

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topogyne 400 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mikrogram misoprostol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, runda, plana tabletter, 11 mm diameter och 4,5 mm tjocka, med brytskåra på vardera sidan och ett dubbelt "M" präglad på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

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

4.1 Terapeutiska indikationer

Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré (se avsnitt 4.2).

Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern.

Misoprostol är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

- Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet, tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré:

400 mikrogram misoprostol tas som en peroral engångsdos 36 till 48 timmar efter intag av 600 mg mifepriston som en peroral engångsdos. Information om dosering av mifepriston finns i läkemedelsinformationen för mifepriston.

Kräkning inom 30 minuter efter intag kan leda till minskad effekt av misoprostol: i detta fall rekommenderas en ny 400 mikrogram tablett misoprostol peroralt.

- Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern:

Misoprostol tas som en enda oral dos på 400 mikrogram, 3 till 4 timmar före kirurgiskt ingrepp.

Kräkning inom 30 minuter efter intag kan leda till minskad effekt av misoprostol: i detta fall rekommenderas en ny 400 mikrogram tablett misoprostol peroralt.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade data gällande användning av misoprostol hos ungdomar.

Administreringssätt

Misoprostol tabletter är **endast för oralt bruk** och ska inte administreras på något annat sätt.

4.3 Kontraindikationer

- ***I samtliga fall:***

- Överkänslighet mot misoprostol eller andra prostaglandiner, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet som inte bekräftats med ultraljud eller biologiskt test
- Misstänkt utomkvedshavandeskap

- ***För indikationen medicinskt avbrytande av graviditet tillsammans med mifepriston:***

- Kontraindikation för mifepriston.
- Graviditet efter 49 dagars amenorré

När misoprostol används i kombination med mifepriston, se även kontraindikationer för mifepriston.

4.4 Varningar och försiktighet

- ***I samtliga fall:***

I avsaknad av specifika studier rekommenderas inte misoprostol till patienter med:

- ***Malnutrition***
- ***Leversvikt***
- ***Njursvikt***

Varningar

På grund av dess abortframkallande egenskaper ska misoprostol aldrig användas till kvinnor som vill fullfölja en pågående graviditet.

Graviditetens längd måste fastställas med anamnes och klinisk undersökning av patienten. Ultraljud av livmodern rekommenderas alltid.

Övrigt

På grund av förekomsten av ricinolja finns en risk för sensitisering.

Teratogenicitet

Patienter som beslutar att fortsätta graviditeten efter behandling måste informeras om risken för teratogenicitet. Denna risk ingår i målet med mifepriston- och misoprostolregimen eller en regimen med enbart misoprostol och ökar när andra regimer än de som nämns i avsnitt 4.2 används. Om fostret exponeras för misoprostol eller mifepriston ökar risken för utvecklande av Möbius syndrom och/eller amnionbandsyndrom och/eller anomalier i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.6). En andra metod för avbrytande av graviditeten ska övervägas. Om graviditeten fortsätter måste noggrann övervakning med ultraljud utföras på specialistklinik.

Alloimmunisering av rhesus

Avbrytande av graviditet kräver bestämning av rhesusfaktor och följaktligen förebyggande av alloimmunisering av rhesus samt övriga allmänna åtgärder som vanligen vidtas under avbrytande av graviditet.

Försiktighet

Kardiovaskulär risk

Sällsynta men allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtstillestånd, hjärtinfarkt och/eller kärlkramp och svår hypotoni) har rapporterats efter användning av misoprostol. Av denna anledning ska kvinnor med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (t.ex. ålder över 35 år med kronisk rökning, hyperlipidemi, diabetes) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom behandlas med försiktighet.

Påbörjande av preventivmedel efter avbrytande av graviditet

Under kliniska försök uppstod nya graviditeter mellan abort och fortsatta menstruationer. Därför rekommenderas att preventivmedel påbörjas omedelbart efter att abort har bekräftats medicinskt.

- ***Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré***

Varningar

Misoprostol FÅR ENDAST ges peroralt:

- ***i doser på högst 400 mikrogram***
- ***efter tidigare administrering av 600 mg mifepriston***
- ***inom intervallet 36 till 48 timmar efter intag av mifepriston***

Ikke avsedd användning ökar ALLA risker relaterade till metoden.

Denna metod kräver aktiv medverkan av kvinnan som ska informeras om förutsättningarna för denna metod:

- att behandlingen ska kombineras med mifepriston som ska administreras 36 – 48 timmar innan administrering av detta läkemedel
- att ett återbesök måste ske inom 14–21 dagar efter intag av mifepriston för att säkerställa att aborten är fullständig
- att metoden kan misslyckas, vilket leder till att graviditeten avbryts med en annan metod.

På grund av eventuella akuta effekter av misoprostol ska kvinnan informeras om sannolika tecken och symtom som kan uppstå och ges möjlighet att nå behandlingscentret direkt via telefon eller genom återbesök.

Om en graviditet inträffar med ett intrauterint preventivmedel (spiral) på plats måste detta avlägsnas före administrering av mifepriston/misoprostol.

Risker relaterade till metoden:

Metodens effektivitet minskar:

- när avsedd användning av läkemedlet inte tillämpas strikt
- med paritet

Misslyckande

Den icke försumbara risken för fortsatt graviditet förekommer i 1% av de fall där medicinskt avbrytande av graviditeten skedde inom 49 dagars amenorré och efter peroral administrering. Denna risk gör att återbesöket är obligatoriskt för att kontrollera att aborten är fullständig. I sällsynta fall av ofullständig abort kan det bli nödvändigt med kirurgiskt ingrepp.

Blödning

Patienten måste informeras om förekomsten av långvarig vaginal blödning (i genomsnitt cirka 12 dagar eller mer efter intag av mifepriston) som kan vara riklig. Blödning förekommer i de flesta fall och utgör inte på något sätt bevis på fullständig abort.

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

- hos 60% inträffar aborten inom 4 timmar efter intag av misoprostol
- hos 40% inträffar aborten inom 24–72 timmar efter intag av misoprostol

I sällsynta fall kan aborten inträffa före administrering av misoprostol (i cirka 3% av fallen). Detta utesluter inte återbesöket för att kontrollera att aborten är fullständig och att livmodern är tom.

Kvinnan ska informeras om att inte resa för långt bort från behandlingscentret förrän fullständig abort har konstaterats. Hon ska ges exakta anvisningar om vem hon ska kontakta och vart hon ska vända sig om eventuella problem uppstår, särskilt vid omfattande vaginala blödningar. Detta innebär blödning som varar längre än 12 dagar och/eller som är rikligare än en normal menstruationsblödning.

Ett återbesök måste äga rum inom 14–21 dagar efter intag av mifepriston för att bekräfta med lämpliga metoder (klinisk undersökning i kombination med mätning av beta-hCG eller ultraljud) att aborten är fullständig och att den vaginala blödningen har upphört. Vid kvarstående blödning (även lätt) efter återbesöket bör man inom några dagar kontrollera att denna upphört.

En vaginal blödning som kvarstår vid denna tidpunkt kan tyda på ofullständig abort eller odiagnostiserat utomkvedshavandeskap och lämplig behandling ska övervägas.

Eftersom rikliga blödningar som kräver skrapning förekommer i 0–1,4% av fallen under medicinskt avbrytande av graviditet, bör särskild vård ges till patienter med rubbnings av hemostasen, ökad blödningsbenägenhet eller anemi. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialistläkare beroende på typ av hemostasrubbing eller grad av anemi.

I händelse av en pågående graviditet som diagnostiserats efter återbesöket kommer avbrytande av graviditeten genom en annan metod att föreslås till kvinnan.

Infektion

Allvarliga (inklusive dödliga) fall av toxisk chock och septisk chock efter infektioner med atypiska patogener (*Clostridium sordellii* och *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupp A) har rapporterats vid medicinsk abort som utförts med icke godkänd vaginal eller buccal administrering av misoprostoltabletter.

Läkare ska vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Övrigt

Försiktighetsåtgärder relaterade till mifepriston bör också följas.

- **Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern.**

Varningar

Misoprostol FÅR ENDAST ges peroralt: - i doser på högst 400 mikrogram

Icke avsedd användning ökar ALLA risker relaterade till metoden.

- inga data finns tillgängliga för cervikal förberedelse med misoprostol inför kirurgisk abort efter första trimestern.
- Patienten ska informeras ingående om den kirurgiska metoden: lokal eller allmän anestesi och kort sjukhusvistelse krävs.

Misslyckandefrekvens

Framgångsfrekvensen för kirurgisk abort är över 97,7 %, vilket innebär att misslyckandefrekvensen är ca 2,3 %. Denna risk gör uppföljningsbesöket obligatoriskt för att kontrollera att aborten är fullständig. I sällsynta fall där aborten misslyckades krävs eventuellt en annan metod.

Blödning

Patienten bör informeras om möjlig förekomst av kraftig vaginal blödning efter att ha tagit misoprostol. Följaktligen bör misoprostol helst tas på behandlingskliniken före det kirurgiska ingreppet.

Risk för abort före det kirurgiska ingreppet

Det finns en risk för abort före det kirurgiska ingreppet, även om risken är låg.

Komplikation av det kirurgiska ingreppet

Sällsynta komplikationer inkluderar livmoderskador.

På grund av risken för uterin ruptur (mycket sällsynt under första trimestern) samt bristen på säkerhets- och effektivitetsstudier på livmödrar med ärrbildning måste misoprostol användas med försiktighet vid uterin skörhet, i synnerhet vid signifikant multiparitet eller en livmoder med ärrvävnad.

Behandlingen med misoprostol måste följas systematiskt efter en kirurgisk abort.

Ett återbesök måste äga rum inom 14 till 21 dagar efter den kirurgiska aborten. Vid feber, smärta, blödning som uppstår efter kirurgi, bör detta besök utföras omedelbart.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Misoprostol metaboliseras i huvudsak via fettsyraoxidation och har inte uppvisat någon negativ effekt på leverenzymsystemet MFO (mixed function oxidase, P450).

En minskning i effekten av misoprostol kan teoretiskt uppstå på grund av de prostaglandinhämmande egenskaperna hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra. Begränsad evidens tyder på att samtidig administrering av NSAID samma dag som misoprostol administreras inte har någon negativ påverkan på effekten av mifepriston eller misoprostol vad gäller cervixmognad eller uterus kontraktilitet och minskar inte den kliniska effekten av medicinskt avbrytande av graviditet.

Antacida kan minska misoprostols biotillgänglighet.

Antacida som innehåller magnesium kan förvärra diarré som orsakas av misoprostol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Misslyckande av avbrytande av graviditet (fortsatt graviditet) har förknippats med 3-faldig ökad risk för medfödda missbildningar/missbildningar för pågående graviditeter som exponeras för mifepriston och misoprostol eller enbart misoprostol, jämfört med kontrollgrupp (ca 2%). I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol förknippats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförädlning som leder till hypomimi, svårigheter med sugande, sväljande och ögonrörelser, med eller utan missbildningar i extremiteter) och med amnionbandsyndrom (bland annat missbildningar i extremiteter/amputationer, särskilt klumpfot, medfödd avsaknad av hand/händer, oligodaktyli, gomspalt) och anomalier i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniella anomalier såsom anencefali, hydrocefali, cerebellär hypoplasia, neuralrördefekter). Kvinnor som överväger medicinskt avbrytande av graviditet ska informeras noggrant om riskerna för fostret om aborten misslyckas och en annan metod för avbrytande av graviditeten inte är önskvärd.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om att återbesöket är obligatoriskt (se avsnitt 4.4) på grund av risken för att metoden för avbrytande av graviditeten misslyckas och på grund av risken för fostret.
- Om man vid återbesöket konstaterar att metoden har misslyckats (livsduglig pågående graviditet) och patienten fortfarande samtycker, bör avbrytande av graviditeten fullbordas med en annan metod.
- Om patienten önskar fortsätta graviditeten måste graviditeten följas noggrant på specialistklinik, med ultraljud med särskild uppmärksamhet på extremiteter och huvud.

Amning

Mifepriston är en lipofil substans och kan teoretiskt utsöndras i moderns bröstmjolk. Det finns emellertid inga tillgängliga data. Även misoprostol kan utsöndras i bröstmjolk och därför bör kvinnan undvika att amma under behandling med mifepriston och misoprostol eller enbart misoprostol.

Fertilitet

Misoprostol påverkar inte fertiliteten. Det är möjligt att kvinnan blir gravid igen när avbrytandet av graviditeten har fullbordats. Det är därför viktigt att informera patienten om att börja med ett preventivmedel omedelbart efter att avbrytandet av graviditeten har bekräftats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga kända data som tyder på att förmågan att framföra fordon påverkas. Yrsel kan förekomma som biverkning. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner bör denna möjliga biverkning tas i beaktande.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av misoprostol är vanligtvis en utvidgning av dess farmakologiska verkan och biotillgänglighet. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala besvär, t.ex. illamående, kräkningar, diarré och buksmärta.

Frekvensen av biverkningarnas förekomst klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga:

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

Mycket sällsynta:

Fall av allvarlig eller dödlig toxisk och septisk chock (orsakade av *Clostridium sordellii* eller *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupp A) som kan förekomma med eller utan feber eller andra tydliga symtom på infektion har rapporterats vid användning av icke godkänd vaginal eller bukal administrering av misoprostoltabletter. Läkare bör vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation, se avsnitt 4.4.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens:

Anafylaxi, överkänslighet

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:

Huvudvärk

Blodkärl

Sällsynta:

Sällsynta men allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtstillestånd, hjärtinfarkt och/eller kärlkramp och svår hypotoni) har rapporterats vid användning av misoprostol.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

Illamående, kräkningar, diarré (dessa gastrointestinala effekter relaterade till prostaglandinanvändning rapporteras ofta).

Vanliga:

Kramper, lätta till måttliga

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

Överkänslighet: Hudutslag (0,2%)

Sällsynta:

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

Mycket sällsynta:

Angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens:

Ryggsmärta

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga:

Sammandragningar eller kramper i livmodern (10–45%) under timmarna efter intag av misoprostol.

Blödning i livmodern

Vanliga:

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

Medfödda och/eller genetiska störningar

Vanliga:

Fostermissbildningar

Sällsynta:

Fosterdöd

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta:

Sjukdomskänsla, vagala symtom (värmevallningar, yrsel, frossa), feber

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Sällsynta:

Uterusruptur: uterusruptur har i sällsynta fall rapporterats efter prostaglandinintag för att avbryta en graviditet i andra trimestern eller vid induktion av förlossning efter intrauterin fosterdöd i tredje trimestern. Uterusruptur uppstod främst hos multipara kvinnor eller hos kvinnor som har ett ärr efter kejsarsnitt.

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 Överdosering

Vid överdosering ska symtomatisk behandling och lämplig medicinsk vård ges. Gastrointestinal blödning, njursvikt, akut rabdomyolys, uterusblödning och dödsfall har rapporterats efter en stor dos på 12 mg misoprostol.

Symtom relaterade till överdosering av misoprostol: sedering, tremor, kramper, dyspné, buksmärta, diarré, feber, blödning, kärlkramp, hypotoni och bradykardi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: uteruskontraherande medel – oxytocin/prostaglandin

ATC-kod: G02AD06

- *I samtliga fall*

Vid den rekommenderade doseringen inducerar misoprostol (en syntetisk analog av prostaglandin E₁) kontraktioner av glatta muskelfibrer i myometrium och en relaxation av cervix uteri. Misoprostols uterotoniska egenskaper bör underlätta öppningen av cervix uteri.

Vid den rekommenderade doseringen bör misoprostol inte medföra kardiella, hepatiska eller renala biverkningar.

- *Medicinskt avbrytande av pågående intra-uterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré*

Misoprostol används i kombination med mifepriston för avbrytande av graviditet ≤ 49 dagars amenorré.

Vid tidigt avbrytande av graviditet leder kombinationen mifepriston och misoprostol till en ökning av andel lyckade fall med cirka 95% och påskyndar aborten av det befruktade ägget. Andelen lyckade fall är cirka 95% när 600 mg mifepriston kombineras med misoprostol 400 mikrogram peroralt upp till 49 dagars amenorré.

Misoprostols uterotona egenskaper bör underlätta öppnandet av livmoderhalsen och utstötningen av intrauterina rester.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Misoprostol absorberas snabbt efter peroral administrering, med maximal plasmakoncentration av den aktiva metaboliten (misoprostolsyra) efter cirka 30 minuter. Elimineringshalvtiden i plasma för misoprostolsyra är 20–40 minuter.

Distribution

Den fria syran av misoprostol är bundet till plasmaproteiner till mindre än 90%. Misoprostol metaboliseras genom fettsyraoxidation som förekommer i flera organ i kroppen.

Eliminering

Efter peroral administrering av ^3H -misoprostol utsöndras cirka 73% av radioaktiviteten i urinen och cirka 15% i faeces. Cirka 56% av den totala radioaktiviteten elimineras inom 8 timmar via urinen.

Administrering av misoprostol med födoämnen förändrar inte biotillgängligheten av misoprostolsyra, men minskar den maximala plasmakoncentrationen på grund av en långsammare absorptionshastighet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vid höga upprepade doser hos råtta och kanin var misoprostol toxiskt för foster och embryo. Ingen teratogen effekt observerades.

I studier på hund, råtta och mus med engångsdos och upprepade doser flera gånger högre än dosen till människa befanns de toxikologiska fynden överensstämma med de kända farmakologiska effekterna hos prostaglandiner av E-typ, med de huvudsakliga symtomen diarré, kräkningar, pupillutvidgning, tremor och hyperpyrexia.

Intrauterin men inte intragastrisk tillförsel av misoprostol till råtta försämrade signifikant mortaliteten av uterusinfektion orsakad av *Clostridium sordellii* och försämrade bakteriell clearance *in vivo*.

Misoprostol har påvisats förändra kalciumhomeostasen i neuro-2a-celler och bidra till onormal cellfunktion *in vitro*. Obalans i kalciumhomeostasen kan möjligen påverka tidig nervcellsutveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydrerad ricinolja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC-PCTFE/Alu blister: 1 år.
OPA-Alu-PVC/Alu blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Tabletter som inte förvaras i blister eller som inte används omedelbart måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 4, 16 eller 40 tabletter per förpackning

Tabletterna är förpackade i perforerad endosblister av PVC-PCTFE/Aluminium eller OPA-Aluminium-PVC/Aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

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

46903

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-11-23/ 2017-04-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-25