zi de amenoree.

Tabelul indică rezultatele tratamentului în ceea ce privește avortul complet, avortul incomplet/reținut și continuarea sarcinii, în funcție de durata amenoreei, din studiul pivot efectuat de OMS.

Zile de amenoree	Avort complet		Avort incomplet		Avort reținut		Continuarea sarcinii		Rezultat nedeterminat	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<49	214	95,5	5	2,2	0	0	2	0,9	3	1,3
50-57	227	93,0	11	4,5	0	0	0	0	6	2,5
>57-<63	249	92,2	15	5,6	0	0	0	0	6	2,5

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Mifepriston

Absorbție

În urma administrării orale a unei singure doze de 600 mg, mifepristonul se absoarbe rapid. Concentrația plasmatică maximă de 1,98 mg/l este atinsă după 1,30 de ore (medie de 10 subiecți).

Distribuție

Există un raport doză/răspuns neliniară în cazul dozelor de 100 mg și mai mari. În urma unei faze de distribuție, eliminarea este la început lentă, concentrația plasmatică scăzând la jumătate între 12 și 72 de ore și apoi mai rapid, rezultând un timp de înjumătățire prin eliminare de 18 ore. Prin tehnici de testare cu radioreceptori, timpul de înjumătățire prin eliminare este de până la 90 de ore, incluzând toți metaboliții mifepristonului capabili să se lege de receptorii progesteronici.

Metabolizare

În urma administrării unor doze scăzute de mifepriston (20 mg pe cale orală sau intravenoasă), biodisponibilitatea absolută este de 69%.

În plasmă, mifepristonul se leagă în proporție de 98% de proteinele plasmatiche: albumină și, în principal, alfa-1-acid glicoproteină (AAG), de care gradul de legare este saturabil. Datorită acestei legări specifice, volumul de distribuție și clearance-ul plasmatic al mifepristonului sunt invers proporționale cu concentrația plasmatică de AAG.

N-demetilarea și hidroxilarea terminală a catenei de 17-propinil reprezintă căi metabolice primare ale metabolismului oxidativ hepatic.

Eliminare

Mifepristonul se excretă în principal în materiile fecale. În urma administrării unei doze marcate de 600 mg, 10% din radioactivitatea totală se elimină în urină și 90% în materiile fecale.

Misoprostol

Absorbție

În cazul administrării vaginale, concentrațiile plasmatiche de acid misoprostolic (respectiv, metabolitul său farmacologic activ) ating valoarea maximă în 1-2 ore, după care scad lent, determinând concentrații plasmatiche de durată de până la 4 ore.

Ficatul este principalul loc al metabolizării, mai puțin de 1% din acidul misoprostolic excretându-se în urină.

Rata și gradul de absorbție a comprimatelor vaginale de misoprostol din formula Medabon sunt cu aproximativ 70% mai ridicate în comparație cu Cytotec®, o formulă de misoprostol deja comercializată.

Eliminare

Metaboliții acidului misoprostolic sunt inactivi, iar majoritatea dozei se excretă sub formă de metaboliți ai misoprostolului și acidului misoprostolic în urină.

Gradul de legare de proteinele plasmatiche al acidului misoprostolic este de aproximativ 90% și este independent de concentrația plasmatică la dozele terapeutice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mifepriston

Mifepristonul s-a dovedit a nu avea potențial mutagen și niciun efect toxic la doze de până la 1 000 mg/kg în cadrul administrării acute efectuate la șoareci și șobolani.

În studiile toxicologice efectuate la șobolani și maimuțe cu o durată de până la 6 luni, mifepristonul a produs efecte asociate cu activitatea sa antihormonală (antiprogesterică, antiglucocorticoidă și antiandrogenică). În studiile de toxicologie privind funcția de reproducere, mifepristonul acționează ca puternic abortiv. Nu s-a observat niciun efect teratogen al mifepristonului la șobolani și șoarecii care au supraviețuit expunerii fetale. La iepurii care au supraviețuit expunerii fetale însă, s-au produs cazuri izolate de anomalii severe (la nivelul bolții craniene, al creierului și al măduvei spinării). Numărul de anomalii fetale nu a fost statistic semnificativ și nu s-a observat niciun efect în funcție de doză. La maimuțe, numărul de fetuși care au supraviețuit acțiunii abortive a mifepristonului nu a fost suficient pentru a permite o evaluare concludentă.

Misoprostol

Studiile de toxicitate la administrarea unei doze unice efectuate la rozătoare și nerozătoare indică o marjă de siguranță de cel puțin 500 până la 1000 de ori mai mare între dozele letale la animale și dozele terapeutice la om. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale au indicat embriotoxicitate la doze ridicate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat de mifepristonă:
dioxid de siliciu coloidal anhidru
amidon de porumb
celuloză microcristalină
povidonă K30
stearat de magneziu

Comprimat vaginal de misoprostol:
hipromeloză
celuloză microcristalină
amidonglicolat de sodiu (tip A)
ulei de ricin hidrogenat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

21 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O cutie de carton tipărită care include o singură folie blister (OPA-Al-PVC/Al) cu folie de acoperire detașabilă, conținând 1 comprimat de mifepristonă 200 mg și 4 comprimate vaginale de misoprostol 0,2 mg. Fiecare blister este ambalat într-o pungă din aluminiu împreună cu un desicant silicagel plic.

Mărimea ambalajului:

- 1 comprimat de mifepristonă și 4 comprimate vaginale de misoprostol
- 30 x (1 comprimat de mifepristonă și 4 comprimate vaginale de misoprostol) (pentru utilizare în spital)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Procedura terapeutică trebuie explicată pe deplin și înțeleasă în întregime de pacientă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10424/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020