

Сопровождение
в соответствии
с регламентом
КАС от 18.11.2016
протокол № 10

НД РБ

6514 - 2017

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
МИРОПРИСТОН

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от <u>14.04.2017</u> г. № <u>404</u>	
КЛС № <u>4</u>	от <u>29.03.2017</u> г.

Регистрационный номер

Торговое название препарата: Миропристон®

Международное непатентованное название: мифепристон (*mifepristone*)

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Одна таблетка содержит:

активное вещество: мифепристон – 200 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кальция стеарат, тальк.

Описание: таблетки светло-желтого цвета или светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком плоскоцилиндрической формы с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: Модулятор прогестероновых рецепторов. Мифепристон.

Код АТХ: G03XB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мифепристон - синтетическое стероидное антипрогестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с глюкокортикостероидами (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами). Повышает сократительную способность миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к простагландинам. В результате действия препарата происходит десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца. Комбинации мифепристона с другими аналогами простагландинов, кроме мизопростола и гемепроста, изучены не были.

Во время прерывания беременности по медицинским показаниям после первого триместра, мифепристон в дозе 600 мг, принятый за 36 - 48 часов до первого применения простагландинов, уменьшает временной интервал до начала аборта, а также снижает дозы простагландина, необходимые для изгнания.

Мифепристон связывается с глюкокортикоидным рецептором. У животных в дозах от 10 до 25 мг/кг препарат ингибирует действие дексаметазона. У человека антиглюкокортикоидное действие проявляется при дозе, равной или превышающей 4,5 мг/кг, посредством компенсаторного повышения АКТГ и кортизола. Биоактивность глюкокортикоидов может быть подавлена в течение несколько дней после однократного введения 200 мг мифепристона с целью прерывания беременности. Клиническое значение этого неясно, однако у восприимчивых женщин могут усилиться рвота и тошнота.

Мифепристон оказывает слабое антиандрогенное действие, которое проявляется у животных только при длительном введении препарата в очень высоких дозах.

Фармакокинетика

Исследования фармакокинетики препарата Миропристон® не проводились. Приведенные данные о фармакокинетике мифепристона являются литературными.

Мифепристон быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После однократного приема внутрь в дозе 600 мг максимальная концентрация 1,98 мг/л достигается через 1,3 часа. Биодоступность составляет 69%.

В плазме мифепристон на 98% связывается с белками: альбумином и кислым альфа-1-гликопротеином. Метаболизируется в печени путем деметилирования и гидроксирования. После фазы распределения выведение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12-72 часами, затем более быстро с периодом

1
Проверено:
[Подпись]

полувыведения 18 часов. Терминальный период полувыведения (в т.ч. всех активных метаболитов, способных связываться с прогестероновыми рецепторами) достигает 90 часов. Выводится в основном через кишечник (около 90%), около 10% введенной дозы выводится с мочой.

Показания к применению

Медикаментозное прерывание маточной беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи) в сочетании с мизопростолом.

Подготовка к применению аналогов простагландинов при прерывании беременности по медицинским показаниям после первого триместра беременности до 22 недель.

Противопоказания

- наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону и/или к любому из компонентов препарата;
- подозрение на внематочную беременность;
- беременность, не подтвержденная клинико-лабораторно;
- беременность сроком более 42 дней аменореи (для прерывания маточной беременности на ранних сроках);
- беременность сроком более 22 недель (для прерывания беременности по медицинским показаниям после первого триместра беременности);
- беременность, возникшая на фоне применения внутриматочных контрацептивов или после отмены гормональных контрацептивных средств;
- противопоказания к применению мизопростола или другого аналога простагландина;
- надпочечниковая недостаточность;
- длительная глюкокортикостероидная терапия;
- острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность;
- наследственная порфирия;
- миома матки больших размеров (для данной лекарственной формы);
- анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л);
- нарушение гемостаза (в том числе предшествующее лечение антикоагулянтами);
- острые воспалительные заболевания женских половых органов;
- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- курение у женщин старше 35 лет без предварительной консультации терапевта;
- бронхиальная астма, тяжелая форма;
- кахексия.

Применение при беременности и в период лактации

Миропристон® применяется только с целью прерывания маточной беременности.

Данных о выделении мифепристона с грудным молоком нет. В связи с тем, что эффект мифепристона на детей, находящихся на грудном вскармливании, неизвестен, грудное вскармливание следует прекратить на 3 дня после приема мифепристона.

Способ применения и дозы

Применение препарата должно проводиться под наблюдением врача акушера-гинеколога и только в специализированных лечебных учреждениях, располагающих возможностями оказания экстренной хирургической гинекологической и гемотрансфузионной помощи. Перед применением препарата необходимо проведение обследования для уточнения срока беременности и исключения противопоказаний.

Для медикаментозного прерывания беременности ранних сроков

600 мг Миропристона® (3 таблетки по 200 мг) принимают внутрь однократно в присутствии врача, через 1-1,5 час после приема пищи (легкий завтрак), запивая 100 мл

кипяченой воды.

Через 36-48 часов после приема Миропристона® пациентка должна явиться в лечебное учреждение для приёма мизопростола 400 мкг. После приема мизопростола необходимо динамическое наблюдение врача течение 2 часов.

Через 10-14 дней повторно проводится клиническое обследование и УЗИ-контроль, в случае необходимости определяют уровень хорионического гонадотропина для подтверждения того, что выкидыш произошел.

При отсутствии эффекта от применения препарата на 14 день (неполный аборт или продолжающаяся беременность) проводят вакуумаспирацию с последующим гистологическим исследованием аспирата.

Для подготовки к применению аналогов простагландинов при прерывании беременности по медицинским показаниям после первого триместра беременности до 22 недель

600 мг Миропристона® (3 таблетки по 200 мг) принимают внутрь однократно в присутствии врача. Через 36 - 48 часов применяют аналог простагландина с необходимой периодичностью. После применения аналога простагландина пациентка должна находиться под медицинским наблюдением в условиях стационара до полного завершения периода изгнания.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту определить невозможно).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто:

- Инфекция после аборта. Подозреваемая или подтвержденная инфекция (эндометриит, воспалительные заболевания органов малого таза) наблюдалась у менее чем 5% женщин.

Очень редко:

- Имеются очень редкие сообщения о случаях серьезного или фатального токсического и септического шока (вызванного *Clostridium sordellii* или *Escherichia coli*), который может протекать как с лихорадкой, так и без лихорадки или других явных проявлений инфекции. Данные случаи наблюдались при вагинальном или буккальном применении таблеток мизопростола, неодобренных регуляторными органами. Врачам следует помнить о возможности развития данного потенциально фатального осложнения.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко:

- Головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто:

- Гипотензия (0,25%).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- Тошнота, рвота, диарея (данные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта часто развиваются при применении простагландинов).

Часто:

- Спазмы желудка и/или кишечника (легкие или умеренные).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто:

- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (у 0,2%).

Редко:

- Имеются единичные сообщения о случаях крапивницы, эритродермии, узелковой эритемы, токсического эпидермального некролиза.

Очень редко:

- Ангионевротический отек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто:

- Маточные сокращения или схватки (у 10-45 %) в течение несколько часов после приема простагландина.

Часто:

- Сильное кровотечение отмечается приблизительно в 5% случаев, для остановки которого в ряде случаев (до 1,4%) может потребоваться кюретаж (выскабливание).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко:

- Недомогание, вагусные реакции («приливы» крови, головокружение, озноб), лихорадка.

Передозировка

Прием мифепристона в дозах до 2 г не вызывает нежелательных реакций. В случаях передозировки препарата может наблюдаться надпочечниковая недостаточность. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие формы взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

При одновременном приеме с мифепристоном возможно снижение эффективности длительно принимаемых глюкокортикостероидов (ГКС), включая ингаляционные ГКС у больных с бронхиальной астмой (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами), что может потребовать коррекции дозы ГКС в сторону увеличения.

На основе метаболизма лекарственного средства путем CYP3A4, возможно, что кетоконазол, итраконазол, эритромицин, и грейпфрутовый сок ингибируют метаболизм мифепристона, что сопровождается повышением сывороточного уровня мифепристона. Кроме того, рифампицин, дексаметазон, зверобой и некоторые противосудорожные (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин) могут ускорять метаболизм мифепристона (за счет снижения уровня в сыворотке крови мифепристон).

На основе исследований *in vitro*, совместное применение мифепристона может привести к повышению уровня в сыворотке крови препаратов метаболизирующихся CYP3A4. Поскольку мифепристон медленно выводится из организма, это взаимодействие может наблюдаться в течение длительного периода времени после применения препарата. Таким образом, следует проявлять осторожность, когда мифепристон вводят с препаратами, которые являются субстратами CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон, в том числе некоторых препаратов, применяемых во время общей анестезии.

Эффективность мифепристона теоретически может быть уменьшена с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин (ацетилсалициловую кислоту) из-за ингибирующих свойств простагландинов. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что совместное введение НПВС в день введения простагландина не оказывает отрицательного влияния на эффект мифепристона или простагландина на раскрытие шейки или матки и не уменьшает не клиническая эффективность аборта наркотиков. Однако совместного применения мифепристона, простагландинов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать

Меры предосторожности

Мифепристон вызывает прерывание беременности, поэтому Миропристон никогда не

должен применяться у беременных женщин, которые хотят вынашивать беременность. Срок беременности должен быть определен при опросе и клиническом осмотре пациентки. Рекомендуется проведение ультразвукового обследования.

В случае, если беременность наступила при наличии у женщины внутриматочного контрацептива, перед назначением Миропристона внутриматочное средство должно быть извлечено.

С осторожностью следует применять мифепристон при хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности.

Медикаментозное прерывание маточной беременности на ранних сроках должно проводиться под наблюдением врача акушера-гинеколога и только в специализированных лечебных учреждениях, располагающих возможностями оказания экстренной хирургической гинекологической и гемотрансфузионной помощи.

Применение препарата требует предупреждения реус-аллоиммунизации и других общих мероприятий, сопутствующих аборту.

При очень раннем сроке беременности самопроизвольный аборт возможен уже после приема одного мифепристона, однако в этом случае все равно необходим приём мизопростола для оптимизации медикаментозного воздействия.

Риски, связанные с применением данного метода

Неудачный исход

Неэффективность метода наблюдается в 1,3-7,5% случаев. Учитывая вероятность неудачи, необходимо обязательно во время контрольного осмотра проводить проверку полного изгнания плода из полости матки.

Пациентки, использующие Миропристон® для прерывания беременности ранних сроков, должны быть проинформированы, что, если на 10-14 день эффект от применения препаратов отсутствует (неполный аборт или продолжающаяся беременность), беременность следует обязательно прервать иным способом, поскольку возможно формирование врожденных пороков развития у плода.

Вагинальное кровотечение

Пациентки должны быть проинформированы о возможности развития продолжительных, иногда обильных вагинальных кровотечений (до 12 дней или более после приема мифепристона). Они отмечаются практически во всех случаях и поэтому не могут служить доказательством полного изгнания плода.

Кровотечение может развиваться очень быстро после приема мизопростола, а иногда и позже:

- в 60% случаев изгнание происходит в течение 4 часов после приема мизопростола;
- в остальных 40% случаев изгнание происходит в течение 24-72 часов после приема мизопростола.

Пациентка должна быть проинформирована о том, что ей не следует отъезжать далеко от медицинского учреждения, в котором ей были назначены препараты, пока полное изгнание не было подтверждено. Женщина должна получить точные инструкции, куда ей обращаться в случае развития сильного или длительного вагинального кровотечения (кровотечение, которое длится дольше, чем 12 дней и/или более сильное, чем обычное менструальное кровотечение) или каких-либо других проблем.

Контрольный осмотр должен быть обязательно проведен спустя 10-14 дней после приема препаратов для подтверждения соответствующими методами (клинический осмотр, при необходимости определение концентрации хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) в плазме крови, УЗИ органов малого таза), что изгнание плода произошло полностью и кровотечение отсутствует. Если во время контрольного осмотра будет обнаружено, что кровотечение (даже самое незначительное) все еще продолжается, следует через несколько дней провести дополнительный осмотр, для того чтобы

убедиться в его полном прекращении. При подозрении на сохранение беременности может потребоваться проведение УЗИ органов малого таза.

Продолжающиеся кровянистые выделения из влагалища могут свидетельствовать о неполном аборте или недиагностированной эктопической беременности; для исключения данных состояний должно быть проведено соответствующее обследование и, при необходимости, лечение.

Учитывая опасность развития очень сильных кровотечений, требующих проведения кюретажа (в 1,4% случаев), особое внимание при проведении медикаментозного аборта следует уделять пациенткам с нарушениями гемостаза, проявляющимися снижением свертываемости крови, и анемией. В таких случаях решение о выборе метода прерывания беременности следует принимать совместно со специалистами в области гемостаза, исходя из характера нарушения гемостаза и степени выраженности анемии.

Инфекционные заболевания

Имеются сообщения о серьезных случаях токсического шока и септического шока (в т. ч. с летальным исходом), вызванных *Clostridium sordellii* или *Escherichia coli*, после медикаментозного аборта с применением мифепристона и последующим вагинальным или буккальным применением таблеток мизопростола, предназначенных для приема внутрь и не одобренных регуляторными органами для вагинального или буккального введения.

Врачам следует помнить о возможности развития данного потенциально фатального осложнения.

Начало контрацепции после медикаментозного аборта

В ходе клинических исследований наблюдались случаи беременности, возникшей в период между изгнанием плода и возобновлением менструаций. В связи с этим применение контрацепции необходимо начинать немедленно после подтверждения прерывания беременности.

Прочие

Сообщалось о редких, но серьезных осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и/или спазм коронарных артерий, сильная гипотензия), развившихся после интравагинального или внутримышечного введения высоких доз аналога простагландина, поэтому риск развития острых сердечно-сосудистых событий потенциально имеется и при пероральном приеме мизопростола. В связи с этим, медикаментозное прерывание беременности следует проводить с осторожностью у пациенток с факторами риска развития (например, возраст более 35 лет, длительное табакокурение, гиперлипидемия, сахарный диабет) или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Следует соблюдать меры предосторожности, предусмотренные при приеме простагландинов.

Во время приема и не менее трех часов после приема мизопростола пациентка должна находиться в лечебном учреждении, для того чтобы не пропустить возможные острые состояния, вызванные применением простагландина.

При передозировке мифепристона возможны симптомы надпочечниковой недостаточности. При подозрении на острую надпочечниковую недостаточность может потребоваться специальная терапия, включая назначение дексаметазона (1 мг дексаметазона противодействует 400 мг мифепристона).

Мифепристон может снижать эффективность длительно принимаемых глюкокортикостероидных средств (ГКС), включая ингаляционных ГКС у больных с бронхиальной астмой, что может потребовать коррекции их дозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата (головокружение), в период его применения рекомендуется соблюдать осторожность и избегать управления

автотранспортом и других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 200 мг. По 3 таблетки в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или аналогичной импортной и фольги алюминиевой печатной лакированной или аналогичной импортной. По 1 контурной упаковке с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Препарат может поставляться только в медицинские акушерско-гинекологические учреждения, относящиеся к государственной системе здравоохранения, а также в учреждения муниципальной и частной собственности, имеющие лицензии на этот род деятельности.

Производитель

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4
тел./факс: (48439)6-47-41

Держатель регистрационного удостоверения

АО «НИЖФАРМ», Россия
603950, г. Нижний Новгород,
ГСП-459, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
Факс: (831) 430-72-28
E-mail: med@stada.ru