

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mifegyne 200 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg mifepristonia.  
*Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.*

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltaiset, sylinterimäiset, kaksoiskuperat tabletit, joiden halkaisija on 11 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”167 B”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

Raskaudenkeskeytykseen. Mifepristoni-antiprogesteronia ja prostaglandiiniainalogia voidaan määrätä ja antaa vain maakohtaisten kansallisten lakien ja asetusten mukaisesti.

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### 1- Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys.

Sekventiaalisessa käytössä prostaglandiiniainalogin kanssa viimeistään 63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä (ks. kohta 4.2).

##### 2- Kohdunkaulan (cervix uteri) pehmentäminen ja laajentaminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

##### 3- Prostaglandiiniainalogien vaikutukseen valmistaminen lääketieteellisistä syistä tehtävässä raskaudenkeskeytyksessä (*ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen*).

##### 4- Synnytyksen käynnistäminen kuolleen sikiön poistamiseksi kohdusta. Potilailla, joilla prostaglandiinia tai oksitosiinia ei voida käyttää.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### 1-Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

Antotapa on seuraava:

- Viimeistään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä:

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksena (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta, minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiiniainalogin anto: misoprostolia 400 µg suun kautta tai gemeprostita 1 mg vaginaalisesti.

Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa 200 mg mifepristonia (eli yksi 200 mg:n tabletti) suun kautta kerta-annoksena, jota seuraa 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiiniainalogin anto: gemeprostita 1 mg vaginaalisesti (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Annosta täytyy suurentaa (600 mg:aan) käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-indusioijia (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

- 50–63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä:

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksena (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta, minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiiniainalogin anto: gemeprostita 1 mg vaginaalisesti.

Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa 200 mg mifepristonia (eli yksi 200 mg:n tabletti) suun kautta kerta-annoksena, jota seuraa 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiiniainalogin anto: gemeprostita 1 mg vaginaalisesti (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Annosta täytyy suurentaa (600 mg:aan) käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-indusioijia (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Tietoa misoprostolin tai gemeprostitin annostuksesta on kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoissa.

## **2- Kohdunkaulan (cervix uteri) pehmentäminen ja laajentaminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana**

Mifepristoni otetaan yhtenä 200 mg:n annoksena (1 tabletti) suun kautta, minkä jälkeen 36–48 (korkeintaan) tuntia myöhemmin kirurginen raskaudenkeskeytys.

## **3- Prostaglandiiniainalogien vaikutukseen valmistaminen lääketieteellisistä syistä tehtävässä raskaudenkeskeytyksessä**

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksena (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta 36–48 tuntia ennen aikataulun mukaista prostaglandiinin antoa, joka toistetaan niin usein kuin on aiheellista.

## **4- Synnytyksen käynnistäminen kuolleen sikiön poistamiseksi kohdusta**

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksena (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta päivittäisenä annoksena kahtena peräkkäisenä päivänä.

Synnytys tulee käynnistää tavanomaisilla menetelmillä, ellei se ole alkanut 72 tunnin kuluessa ensimmäisestä mifepristoniannoksesta.

Oksentaminen 45 minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta voi heikentää mifepristonin tehoa: tällaisessa tapauksessa suositellaan uuden 600 mg:n mifepristoniannoksen (esim. 3 kappaletta 200 mg:n tablettia) ottamista.

### *Pediatriset potilaat*

Mifepristonin käytöstä nuorilla on olemassa vain vähän tietoa.

## Antotapa

Mifepristonitabletit on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta eikä muun antoreitin kautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Tätä valmistetta EI SAA KOSKAAN määrätä seuraavissa tapauksissa.

#### **Kaikissa käyttöaiheissa:**

- krooninen lisämunaisten vajaatoiminta
- yliherkkyys mifepristonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea astma, johon hoito ei tehoa
- perinnöllinen porfyria.

#### **Käyttöaiheessa: lääkkeellinen raskaudenkeskeytys:**

- raskautta ei ole vahvistettu ultraäänellä tai biologisilla kokeilla
- raskaus on kestänyt yli 63 päivää kuukautisten pois jäämisestä
- epäillään kohdunulkoista raskautta
- vasta-aihe valitulle prostaglandiiniainalogille.

#### **Käyttöaiheessa: kohdunkaulan (cervix uteri) pehmentäminen ja laajentaminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä:**

- raskautta ei ole vahvistettu ultraäänellä tai biologisilla kokeilla
- raskaus on kestänyt vähintään 84 päivää kuukautisten poisjäämisestä
- epäillään kohdunulkoista raskautta.

#### **Käyttöaiheessa: prostaglandiiniainalogien vaikutukseen valmistaminen lääketieteellisistä syistä tehtävässä raskaudenkeskeytyksessä (ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen):**

- vasta-aihe valitulle prostaglandiiniainalogille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### **Varoitukset**

Abortoivien ominaisuuksiensa takia mifepristonin ei saa koskaan antaa raskaana olevalle naiselle, joka ei halua raskauden keskeytymistä.

Raskauden kesto on määriteltävä kysymällä potilaalta ja tutkimalla hänet kliinisesti. Kohdun ultraäänitutkimuksen tekeminen on suositeltavaa.

Mifepristonin yhteydessä on raportoitu vakavia ihohaittoja, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on vakavia ihohaittoja, on välittömästi lopetettava hoito mifepristonilla. Uuden hoidon aloitusta mifepristonilla ei suositella.

Mifepristonin 200 mg:n farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin naisilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna naisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Mifepristonin, N-demetyloidun metaboliitin, hydroksyloidun metaboliitin ja di-demetyloidun metaboliitin kokonais-AUC<sub>∞</sub> - ja C<sub>max</sub>-arvojen tilastolliset analyysit osoittivat sekä kokonaishuipun että altistuksen pienenevän potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin osallistujiin. Tämä altistuksen väheneminen voi johtua imeytymisen ja/tai proteiineihin sitoutumisen vähenemisestä. Keskivaikean maksan vajaatoiminnan

mahdollisia vaikutuksia sitoutumattomaan fraktioon ei kuitenkaan voitu määrittää. Yhteenvedona voi todeta, että 200 mg mifepristonin antamisen kliinisiä seurauksia potilaalle, jolla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

**Spesifisten tutkimusten puuttuessa mifepristonია ei suositella potilaille, joilla on:**

- **Aliravitsemus**
- **Maksan vajaatoiminta**
- **Munuaisten vajaatoiminta**

## 1- Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

Tämä menetelmä vaatii aktiivista osallistumista naiselta, jolle on tiedotettava menetelmän vaatimuksista:

- hoitokuuriin on välttämätöntä yhdistää prostaglandiiniainalogi, joka annetaan toisella käynnillä 36–48 tuntia tämän lääkkeen antamisen jälkeen,
- jälkitarkastus (kolmas käynti) on tarpeen suorittaa 14 - 21 päivän sisällä mifepristonin ottamisesta, jotta alkion/sikiön täydellinen poistuminen voitaisiin tarkistaa,
- menetelmä voi epäonnistua, jolloin raskaus joudutaan keskeyttämään muulla menetelmällä.

Jos potilas on tullut raskaaksi, vaikka hänellä on kohdunsisäinen ehkäisin, ehkäisin täytyy poistaa ennen mifepristonin antoa.

### • Menetelmään liittyvät riskit

#### - Epäonnistumiset

Hoito epäonnistuu 1,3 – 7,5 %:ssa tapauksista. Tämän vuoksi seurantakäynti on pakollinen, jotta alkion/sikiön täydellinen poistuminen voidaan tarkistaa.

Harvoissa tapauksissa, joissa alkio/sikiö ei poistu täydellisesti, kirurginen keskeytys saattaa olla tarpeen. Menetelmän tehokkuus heikkenee synnyttäneisyyden ja myös naisen ikääntymisen myötä.

#### - Verenvuoto

Potilaalle tulee kertoa pitkittyneestä ja mahdollisesti runsaasta emätinverenvuodosta (keskimäärin 12 päivää tai myöhemmin mifepristonin oton jälkeen). Verenvuotoa esiintyy melkein kaikissa tapauksissa, eikä se välttämättä merkitse täydellistä alkion/sikiön poistumista.

Verenvuoto voi tulla hyvin nopeasti misoprostolin oton jälkeen, ja joskus se tulee myöhemmin:

- 60 %:ssa tapauksista sikiö poistuu 4 tunnin kuluessa misoprostolin otosta
- 40 %:ssa tapauksista sikiö poistuu 24–72 tunnin kuluessa misoprostolin otosta.

Harvinaisissa tapauksissa sikiö voi poistua ennen prostaglandiiniainalogin antoa (noin 3 %:ssa tapauksista). Tämä ei tee seurantakäyntiä tarpeettomaksi, koska sikiön täydellinen poistuminen ja kohdun tyhjentyminen pitää tarkistaa.

Potilaalle on kerrottava, että hän ei saa matkustaa kauaksi hoitokeskuksesta, ennen kuin alkion/sikiön täydellinen poistuminen on osoitettu. Hänen on saatava tarkat ohjeet siitä, kenen puoleen kääntyä ja mihin mennä ongelmatapauksessa, erityisesti voimakkaan emätinverenvuodon yhteydessä. Tämä on vuotoa, joka kestää pidempään kuin 12 vuorokautta ja/tai on runsaampaa kuin normaali kuukautisvuoto.

Jälkitarkastus on tehtävä 14–21 päivän sisällä mifepristonin otosta. Tällöin tarkistetaan asianmukaisin keinoin (kliininen tutkimus, koriongonadotropiini-beeta (hCG-beta)-mittaus tai kaikukuvaus), että alkio/sikiö on poistunut ja että verenvuoto emättimestä on tyrehtynyt. Jos verenvuoto (myös lievä) jatkuu seurantakäynnin jälkeen, sen loppuminen on tarkistettava muutaman päivän sisällä. Mikäli raskauden epäillään jatkuvan, voi olla tarpeen suorittaa uusi kaikukuvaus.

Emätinverenvuodon jatkuminen tässä vaiheessa voi merkitä epätäydellistä aborttia tai diagnosoimatta jäänyttä kohdunulkoista raskautta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava.

Koska lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen aikana runsasta kohdunkaavinnan vaativaa verenvuotoa ilmenee 0–1,4 %:lla, on erityistä huolta pidettävä potilaista, joilla on hemostaattinen häiriö ja siihen liittyen alentunut veren hyytymiskyky tai joilla on anemia. Päätös lääkkeellisen tai kirurgisen menetelmän käyttämisestä on tehtävä hemostaattisen häiriön tyypin tai anemian tason mukaan konsultoiden alan erikoislääkäreitä.

Siinä tapauksessa, että raskauden todetaan jatkuvan seurantakäynnin jälkeen, naiselle ehdotetaan muuta raskaudenkeskeytysmenetelmää.

- Infektio

Kun raskaus on keskeytetty käyttäen ohjeiden vastaisesti mifepristoni 200 mg tablettia vaginaalisesti tai bukkalisesti, on raportoitu vakavia (myös kuolemaan johtavia) toksinen ja septinen sokki -tapauksia, joissa epätyypilliset patogeeneit (*Clostridium sordellii* ja *Escherichia coli*) ovat aiheuttaneet infektion. Kliinikkojen on oltava tietoisia tästä mahdollisesti kuolemaan johtavasta komplikaatiosta.

## 2- **Kohdun kaulan (cervix uteri) pehmentäminen ja laajentaminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä**

Jotta hoidon teho olisi täydellinen, kirurginen raskaudenkeskeytys on suoritettava viimeistään 36–48 tunnin kuluttua Mifegynen käytöstä.

• Menetelmään liittyvät riskit

- Verenvuoto

Naiselle on kerrottava emättimen mahdollisesti runsaastakin verenvuodon riskistä Mifegynen oton jälkeen. Hänelle on kerrottava, että raskaus voi keskeytyä jo ennen kirurgista toimenpidettä (vaikka riski on minimaalinen). Hänen on tiedettävä, minne mennä tarkistuttamaan alkion/sikiön poistumisen täydellisyys tai minne mennä missä tahansa hätätapauksessa.

Koska kohdunkaavinnan vaativaa runsasta verenvuotoa esiintyy noin 1 %:lla potilaista, hemostaattisista häiriöistä, alentuneesta verenhiyytymiskyvystä tai vaikeasta anemiasta kärsiviä naisia on seurattava erityisen huolellisesti.

- Muut riskit

Samat kuin kirurgisessa toimenpiteessä.

## **Käyttöön liittyvät varotoimet**

### 1- **Kaikissa tapauksissa**

Mikäli epäillään akuuttia lisämunaisten vajaatoimintaa, suositellaan deksametasonin antamista. 1 mg deksametasonia antagonisoi 400 mg:n annoksen mifepristonin.

Mifepristonin antiglukokortikoidivaikutuksen takia pitkäaikaisen kortikosteroidihoidon tehokkuus, mukaan lukien inhaloitavien kortikosteroidien tehokkuus astmapotilailla, saattaa vähentyä 3–4 päivän ajaksi Mifegynen ottamisen jälkeen. Hoitoa on muutettava tarpeen mukaan.

### Rh-allo-immunisaatio

Lääkkeellinen raskaudenkeskeytys vaatii Rhesus-määrityksen ja siten Rh-allo-immunisaation estämisen sekä muut yleiset raskaudenkeskeytykseen liittyvät toimenpiteet.

### Ehkäisyn aloittaminen lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen jälkeen

Kliinisten tutkimusten aikana raskauksia esiintyi sikiön poistumisen ja kuukautisten uudelleen alkamisen välissä. Siksi, kun raskauden keskeytyminen on varmistettu lääketieteellisellä tutkimuksella, on suositeltavaa aloittaa ehkäisy heti.

### Muuta

Myös prostaglandiinianalogeihin liittyviä varotoimia on noudatettava.

## **2- Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys**

Harvoja mutta vakavia kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydäninfarkti ja/tai sepelvaltimospasmi ja vakava hypotensio) on raportoitu prostaglandiinianalogen suuren annoksen intravaginaalisen ja lihaksensisäisen annon seurauksena. Suun kautta annettu misoprostoli voi olla myös mahdollinen akuuttien kardiovaskulaaritapahtumien riskitekijä. Tästä syystä naisia, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (esim. ikä yli 35 vuotta ja jatkuva tupakointi, hyperlipidemia, diabetes) tai todettu sydän- ja verisuonitauti, on hoidettava varovaisesti.

## **3- Mifegynen sekventiaalinen käyttö - Prostaglandiini, missä tahansa käyttöaiheessa**

Prostaglandiinin käyttöön liittyviin varotoimiin on ryhdyttävä tarpeen vaatiessa.

### **Prostaglandiinin antaminen**

Lääkkeen oton aikana ja kolmen sitä seuraavan tunnin aikana potilasta tulee seurata hoitokeskuksessa, jotta mahdolliset prostaglandiinin annon akuutit vaikutukset eivät jää havaitsematta. Hoitokeskuksessa täytyy olla asianmukainen lääketieteellinen varustus.

Kaikille naisille tulee hoitokeskuksesta lähtiessä antaa asianmukainen tarpeellinen lääkitys ja täydelliset neuvot todennäköisistä oireista, joita hänelle saattaa tulla ja hänellä täytyy olla mahdollisuus olla yhteydessä suoraan hoitokeskukseen joko puhelimitse tai sinne tulemalla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, myös aspiriini (asetyyliisalisyylihappo), voivat teoriassa heikentää menetelmän tehoa prostaglandiineja estävien ominaisuuksiensa vuoksi. Jotakin näyttöä on siitä, että tulehduskipulääkkeiden antaminen prostaglandiinin antopäivänä ei vaikuta haitallisesti mifepristonin tai prostaglandiinin kohdunkaulan kypsyymiseen tai kohdun supistuskäytyn kohdistuviin vaikutuksiin eikä heikennä lääkkeellisen raskauden keskeyttämisen kliinistä tehoa.

### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutus mifepristoniin

Mifepristonin ja CYP3A4:n estäjän itrakonatsolin samanaikainen anto suurensi mifepristonin AUC-arvoa 2,6-kertaiseksi ja sen metaboliittien 22-hydroksimifepristonin altistusta 5,1-kertaiseksi ja N-demetyylimifepristonin altistusta 1,5-kertaiseksi. Mifepristonin  $C_{\max}$  suureni 1,5-kertaiseksi, 22-hydroksimifepristonin 1,8-kertaiseksi ja N-demetyylimifepristonin  $C_{\max}$  aleni 0,7-kertaiseksi. Altistuksen oletetaan suurenevan, kun mifepristonia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa ( $C_{\max}$  nousee 1,5-kertaiseksi). Tämä ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen, kun mifepristonia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjän kanssa (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini tai greippimehu).

Mifepristonin samanaikaisen annon CYP3A4:n indusojan rifampisiin kanssa osoitettiin vähentävän mifepristonin AUC-arvoa 6,3-kertaisesti ja sen metaboliitteja 22-hydroksimifepristonia 20-kertaisesti ja N-demetyylimifepristonia 5,9-kertaisesti. Sen vuoksi tehon vähenemistä voidaan odottaa, kun mifepristonia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n indusojan kanssa (esim. rifampisiin, deksametasoni, mäkikuisma ja tietyt epilepsialääkkeet kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini).

Sen vuoksi, jos kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys on tarkoitus tehdä potilaalle, jota hoidetaan voimakkaalla tai keskivahvalla CYP3A4:n indusojalla, on suositeltavaa antaa 600 mg:n kerta-annos suun kautta (eli kolme 200 mg tablettia), minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin annetaan prostaglandiiniainalogi (misoprostolia 400 µg suun kautta tai gemeprostia 1 mg emättimeen).

## Mifepristonin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

*In vitro*- ja *in vivo*- tiedot osoittavat, että mifepristoni on CYP3A4:n estäjä. Mifepristonin samanaikainen anto CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa voi johtaa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen seerumissa. Koska mifepristoni eliminoituu hitaasti elimistöstä, tämänkaltaisen yhteisvaikutus saattaa kestää pitkään lääkkeen oton jälkeen. Sen tähden on noudatettava varovaisuutta annettaessa mifepristonia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, ja joilla on kapea terapeutinen leveys, mukaan lukien jotkut yleisanestesiassa käytettävät aineet.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläimillä (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta) mifepristonin keskenmenon aiheuttava vaikutus estää molekyylin teratogeenisten vaikutusten kunnollisen arvioinnin.

Keskenmenoa aiheuttavia annoksia pienemmillä annoksilla havaittiin epämuodostumia kaneissa, mutta ei rotissa, hiirissä eikä apinoissa.

Kliinisessä käytössä on ilmoitettu harvoin alaraajojen epämuodostumia (esimerkiksi kumpurajalkaa), kun on käytetty mifepristonia yksinään tai yhdessä prostaglandiinien kanssa. Yksi mahdollinen aiheuttaja voi olla amnionkurouma. Tietoa on kuitenkin liian vähän, jotta voitaisiin päätellä onko molekyyli ihmisellä teratogeeninen.

Tämän seurauksena:

- Naisille on kerrottava, että koska lääkkeelliseen raskaudenkeskeytykseen liittyy epäonnistumisen riski ja riski sikiölle, seurantakäynti on pakollinen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Mikäli seurantakäynnillä diagnosoidaan menetelmän epäonnistuminen (elinkykyinen raskaus jatkuu) ja jos potilas edelleen on samaa mieltä, raskaus on keskeytettävä toisella menetelmällä.
- Mikäli potilas haluaa jatkaa raskauttaan, raskautta seurataan tarkasti ultraäänitutkimuksin, kiinnittäen erityistä huomiota raajoihin, erikoisklinikassa.

## Imetys

Mifepristoni erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Näin ollen mifepristonin käyttöä on vältettävä rintaruokinnan aikana.

## Hedelmällisyys

Mifepristoni ei vaikuta hedelmällisyyteen. On mahdollista, että nainen tulee raskaaksi uudelleen heti, kun raskaudenkeskeytys on tehty. Siksi on tärkeää kertoa potilaalle, että tämän tulee aloittaa ehkäisy heti, kun raskauden keskeytyminen on varmistettu.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoa lääkkeen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ei ole. Huimausta voi esiintyä haittavaikutuksena aborttiprosessin aikana. Ajettaessa tai koneita käytettäessä tämä mahdollinen haittavaikutus on otettava huomioon.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheyden luokitus on seuraavanlainen:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### Infektiot

#### *Yleiset:*

- Abortin jälkeinen infektio. Epäiltyjä tai todettuja infektoita (endometriitti, sisäsynnytintulehdus) on raportoitu alle 5 %:lla naisista.

#### *Hyvin harvinaiset:*

- Kun raskaus on keskeytetty käyttäen ohjeiden vastaisesti mifepristoni 200 mg tablettia vaginaalisesti tai bukkalisesti eikä oraalisesti, on raportoitu hyvin harvoja kuolemaan johtavia tai vakavia toksinen ja septinen sokki -tapauksia (aiheuttajina *Clostridium sordellii* tai *Escherichia coli*), joihin on voinut liittyä tai olla liittymättä kuume tai muita ilmeisiä infektion oireita. Kliinikkojen on oltava tietoisia tästä mahdollisesti kuolemaan johtavasta komplikaatiosta (ks. kohta 4.4 –Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

### Hermosto

#### *Harvinaiset:*

- Päänsärky

### Verisuonisto

#### *Melko harvinaiset:*

- Hypotensio (0,25 %)

### Ruoansulatuselimistö

#### *Hyvin yleiset:*



- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli (nämä prostaglandiinin käyttöön liittyvät vaikutukset ruoansulatuskanavaan ovat usein raportoituja).

*Yleiset:*

- Kouristelu, lievä tai kohtalainen.

#### Iho ja ihonalainen kudος

*Melko harvinaiset:*

- Yliherkkyys: ihottumat melko harvinaisia (0,2 %).

*Harvinaiset:*

- Yksittäisiä tapauksia urtikariaa, erythrodermiaa, kyhmyruusua, toksista epidermaalista nekrolyysiä on myös raportoitu.

*Hyvin harvinaiset:*

- Angioedeema

*Tuntematon:*

- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

#### Sukupuolielimet ja rinnat

*Hyvin yleiset:*

- Kohdun supistukset tai kouristelu (10-45 %) prostaglandiinin ottoa seuraavina tunteina.

*Yleiset:*

- Voimakasta verenvuotoa esiintyy noin 5 %:ssa tapauksista, ja se saattaa vaatia kohdunkaavinnan jopa 1,4 %:ssa tapauksista.

*Harvinaiset:*

- Raskauden toisella kolmanneksella tapahtuvan raskaudenkeskeytyksen käynnistämisen aikana tai sen aikana, kun synnytys käynnistetään raskauden kolmannen kolmanneksen aikana kuolleen sikiön kohdusta poistamiseksi, kohdunrepeämiä on raportoitu harvoin prostaglandiinin oton jälkeen. Tapaukset ilmenivät erityisesti monisyntyäjillä tai naisilla, joille oli tehty keisarileikkaus.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Harvinaiset:*

- Huonovointisuus, vagaaliset oireet (kuumat aallot, huimaus, vilunväreet), kuume.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Jos valmistetta niellään vahingossa suuria määriä, lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä saattaa ilmetä. Merkit akuutista myrkytyksestä voivat vaatia erikoislääkärin hoitoa sekä deksametasonin antamista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: SUKUPUOLIHORMONIT JA GENITAALIJÄRJESTELMÄÄN  
VAIKUTTAVAT AINEET  
ATC-koodi: G03XB01.

Mifepristoni on syntetttinen steroidi, jolla on antiprogestatiivinen vaikutus, sillä se kilpailee progesteronin kanssa progesteronireseptoreihin sitoutumisesta.

Se estää endogeenisen tai eksogeenisen progesteronin vaikutuksen eri eläinlajeissa (rotta, hiiri, kaniini ja apina) suun kautta annettavilla 3-10 mg/kg:n annoksilla. Tämä vaikutus ilmenee raskauden keskeytymisenä jrsijöillä.

Naisilla vähintään 1mg/kg:n annoksilla mifepristoni antagonisoi progesteronin endometrisia ja myometrisia vaikutuksia. Raskauden aikana se herkistää kohtulihaksen prostaglandiinin supistuksia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana esihoido mifepristonilla aikaansaa kohdunkaulan (cervix uteri) laajenemisen ja avautumisen. Vaikka kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että mifepristoni helpottaa kohdunkaulan laajentumista, ei ole saatavilla tietoja, jotka osoittavat, että tämä johtaa laajenemisprosessin varhais- tai myöhäisvaiheeseen liittyvien komplikaatioiden määrän laskuun.

Jos raskaudenkeskeytys tehdään aikaisessa vaiheessa, prostaglandiiniainalogin käyttö sekventiaalisessa hoitokuurissa mifepristonin käytön jälkeen suurentaa onnistumisprosentin noin 95 %:iin tapauksista ja nopeuttaa sikiön poistumista.

Kliinisten tutkimusten tulokset vaihtelevat jonkin verran riippuen käytetystä prostaglandiinista ja käyttöajankohdasta.

Onnistumisten määrä on suunnilleen 95 %, kun 600 mg mifepristonia yhdistetään suun kautta otettavaan 400 µg:n misoprostoliannokseen viimeistään 49. päivänä kuukautisten poisjäämisestä. Vaginaalisesti annetun gemeprostin kanssa onnistumisprosentti on 98 % kun hoito annetaan viimeistään 49. päivänä kuukautisten poisjäämisestä ja 95 %, kun hoito annetaan viimeistään 63. päivänä kuukautisten poisjäämisestä.

Epäonnistumisen määrä vaihtelee eri kliinisissä tutkimuksissa ja käytetyn prostaglandiinityypin mukaan. Kun Mifegyneä annetaan sekventiaalisesti ennen prostaglandiiniainalogia, epäonnistumisia esiintyy 1,3–7,5 %:ssa tapauksista ja niistä:

- 0 – 1,5 %:ssa raskaus jatkuu
- 1,3 – 4,6 % ovat osittaisia abortteja, joissa alkio/sikiö ei poistu kokonaan
- 0 – 1,4 %:ssa tehdään hemostaattinen kohdunkaavinta

Kuukautisten poisjäämisestä 49. päivään saakka kestäneistä raskauksista tehdyt vertailevat tutkimukset, joissa mifepristonia käytettiin 200 mg tai 600 mg yhdessä oraalisen 400 µg:n misoprostoliannoksen kanssa, eivät voi poissulkea hieman suurempaa raskauden jatkumisen riskiä 200 mg:n annoksella.

Kuukautisten poisjäämisestä 63. päivään saakka kestäneistä raskauksista tehdyt vertailevat tutkimukset, joissa mifepristonia käytettiin 200 mg tai 600 mg yhdessä vaginaalisesti annetun 1 mg:n gemeprostiannoksen kanssa, viittaavat siihen, että 200 mg mifepristonia saattaa olla yhtä tehokas kuin 600 mg mifepristonia.

- Täydellisten raskauden keskeytysten määrät 200 mg:lla ja 600 mg:lla olivat 93,8 % ja 94,3 % naisilla, joilla oli kuukautisten pois jäämisestä alle 57 päivää (n=777, WHO 1993) sekä vastaavasti 92,4 % ja 91,7 % naisilla, joilla kuukautisten poisjäämisestä oli 57-63 päivää (n=896, WHO 2001).
- Jatkuvien raskauksien määrä 200 mg:lla ja 600 mg:lla olivat 0,5 % ja 0,3 % naisilla, joilla kuukautisten poisjäämisestä oli alle 57 päivää ja 1,3 % ja 1,6 % naisilla, joilla kuukautisten pois jäämisestä oli 57-63 päivää.

Mifepristonihoidon yhdistämistä muihin prostaglandiinianalogeihin kuin misoprostoliin ja gemeprostiin ei ole tutkittu.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen lääketieteellisistä syistä tehdyssä raskaudenkeskeytyksessä 600 mg:n mifepristoniannos 36–48 tuntia ennen ensimmäistä prostaglandiinin antoa lyhentää raskaudenkeskeytyksen käynnistämisen ja abortin aikaväliä ja myös pienentää alkion/sikiön poistumiseen tarvittavia prostaglandiiniannoksia.

Kun mifepristonია käytetään synnytyksen käynnistämiseksi kuolleen alkion/sikiön poistamiseksi kohdusta, yksin käytettynä se indusoi sikiön poistumisen noin 60 %:ssa tapauksista ensimmäistä lääkkeenottoa seuraavien 72 tunnin aikana. Tällaisessa tapauksessa prostaglandiinin tai oksitosiinin antoa ei tarvita.

Mifepristoni sitoutuu glukokortikoidireseptoriin. Eläimillä se estää deksametasonin vaikutuksen 10–25 mg/kg:n annoksilla. Ihmisellä antiglukokortikoidivaikutus havaitaan 4,5 mg/kg:n tai sitä suuremmalla annoksella ACTH:n (adrenokortikotrooppinen hormoni) ja kortisolin kompensatorisena nousuna. Glukokortikoidin bioaktiivisuus (GBA) voi laskea usean päivän ajaksi raskaudenkeskeytykseen annetun 200 mg:n mifepristonikerta-annoksen jälkeen. Tämän aiheuttamat kliiniset seuraamukset ovat epäselviä; oksentelu ja pahoinvointi voivat kuitenkin lisääntyä herkällä naisilla.

Mifepristonilla on heikko antiandrogeninen vaikutus, joka ilmenee vain pitkäaikaisesti suurille annoksille altistetuilla eläimillä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

Mifepristoni imeytyy nopeasti suun kautta annetun 600 mg:n kerta-annoksen annon jälkeen.

Huippupitoisuus, 1,98 mg/l, saavutetaan 1,30 tunnin kuluttua (10 koehenkilön keskiarvo).

Pienten suun kautta annettujen mifepristoniannosten (20 mg) absoluuttinen hyötyosuus on 69 %.

### *Jakautuminen*

Plasmassa mifepristoni sitoutuu 98-prosenttisesti plasman proteiineihin: albumiiniin ja pääasiassa alfa-1-happoglykoproteiiniin (AAG), johon sitoutuminen on saturoituva. Tämän spesifisen sitoutumisen takia jakautumisvolyymi ja plasman mifepristonin puhdistuma ovat kääntäen suhteessa plasman AAG-pitoisuuteen.

### *Biotransformaatio*

17-propynylyliketjun N-demetylaatio ja terminaalinen hydroksylaatio ovat maksan oksidatiivisen metabolian ensisijaisia reittejä.

### *Eliminaatio*

Annosvaste ei ole lineaarinen. Jakautumisvaiheen jälkeen eliminaatio on ensin hidasta konsentraation laskiessa puoleen noin 12–72 tunnissa, jonka jälkeen se on nopeampaa antaen eliminaation puoliintumisaikaksi 18 tuntia. Radioaktiivisilla reseptorimääritystekniikoilla saatu lopullinen puoliintumisaika on enintään 90 tuntia, mukaan lukien kaikki mifepristonin metaboliitit, jotka pystyvät sitoutumaan progesteronireseptoreihin.

Mifepristoni erittyy pääasiassa ulosteisiin. Radioaktiivisesti merkityn 600 mg:n annoksen annon jälkeen 10 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu virtsan ja 90 % ulosteiden mukana.

#### Ominaisuudet tietyissä kohderyhmissä tai potilasryhmissä

##### *Maksan vajaatoiminta*

Kahdeksalla naisella, joilla oli maksan vajaatoiminta ja kahdeksalla naisella, joilla maksan toiminta oli normaali, on tehty tutkimus, jossa naisille annettiin kerta-annoksena 200 mg mifepristonia suun kautta ja arvioitiin mifepristonin ja sen metaboliittien (N-demetyloitu metaboliitti, hydroksyloitu metaboliitti ja di-demetyloitu metaboliitti) farmakokinetiikkaa. Mifepristonin ja sen metaboliittien kokonais- $C_{max}$  pieneni puoleen potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta verrattuna osallistujiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Vastaavasti mifepristonin kokonais- $AUC_{\infty}$  pieneni 43 % ja N-demetyloidun metaboliitin 50 % potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta verrattuna osallistujiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Tämä altistumisen väheneminen voi johtua imeytymisen ja/tai proteiineihin sitoutumisen vähenemisestä. Sillä ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, koska mifepristonin ja sen metaboliittien sitoutumattomien fraktioiden (0,2–6 %) arviointia ei voitu tehdä riittävän tarkasti, jotta olisi voitu erottaa merkittävää vaihtelua näiden kahden ryhmän välillä. Edellä esitetyn perusteella 200 mg mifepristonin annon kliinisiä seurauksia potilaalle, jolla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa, enintään 6 kuukautta kestäneissä rotille ja apinoille suoritetuissa tutkimuksissa, mifepristonilla oli vaikutuksia, jotka liittyivät sen antihormonaaliseen (antiprogesteroni-, antiglukokortikoidi- ja antiandrogeni-) aktiivisuuteen.

Lisääntymiseen liittyvissä toksikologisissa tutkimuksissa mifepristoni toimii voimakkaana keskenmenon aiheuttavana aineena. Teratogeenistä vaikutusta ei havaittu rotissa eikä hiirissä, jotka jäivät henkiin sikiöaikaisen altistuksen jälkeen. Kuitenkin kaniineilla, jotka jäivät henkiin sikiöaikaisen altistuksen jälkeen, havaittiin sikiön poikkeavuuksia (kallonontelo, aivot ja selkäydin). Vaikutus oli annosriippuvainen. Apinoilla sellaisten sikiöiden määrä, jotka jäivät henkiin mifepristonin keskenmenon aiheuttavalle vaikutukselle altistumisen jälkeen, oli riittämätön lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Näyttöä teratogeenisuudesta implantaation jälkeen ei havaittu rotta- ja apina-alkioissa, joita altistettiin mifepristonille *in vitro*.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Maissitärkkelys

Povidoni (E1201)

Magnesiumstearaatti (E572)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1, 3 x 1, 15 x 1 tai 30 x 1 tabletin yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/alumiini).  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

EXELGYN  
216 boulevard Saint-Germain  
75007 Pariisi  
Ranska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14064

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2000/30.04.2017

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.11.2022

## 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” präglad 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 prostaglandinanalogue, 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 prostaglandinanalogue 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 gemeproston 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.

### **Pediatrik population**

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

### **Administreringsätt**

Mifepriston-tabletterna 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 odagnostiserad 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 rubbnings av hemostasen, med ökad blödningsbenägenhet,

eller vid anemi. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialläkare beroende på typ av hemostasrubbnings 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. På grund av 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 intravaginal och intramuskulär tillförsel av en hög dos av prostaglandinanaloger. Misoprostol som administreras peroralt kan också utgöra en potentiell riskfaktor för akuta kardiovaskulära händelser. 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 förses 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 iakttas när mifepriston administreras med läkemedel som är CYP3A4-substrat och som har ett smalt terapeutiskt fönster, inklusive vissa substanser som används vid allmän anestesi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

Vid subabortiva doser har missbildningar hos kaniner observerats, men inte hos råttor, 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 molekylerna har teratogen effekt hos människa.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om att uppföljningsbesöket är absolut nödvändigt, pga. 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 bröstmjölk 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 (mindre vanliga, 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 pga. 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 till (se detaljer nedan):

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I händelse av ett oavsiktligt stort intag kan tecken på binjuresvikt förekomma. Tecken på akut intoxikation 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 pga 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 förlösningsinduktion 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 rått 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 rått och mus, vars foster överlevde en exponering. Hos kaniner, vars foster överlevde en exponering, observerades dock fostermisbildningar (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**

14064

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

31.012000/30.04.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.11.2022