

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mifegyne 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg mifepriston.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Ljusbula, cylindriska, bikonvexa tabletter, med en diameter på 11 mm och "167 B"präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

För avbrytande av graviditet kan antiprogesteronet mifepriston och prostaglandinanalogen endast förskrivas och administreras enligt gällande abortlagstiftning (abortlagen).

4.1 Terapeutiska indikationer

1- Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet.

Tillsammans med en prostaglandinanalog, upp till 63 dagars amenorré (se avsnitt 4.2).

2- Uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort under den första trimestern.

3- Förberedelse för effekten av prostaglandinaloger vid avbrytande av graviditet av medicinska skäl (*efter den första trimestern*).

4- Förlossningsinduktion vid intrauterin fosterdöd.

Hos patienter där inte prostaglandin eller oxytocin kan användas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

1- Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Administreringen sker enligt följande:

- Upp till 49 dagars amenorré:

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) och följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen misoprostol 400 µg oralt, eller gemeprost 1 mg vaginalt.

Alternativt kan även 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablett à 200 mg) tas som en oral engångsdos, om det följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se avsnitt 5.1. Farmakodynamiska egenskaper).

Dosjustering till en högre dos (600 mg) krävs vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

- Mellan 50-63 dagars amenorré:

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) och följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt.

Alternativt kan även 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablett à 200 mg) tas som en oral engångsdos, om det följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se avsnitt 5.1. Farmakodynamiska egenskaper).

Dosjustering till en högre dos (600 mg) krävs vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Information om doseringen av misoprostol eller gemeprost återfinns i respektive produktinformation.

2- Uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort under den första trimestern

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 200 mg (1 tablett), som följs av en kirurgisk abort efter 36 till 48 timmar (men inte senare).

3- Förberedelse för effekten av prostaglandinanaloger vid avbrytande av graviditeten av medicinska skäl

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), 36 till 48 timmar före planerad prostaglandinadministrering, vilken kan upprepas så ofta som det behövs.

4- Förlossningsinduktion vid intrauterin fosterdöd

Mifepriston tas som en oral dos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) en gång dagligen, 2 dagar i följd.

Förlossningen bör sättas igång med hjälp av annan metod, om inget värkarbete startat inom 72 timmar efter den första dosen av mifepriston.

Kräkning inom 45 minuter efter intag kan leda till en minskning av effekten hos mifepriston: oralt intag av en ny dos mifepriston 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) rekommenderas i detta fall.

Pediatrisk population

Endast begränsade data finns tillgängliga för användning av mifepriston till ungdomar.

Administreringssätt

Mifepristontabletterna är endast för oral användning och får inte tas via någon annan administreringsväg.

4.3 Kontraindikationer

Mifegyne FÅR ALDRIG förskrivas i följande fall.

Vid alla indikationer:

- kronisk binjuresvikt,
- överkänslighet mot mifepriston eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- svår astma som ej kontrolleras av behandling,
- ärftlig porfyri.

Vid indikationen: medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

- graviditeten ej bekräftad med ultraljudsundersökning eller biologiskt test,
- graviditet efter mer än 63 dagars amenorré,
- misstänkt extrauterin graviditet,
- kontraindikation för vald prostaglandinanalogue.

Vid indikationen: uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort

- graviditeten ej bekräftad med ultraljudsundersökning eller biologiskt test
- graviditet efter 84 dagars amenorré eller längre,
- misstänkt extrauterin graviditet.

Vid indikationen: förberedelse för effekten av prostaglandinanalogue vid avbrytande av graviditet av medicinska skäl (efter den första trimestern):

- kontraindikationer för vald prostaglandinanalogue

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

På grund av mifepristons abortframkallande egenskaper får det aldrig användas av en kvinna med en pågående graviditet som hon vill fullfölja.

Graviditetsåldern måste fastställas genom samtal med patienten och klinisk undersökning. Uterint ultraljud rekommenderas.

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos, har rapporterats i samband med behandling med mifepriston (se avsnitt 4.8). För patienter som drabbas av allvarliga kutana biverkningar ska behandling med mifepriston omedelbart sättas ut. Återbehandling med mifepriston rekommenderas inte.

Farmakokinetiken, säkerheten och tolerabiliteten för mifepriston 200 mg undersöktes hos kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kvinnor med normal leverfunktion. Statistiska analyser av totala AUC och C_{max} för mifepriston, N-demetylerad metabolit, hydroxylerad metabolit och didemetylerad metabolit visade en minskning i både total maximal exponering och exponering hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska individer. Denna minskade exponering kan vara orsakad av en minskad absorption och/eller proteinbindning. Betydelsen av måttligt nedsatt leverfunktion på den obundna delen kunde dock inte fastställas. Sammanfattningsvis är den kliniska betydelsen av administrering av 200 mg mifepriston till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion okänd.

Eftersom det saknas specifika studier, rekommenderas inte mifepriston hos patienter med:

- **undernäring**
- **leversvikt**
- **njursvikt**

1 Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Den medicinska abortmetoden kräver aktiv medverkan av kvinnan, som måste vara väl informerad om förutsättningarna för metoden:

- nödvändigheten av att behandlingen ska kombineras med en prostaglandinanalogue, som administreras vid ett andra besök, 36-48 timmar efter administreringen av detta läkemedel,

- behovet av ett uppföljningsbesök (tredje besöket) inom 14 till 21 dagar efter intag av mifepriston för att fastställa att aborten är fullständig,
- risken för att den medicinska abortmetoden kan misslyckas, vilken kan leda till att graviditeten avbryts med hjälp av annan metod.

Om en graviditet inträffat med ett intrauterint preventivmedel på plats, måste detta alltid avlägsnas före behandling med mifepriston.

- Risker relaterade till metoden

- Utebliven effekt

Den icke försumbara risken för utebliven effekt, vilket inträffar i 1,3-7,5 % av fallen gör uppföljningsbesöket absolut nödvändigt för att fastställa att aborten är fullständig.

I sällsynta fall då utstötningen är ofullständig kan kirurgisk revision bli nödvändig.

Effekten vid medicinskt avbrytande av graviditeten minskar med paritet och därmed kvinnans stigande ålder.

- Blödning

Patienten måste informeras om att långvarig vaginal blödning (i genomsnitt cirka 12 dagar eller mer efter behandling med mifepriston) som kan vara riklig förekommer. Blödning förekommer hos nästan alla och är inte på något sätt ett bevis på att aborten är fullständig.

Blödningen kan komma mycket snabbt efter intag av misoprostol och ibland senare:

- Hos 60 % sker utstötningen inom 4 timmar efter intag av misoprostol
- Hos återstående 40 % av fallen sker utstötningen inom 24 till 72 timmar efter intag av misoprostol.

I sällsynta fall kan utstötningen ske före administrering av prostaglandinanalogen (cirka 3 % av fallen). Även i sådana fall är ett uppföljningsbesök nödvändigt för att fastställa att aborten är fullständig och att uterus är tom.

Patienten måste informeras om att hon inte bör resa långt bort från behandlande klinik, så länge som en fullständig abort inte konstaterats. Hon bör få exakta instruktioner om vem hon ska kontakta och vart hon skall vända sig i händelse av uppdykande problem, särskilt vid en mycket riklig, vaginal blödning, dvs. en blödning som varar mer än 12 dygn och/eller är kraftigare än en normal menstruationsblödning.

Ett uppföljningsbesök måste äga rum inom 14 till 21 dagar efter intag av mifepriston för att med lämplig metod (klinisk undersökning, tillsammans med mätning av beta-hCG eller ultraljudsundersökning) säkerställa att aborten är fullständig och att den vaginala blödningen upphört. I händelse av kvarstående blödning (även lätt) efter återbesöket, bör ny kontroll göras inom ett par dagar för att fastställa att blödningen upphört. Vid misstanke om att graviditeten ej avbrutits, kan ytterligare ultraljudsundersökning behöva göras.

Kvarstående vaginal blödning vid den här tidpunkten kan tyda på ofullständig abort eller på en odiagnostiserad ektopisk graviditet. Lämplig behandling måste i så fall övervägas.

Eftersom rikliga blödningar, som kräver exeres, förekommer i 0 till 1,4% av fallen efter en medicinsk abort, bör specialistbedömning erbjudas patienter med rubbingar av hemostasen, med ökad blödningsbenägenhet, eller vid anemi. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialistläkare beroende på typ av hemostasrubbing och graden av anemi.

Om fortsatt graviditet diagnostiseras efter uppföljningsbesöket kommer man att föreslå kvinnan att graviditeten avbryts med någon annan metod.

- Infektion

Allvarliga fall (inklusive dödsfall) av toxisk chock och septisk chock efter infektion med atypiska patogener (*Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*) har rapporterats efter medicinsk abort som utförts med 200 mg mifepriston följt av icke godkänd vaginal eller buccal administrering av misoprostoltabletter.

Läkare skall vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation.

2- Uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort

För full behandlingseffekt måste användning av Mifegyne följas av en kirurgisk abort 36 till 48 timmar senare, men inte därefter.

- Risker relaterade till metoden

- Blödning

Kvinnan ska informeras om risken för en vaginal blödning, som kan vara riklig, efter intag av Mifegyne. Hon ska vidare informeras om att det finns en liten risk att abort inträffar före det kirurgiska ingreppet (även om denna risk är minimal). Hon ska informeras om vart hon ska vända sig för att kontrollera att aborten är fullständig, eller vid andra akuta problem.

Eftersom rikliga blödningar, som kräver exeres, förekommer i ca. 1% av fallen, bör specialistvård ges till patienter med rubbningar av hemostasen, ökad blödningsbenägenhet eller svår anemi.

- Övriga risker

Övriga risker är dem som gäller vid kirurgisk abort.

Försiktighet

1- I samtliga fall

I händelse av misstänkt akut binjuresvikt, rekommenderas tillförsel av dexametason.

1 mg dexametason motverkar en dos på 400 mg mifepriston. P.g.a. den antiglukokortikoida aktiviteten hos mifepriston kan effekten av en långvarig behandling med kortikosteroider, inklusive inhaleda kortikosteroider hos astmatiska patienter, minska under 3–4 dagar efter intag av Mifegyne. Behandlingen bör justeras.

Rh-immunisering

Medicinskt avbrytande av graviditet kräver Rh-bestämning och vid behov förebyggande av Rh-immunisering, liksom andra allmänna åtgärder som brukar vidtas vid avbrytande av graviditet.

Start av preventivmetoder efter medicinskt avbrytande av graviditet

Under kliniska prövningar inträffade fall av ny graviditet efter utstötning av embryot men innan menstruationen hade återkommit. Därför rekommenderas att en preventivmetod börjar användas omedelbart efter att avbrytande av graviditet som utförts med medicinska metoder, bekräftats medicinskt.

Annat

Även de försiktighetsåtgärder som gäller prostaglandinanaloger ska följas.

2- Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Enstaka men allvarliga kardiovaskulära komplikationer (hjärtinfarkt och/eller kramp i kranskärlen och svår hypotoni) har rapporterats efter användning av prostaglandinanalog. Av denna anledning ska kvinnor med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (t.ex. ålder över 35 år med kronisk rökning, hyperlipidemi, diabetes) eller med känd kardiovaskulär sjukdom behandlas med försiktighet.

3- Med avseende på sekventiell användning av Mifegyne - prostaglandin, oavsett indikation

Relevanta råd om försiktighet i samband med använt prostaglandin ska följas.

Metod för administrering av prostaglandin

Vid intag och under tre timmar efter intaget ska patienten övervakas på behandlingscentret för att inte eventuella akuta effekter av prostaglandinadministreringen ska missas. Behandlingscentret måste vara utrustat med adekvat medicinsk utrustning.

Vid utskrivning från behandlingscentret ska alla kvinnor föras med nödvändiga läkemedel och få fullständig information om de troliga tecken och symtom hon kan uppleva samt ha direkt tillgång till behandlingscentret eller möjlighet att nå dem via telefon.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamisk interaktion

Effekten av metoden skulle teoretiskt kunna minska p.g.a. de prostaglandinhämmande egenskaperna hos icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra. Vissa uppgifter tyder på att administrering av NSAID på samma dag som prostaglandinadministreringen inte har någon negativ effekt på mifepristonets eller prostaglandinets effekt på cervixmognad eller uteruskontraktioner och minskar inte den kliniska effekten vid medicinskt avbrytande av graviditet.

Farmakokinetisk interaktion

Effekt av andra läkemedel på mifepriston

Samtidig administrering av mifepriston och CYP3A4-hämmaren itraconazol ökade AUC för mifepriston 2,6-faldigt och dess metaboliter 22-hydroximifepriston och N-demetylmifepriston 5,1- respektive 1,5-faldigt. C_{max} ökade 1,5-faldigt för mifepriston och 1,8-faldigt för 22-hydroximifepriston och minskade 0,7-faldigt för N-demetylmifepriston. Ökad exponering förväntas när mifepriston ges samtidigt med en stark CYP3A4-hämmare (C_{max} ökar 1,5-faldigt). Detta är dock med största sannolikhet inte kliniskt relevant. Ingen dosjustering behövs när mifepriston ges samtidigt med en CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, erytromycin eller grapefruktjuice).

Samtidig administrering av mifepriston och CYP3A4-induceraren rifampicin visade sig minska AUC för mifepriston 6,3-faldigt och dess metaboliter 22-hydroximifepriston och N-demetylmifepriston 20- respektive 5,9-faldigt. Därför kan minskad effekt förväntas när mifepriston ges samtidigt med en CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, dexametason, johannesört och vissa antikonvulsiva medel som fenytoin, fenobarbital, karbamazepin).

Om ett medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet ska genomföras för en patient som behandlas med en stark eller måttlig CYP3A4-inducerare är det därför rekommenderat att administrera en engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), följt 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen (misoprostol 400 µg oralt eller gemeprost 1 mg vaginalt).

Effekt av mifepriston på andra läkemedel

In vitro- och *in vivo*-data indikerar att mifepriston är en CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av mifepriston kan leda till en ökning av serumnivåerna av vissa läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. P.g.a. den långsamma elimineringen av mifepriston från kroppen, kan sådan interaktion observeras under en längre period efter dess administrering. Därför ska försiktighet iaktas när mifepriston administreras med läkemedel som är CYP3A4-substrat och som har ett smalt terapeutiskt fönster, inklusive vissa substanser som används vid allmän anesthesi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos försöksdjur (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter) förhindrar mifepristonets abortframkallande effekt en korrekt bedömning av molekylen eventuella teratogena effekt.

Vid subabortiva doser har missbildningar hos kaniner observerats, men inte hos råtta, mus eller apa. I klinisk användning, har sällsynta fall av missbildningar i ben/fötter (bl a klumpfot) rapporterats vid administrering av mifepriston enbart eller i kombination med prostaglandiner. En av de tänkbara mekanismerna kan vara amnionbandsyndrom. Data är dock för begränsade för att kunna avgöra om molekylen har teratogen effekt hos människa.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om att uppföljningsbesöket är absolut nödvändigt, p.g.a. risken för fortsatt graviditet och på grund av risken för fostret (se 4.4 Varningar och försiktighet).
- Om ett misslyckande av metoden påvisas vid uppföljningsbesöket (*viabel pågående graviditet*) och om patienten fortfarande samtycker, bör aborten fullföljas med en annan metod.
- Om patienten vill fortsätta graviditeten måste den följas noggrant med ultraljud, med speciell uppmärksamhet på armar och ben, på en specialistklinik.

Amning

Mifepriston utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Följaktligen ska mifepriston undvikas vid amning.

Fertilitet

Mifepriston påverkar inte fertiliteten. Kvinnan kan bli gravid på nytt så snart som aborten är fullständig. Det är därför viktigt att informera patienten om att börja använda en preventivmetod omedelbart efter att det har bekräftats att graviditeten har avbrutits.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända data visar någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma som en biverkning i samband med abortprocessen. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör hänsyn tas till denna eventuella biverkning.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga:

- Infektion efter abort. Misstänkta eller bekräftade infektioner (endometrit, bäckeninflammation (PID)) har rapporterats hos färre än 5 % av kvinnorna.

Mycket sällsynta:

- Mycket sällsynta fall av allvarlig eller dödlig toxisk och septisk chock (orsakad av *Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*), som kan förekomma med eller utan feber eller andra uppenbara symtom på infektion, har rapporterats efter medicinsk abort där man använde icke godkänd vaginal eller buccal administrering av misoprostoltabletter för oral användning. Läkarna ska vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:

- Huvudvärk

Blodkärl

Mindre vanliga:

- Hypotoni (0,25 %)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

- Illamående, kräkningar, diarré (dessa biverkningar relaterade till prostaglandinanvändning rapporteras ofta).

Vanliga:

- Kramper, lätta eller måttliga.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

- Överkänslighet: hudutslag (ovanliga, 0,2 %).

Sällsynta:

- Enstaka fall av urtikaria, erythrodermi, erythema nodosum, toxisk epidermal nekrolys har också rapporterats.

Mycket sällsynta

- Angiödem

Ingen känd frekvens:

- Akut generaliserad exantematös pustulos

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga:

- Livmodersammandragningar eller -kramper är mycket vanliga (10-45 %) under timmarna efter intag av prostaglandin.

Vanliga:

- Riklig blödning förekommer i cirka 5 % av fallen och kan kräva skrapning i upp till 1,4 % av fallen.

Sällsynta:

- Vid abortinduktion under andra trimestern eller induktion av förlossning p.g.a. intrauterin fosterdöd under tredje trimestern har uterusruptur rapporterats i mindre vanliga fall efter intag av prostaglandin. Sådana rapporter har speciellt förekommit för multipara eller kvinnor med ett kejsarsnittsärr.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta:

- Sjukdomskänsla, vagala symtom (blodvallningar, yrsel, frossa), feber.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats:

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I händelse av ett oavsiktligt stort intag kan tecken på binjuresvikt förekomma. Tecken på akut intoxication kan kräva specialistbehandling, inklusive administrering av dexametason.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ÖVRIGA KÖNSHORMONER OCH MODULATOR FÖR FORTPLANTNINGSFUNKTIONEN/PROGESTERONBLOCKERARE.

ATC-kod: G03 X B01

Mifepriston är en syntetisk steroid med en antiprogesteron effekt som en följd av bindning till progesteronreceptorn.

Vid doser från 3 till 10 mg/kg peroralt hämmas effekten av endogent eller exogent progesteron hos olika djurarter (råtta, mus, kanin och apa). Denna effekt manifesteras i form av abort hos gnagare.

Hos kvinnor motverkar mifepriston progesteronets effekter på endometriet och myometriet vid doser som är större än eller motsvarar 1 mg/kg. Under graviditeten ökar mifepriston myometriets känslighet för den kontraktionsinducerande effekten av prostaglandin. Under den första trimestern möjliggör förbehandling med mifepriston dilatation av cervix uteri. Medan kliniska data har visat att mifepriston underlättar dilatation av cervix, finns det inga tillgängliga data som visar att detta leder till färre tidiga eller sena komplikationer vid dilatationsproceduren.

Vid önskan om avbrytande av tidig graviditet, leder kombinationen av mifepriston, följt av en prostaglandinanalogue, till att en fullständig abort sker i cirka 95% av fallen samt att utstötningen av graviditeten påskyndas.

I kliniska prövningar varierar resultaten något beroende på använt prostaglandin och tidsintervall till administrering.

Komplett abort, uppnås hos cirka 95% av patienterna, då 600 mg mifepriston kombineras med peroralt misoprostol 400 µg vid amenorré upp till 49 dagar. Om 600 mg mifepriston kombineras med gemeprostat vaginalt uppnås komplett abort hos 98 % vid amenorré upp till 49 dagar och 95% vid amenorré upp till 63 dagar.

I olika kliniska prövningar och beroende på vilket prostaglandin som använts, varierar graden av utebliven eller inkomplett abort. Misslyckad behandling inträffar hos 1,3 till 7,5% vid tillförsel av Mifegyne följt av en prostaglandinanalogue, enligt följande:

- i 0 till 1,5% av fallen fortsätter graviditeten,
- i 1,3 till 4,6% av fallen är aborten inkomplett, och utstötningen ofullständig
- i 0 till 1,4% av fallen är en exeres av livmodern nödvändig p.g.a. blödning

Vid graviditeter upp till 49 dagars amenorré, kan man från jämförande studier mellan 200 mg och 600 mg mifepriston i kombination med 400 µg misoprostol oralt inte utesluta en något ökad risk för fortsatt graviditet med dosen 200 mg.

Vid graviditeter upp till 63 dagars amenorré, tyder jämförande studier mellan 200 mg och 600 mg mifepriston i kombination med 1 mg gemeprostat vaginalt på att 200 mg mifepriston kan vara lika effektivt som 600 mg mifepriston:

- Komplett abort förekom med 200 mg och 600 mg hos 93,8% respektive 94,3% av kvinnor med < 57 dagars amenorré (n=777; WHO 1993), och hos 92,4% respektive 91,7% av kvinnor med 57 till 63 dagars amenorré (n=896; WHO 2001).
- Förekomsten av fortsatt graviditet med 200 mg och 600 mg var 0,5% respektive 0,3%, hos kvinnor med < 57 dagars amenorré, och 1,3% respektive 1,6%, hos kvinnor med 57 till 63 dagars amenorré.

Kombinationer av mifepriston med prostaglandinanalogue andra än misoprostol och gemeprostat har inte studerats.

Om mifepriston ges i en dos på 600 mg, 36 till 48 timmar före administrering av prostaglandin för avbrytande av graviditeten av medicinska skäl *efter den första trimestern*, förkortas abortinduktionens intervall samt minskas de prostaglandindoser som krävs för utstötningen av graviditeten.

När mifepriston används för förlossningsinduktion på grund av intrauterin fosterdöd, inducerar medlet utstötningen av fostret utan andra läkemedel i cirka 60% av fallen inom 72 timmar efter den första dosen. Om detta inträffar, är det inte nödvändigt att administrera prostaglandin eller oxytocin.

Mifepriston binder till glukokortikoidreceptorn. Hos djur hämmar det dexametasonets effekt vid doser på 10 till 25 mg/kg. Hos människa manifesteras antiglukokortikoideffekten vid en dos motsvarande eller större än 4,5 mg/kg genom en kompensatorisk förhöjning av ACTH och kortisol. Den glukokortikoida bioaktiviteten (GBA) kan vara sänkt i flera dagar som följd av en enda dos av 200 mg mifepriston för att avbryta en graviditet. Den kliniska innebörden av detta är oklar, men förekomsten av kräkningar och illamående kan emellertid öka hos känsliga kvinnor.

Mifepriston har en svag antiandrogen effekt, som endast visar sig hos djur under långvarig administrering av mycket höga doser.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mifepriston absorberas snabbt efter peroral administrering av en engångsdos på 600 mg. Maximal plasmakoncentration på 1,98 mg/l uppnås efter 1,30 timmar (genomsnitt för 10 patienter). Efter oral administrering av låga doser mifepriston (20 mg) är den absoluta biotillgängligheten 69 %.

Distribution

I plasma är mifepriston till 98 % bundet till plasmaproteiner: albumin och främst surt alfa-1-glykoprotein (AAG), till vilket bindningen är mättnadsbar. På grund av denna specifika bindning är distributionsvolymen och plasmaclearance för mifepriston omvänt proportionella mot plasmakoncentrationen av AAG.

Metabolism

N-demetylering och terminal hydroxylering av 17-propynylkedjan är de primära metaboliska reaktionsvägarna vid den oxidativa metabolismen i levern.

Eliminering

Det finns inget linjärt svar på dosering. Efter distributionsfasen är elimineringen först långsam, med en halveringstid på mellan ca. 12 och 72 timmar, och därefter minskar koncentrationen snabbare med en halveringstid på 18 timmar. Med teknik för radioreceptoranalys har den slutliga halveringstiden visat sig vara upp till 90 timmar, inklusive alla mifepristonets metaboliter som kan binda till progesteronreceptorer.

Mifepriston utsöndras huvudsakligen i faeces. Efter administrering av 600 mg radioaktivt märkt mifepriston, återfanns 10% av den totala radioaktiviteten i urinen och 90% i avföringen.

Egenskaper hos specifika grupper eller patienter

Nedsatt leverfunktion

En studie har genomförts för att bedöma farmakokinetiken för mifepriston och dess metaboliter (N-demetylerad, hydroxylerad och didemetylerad metabolit) hos 8 kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med 8 kvinnor med normal leverfunktion, behandlade med en oral engångsdos av 200 mg mifepriston. Totala C_{max} för mifepriston och dess metaboliter minskade till hälften hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. I likhet minskade totala AUC med 43 % respektive 50 % för mifepriston och N-demetylerade metaboliten hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Denna

minskning av exponering kan orsakas av en minskning av absorption och/eller proteinbindning, men den är troligen inte kliniskt relevant eftersom bedömningen av obunden fraktion (0,2 till 6 %) av mifepriston och dess metaboliter inte kunde utföras med tillräcklig noggrannhet för att urskilja någon signifikant skillnad mellan dessa två grupper. Med tanke på ovanstående, är den kliniska betydelsen av administrering av 200 mg mifepriston till patient med måttligt nedsatt leverfunktion okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier på råtta och apa i upp till 6 månader gav mifepriston effekter som var relaterade till dess antihormonella (antiprogesteron, antiglukokortikoid och antiandrogen) aktivitet.

I reproduktionstoxikologiska studier verkar mifepriston som ett potent abortmedel. Ingen teratogen effekt observerades hos råtta och mus, vars foster överlevde en exponering. Hos kaniner, vars foster överlevde en exponering, observerades dock fostermissbildningar (skalle, hjärna och ryggmärg). Effekten var dosberoende. Hos apa var antalet foster som överlevde mifepristonets abortframkallande effekt otillräckligt för en slutlig utvärdering. Inga evidens för teratogenicitet efter implantation observerades hos rått- och apembryon som exponerats för mifepriston in vitro.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Majsstärkelse

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 3 x 1, 15 x 1 eller 30 x 1 tabletter i perforerat endosblister (PVC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EXELGYN

216 boulevard Saint-Germain

75007 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11642

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1992-09-04 / 2009-08-19/2017-04-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-08