

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

МІФЕПРИСТОН, Таблетки 200 мг *міфепристон*

Огляд епідеміології захворювання

За оцінками ВООЗ, щороку переривається 42 мільйони вагітностей. З них 20 мільйонів абортів є небезпечними. Небезпечні аборти є причиною приблизно 13% смертей, пов'язаних з вагітністю, що становить приблизно 67 000 жінок щороку.

Частота ранніх ускладнень при медикаментозному аборті на ранніх термінах вагітності є низькою і коливається в межах 0,1-5,4%. Ефективність медикаментозного аборту при вагітності, що не розвивається, становить від 74% до 92% і може знижуватися за наявності в анамнезі 5 вагітностей (у тому числі 3 абортів) та зі збільшенням терміну вагітності.

Протягом останніх десятиліть все більше вагітних жінок у всьому світі вдаються до індукції пологів. У розвинених країнах до 25% пологів в строк зараз відбуваються з індукцією пологів.

VI.2.2. Підсумки результатів лікування

Міфепристон використовується в медичній практиці вже понад 30 років (дата першої світової реєстрації препарату з цією діючою речовиною - 31.05.1988 за даними ЕМА) і за цей час він довів свою ефективність та безпечність для медикаментозного переривання вагітності на ранніх термінах до 63 днів аменореї; для підготовки та індукції пологів при доношеній вагітності.

Schreiber C.A. et al. довели ефективність міфепристону з подальшим застосуванням мізопростолу у 300 жінок з ембріональною вагітністю або підтвердженою загибеллю плода чи ембріона. Автори Ngoc N.T.N. et al. у своєму клінічному дослідженні надали докази того, що міфепристон + мізопростол були значно ефективнішими, ніж використання тільки мізопростолу для проведення медикаментозного аборту на ранніх термінах. До аналогічного результату прийшли автори Dahiya K. et al, Shannon C. et al, Verma M.L. et al. Баєв О.Р. et al. провели дослідження 149 жінок, які отримували міфепристон для підготовки шийки матки та індукції пологів. Міфепристон виявився ефективним для індукції дозрівання шийки матки та доношених пологів.

Невідомі фактори щодо ефективності лікування

Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки

Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. У літературі не знайдено даних про застосування цього препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату МІФЕПРИСТОН, таблетки по 200 мг, протипоказані для застосування цій групі пацієнтів, щоб уникнути кумулятивних побічних реакцій.

Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок

Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. У літературі не знайдено даних про застосування цього препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату МІФЕПРИСТОН, таблетки по 200 мг, протипоказані для застосування цій групі пацієнтів, щоб уникнути кумулятивних побічних реакцій.

Застосування у період годування груддю

Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. Щоб уникнути серйозних побічних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні, годування груддю слід припинити на 2 тижні після прийому міфепристону.

Короткий огляд питань безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобігання
Маткова кровотеча	Ризик часто розвивається у більш ніж 1 пацієнта зі 100. Кровотечі негативно впливають на якість життя пацієнтів і можуть призвести до залізодефіцитної анемії. Масивна крововтрата є серйозним ускладненням, що призводить до значних порушень життєво важливих функцій. Геморагічний шок - це важке ускладнення станів, які супроводжуються масивною кровотечею і пов'язане з високою смертністю. Якщо розвивається сильна кровотеча або кровотеча триває понад 12 днів, зверніться за медичною допомогою.	Пацієнтку необхідно проінформувати про виникнення тривалої вагінальної кровотечі (в середньому близько 12 днів або більше після прийому міфепристону), яка може бути сильною. Кровотеча виникає майже у всіх випадках і жодним чином не є доказом повного виведення препарату. Пацієнтку слід проінформувати про те, що вона не повинна від'їжджати далеко від центру призначення, доки не буде зафіксована повна елімінація. Пацієнтка отримує точні інструкції щодо того, до кого і куди їй слід звертатися у разі виникнення будь-яких проблем, особливо у випадку дуже сильної вагінальної кровотечі. Це кровотеча, яка триває більше 12 днів та/або є сильнішою за звичайну менструальну кровотечу.

<p>Терапевтична неефективність препарату</p>	<p>Ризик розвивається з невідомою частотою. У разі поточної вагітності після застосування Міфепристону існує високий ризик тератогенної дії препарату, що може призвести до мертвонародження, народження дітей з вадами розвитку. Неповний аборт проявляється сильним болем внизу живота, матковою кровотечею, є ризик розвитку інфекційного запалення матки та яєчників. Цей ризик є небезпечним для життя і вимагає термінового стаціонарного лікування.</p>	<p>Оскільки важливо мати доступ до відповідної медичної допомоги у разі розвитку невідкладного стану, процедуру лікування слід проводити лише там, де пацієнтка має доступ до медичних закладів, обладнаних для проведення хірургічного лікування неповного аборту, екстреного переливання крові або реанімації протягом періоду від першого візиту до виписки кваліфікованим медичним працівником, який призначив препарат. Необхідно комбінувати лікування з аналогом простагландину, який вводиться під час другого візиту через 36 - 48 годин після застосування цього лікарського засобу, Повторний візит повинен відбутися у період від 14 до 21 дня після прийому таблеток міфепристону 200 мг для перевірки відповідними методами (клінічне обстеження, ультразвукове сканування та вимірювання beta-hCG), що вигнання завершилося і що вагінальна кровотеча припинилася. Якщо кровотеча (навіть незначна) не припиняється після контрольного візиту, слід перевірити її зникнення протягом декількох днів. Якщо є підозра на вагітність, що триває, може знадобитися подальше ультразвукове дослідження для оцінки її життєздатності.</p>
--	--	--

		<p>Продовження вагінальної кровотечі на цьому етапі може свідчити про неповний аборт або непомічену позаматкову вагітність, і слід розглянути питання про відповідне лікування.</p> <p>Якщо після контрольного візиту діагностується вагітність, жінці буде запропоновано переривання вагітності іншим методом.</p>
Інфекційні ускладнення	<p>Підозрювані або підтвержені інфекції (ендометрит, запальні захворювання органів малого тазу) були зареєстровані у менш ніж 5% жінок. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки серйозного або летального токсичного та септичного шоку (спричиненого <i>Clostridium sordellii</i> або <i>Escherichia coli</i>), який може супроводжуватися або не супроводжуватися лихоманкою чи іншими очевидними симптомами інфекції, після медикаментозного аборту із застосуванням несанкціонованого вагінального або буккального введення таблеток мізопростолу для перорального застосування. Інфекційно-запальні захворювання жіночих статевих органів негативно впливають на якість життя пацієнтки. Розвиток сепсису є небезпечним для життя пацієнтки. Цей ризик</p>	<p>Лікарі повинні заздалегідь знати про можливість цих фатальних ускладнень. Якщо під час застосування препарату буде виявлено підвищення температури, біль внизу живота, рекомендується звернутися до лікаря для запобігання інфекційним ускладненням.</p>

	<p>вимагає невідкладного стаціонарного лікування. У літературі описані тяжкі випадки (у тому числі з летальним наслідком) токсичного та септичного шоку внаслідок інфікування атипівими збудниками після медикаментозного абортів із застосуванням 200 мг міфепристону з подальшим застосуванням мізопростолу за незатвердженою схемою введення. У разі виникнення такого ризику слід проконсультуватися з лікарем.</p>	
Гіпотонія	<p>Ризик розвивається більш ніж у одного пацієнта з 1000. Цей ризик погіршує якість життя пацієнта, може призвести до непритомності з травмами, пов'язаними з падінням, що може потребувати госпіталізації.</p>	<p>Жінкам з факторами ризику серцево-судинних захворювань або встановленими серцево-судинними захворюваннями слід застосовувати препарат з обережністю.</p>
Ангіоневротичний набряк	<p>Ризик розвивається менш ніж у 1 пацієнта на 10 000. Локалізація набряку в ділянці язика, гортані, слизової оболонки дихальних шляхів супроводжується утрудненим диханням, нестачею повітря, задишкою, що становить загрозу для життя і вимагає негайної медичної допомоги.</p>	<p>Препарат протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до міфепристону або будь-якого компонента препарату.</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
Інфаркт міокарда	<p>Ризик розвивається з невідомою частотою. Інтенсивність болювого синдрому може варіювати від легкого до сильного; симптоми можуть бути</p>

	хвилеподібними і тривати від 20 хвилин до декількох годин, що може призвести до летального результату. У разі виникнення ризику необхідна термінова госпіталізація. Ризик виникає лише при одночасному застосуванні з мізопростолом. Ризик може бути пов'язаний з мізопростолом.
Токсичний епідермальний некроліз	Ризик розвивається у понад 1 пацієнта з 10 000. Першими симптомами цього ризику є підвищення температури тіла, слабкість і біль у м'язах. На слизових оболонках і шкірі з'являються пухирі, які розриваються. Уражається понад 30% шкіри тіла, що схоже на опік 2 ступеня. Цей ризик вимагає невідкладної терапії і є небезпечним для життя пацієнта. Прояви синдрому Лайелла вимагають термінової госпіталізації. Були лише поодинокі повідомлення, тому причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням препарату та розвитком ризику не встановлений.
Гостра надниркова недостатність	Ризик розвивається з невідомою частотою. Ризик проявляється такими симптомами, як виражена слабкість, непритомність, біль у животі, нудота, блювання; зниження рівня глюкози, гарячка, різкий біль у поперековій ділянці, сплутаність свідомості, що є небезпечним для життя станом і вимагає термінової госпіталізації. Були лише поодинокі повідомлення, тому причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням препарату та розвитком ризику не встановлений.
Загострення астми	Ризик розвивається з невідомою частотою. Ризик проявляється збільшенням частоти нападів у пацієнтів з бронхіальною астмою. Ризик є небезпечним і потребує негайного медичного втручання. Існують лише поодинокі повідомлення, тому причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням препарату та розвитком ризику не встановлений.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки	Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. У літературі не знайдено даних про застосування цього препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату МІФЕПРИСТОН, таблетки по 200 мг, протипоказані для застосування цій групі пацієнтів, щоб уникнути кумулятивних побічних реакцій.
Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок	Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. У літературі не знайдено даних про застосування цього препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок. Згідно з інструкцією для

	медичного застосування препарату МІФЕПРИСТОН, таблетки по 200 мг, протипоказані для застосування цій групі пацієнтів, щоб уникнути кумулятивних побічних реакцій.
Застосування у період годування груддю	Клінічний досвід застосування препарату цій групі пацієнтів обмежений. Щоб уникнути серйозних побічних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні, годування груддю слід припинити на 2 тижні після прийому міфепристону.

Короткий опис заходів з мінімізації ризиків щодо безпеки

Міфепристон, таблетки по 200 мг, має інструкцію для медичного застосування з докладною інформацією про спосіб застосування лікарського засобу, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, описані в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Міфепристон, таблетки по 200 мг, не має додаткових заходів з мінімізації ризику.

План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи в післяреєстраційний період)

Не застосовно, післяреєстраційні заходи не заплановані.

Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментар
01	25.10.2017	Нова версія	–
1.1	20.06.2023	Ангіоневротичний набряк додано як важливий ідентифікований ризик; пізні судоми/розриви, нудота, блювання, діарея та шкірний висип, кропив'янка вилучені як важливі ідентифіковані ризики; інфаркт міокарда, токсичний епідермальний некроліз та гостра надниркова недостатність додані як важливі потенційні ризики; Неправильний діагноз під час вагітності та ризик неповного аборту з сильною кровотечею, порушення перебігу вагітності, потенційна взаємодія з інгібіторами та індукторами СУР3А4, потенційна взаємодія з препаратами, що взаємодіють з глюкокортикоїдними рецепторами, застосування у період годування груддю, застосування жінкам з порушеннями функції печінки, застосування жінкам з	Ризик розриву матки був виключений, оскільки, згідно з даними літератури, цей ризик не виникав при монотерапії міфепристоном. Ризики нудоти, блювання та діареї також були виключені, оскільки вони не призводили до зневоднення. Ризик шкірного висипу був вилучений, оскільки цей стан був легким, не впливав на якість життя і проходив після припинення терапії. Такі ризики, як неправильне застосування міфепристону з неповним абортom і збереженням вагітності, розглядалися в рамках ризику неефективності препарату. Взаємодія препаратів розглядалася як

		<p>порушеннями функції нирок та застосування жінкам з недостатнім харчуванням були вилучені з переліку важливих потенційних ризиків; Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки, застосування пацієнтам з порушенням функції нирок, застосування під час годування груддю додано як відсутню інформацію; застосування при спадковій порфірії, теоретична взаємодія з НПЗП та потенційна взаємодія з препаратами, що діють на рецептори прогестерону, вилучено як відсутню інформацію. Важливі ідентифіковані ризики "Кровотеча", "Невиношування (поточна вагітність - ризик не переривання вагітності)", "Інфекції, токсичний та септичний шок" та "Маткові інфекції (ендометрит, запальні захворювання органів малого тазу)" змінено на "Маткова кровотеча", "Терапевтична неефективність препарату" та "Інфекційні ускладнення"; важливу потенційну інформацію "Неконтрольовані напади бронхіальної астми" змінено на "Загострення астми".</p>	<p>фактор ризику. Відсутня інформація щодо "застосування у жінок з недостатнім харчуванням" була виключена, оскільки застосування препарату в цій групі населення не повинно призводити до значних ускладнень.</p> <p>Скринінг літератури виявив необхідну доказову базу для опису ризиків: "Ангіоневротичний набряк", "Інфаркт міокарда", "Токсичний епідермальний некроліз", "Гостра надниркова недостатність", тому ці ризики були додані до ПУР.</p>
1.2	28.09.2023	Жодних змін, пов'язаних з профілем безпеки препарату, внесено не було.	—
2.1	17.11.2023	Затверджено нову версію	