

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 prostaglandiiniin analogin anto: misoprostolia 400 µg suun kautta tai gemeprostia 1 mg vaginaalisesti.

- 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 prostaglandiiniin analogin anto: gemeprostia 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 prostaglandiiniin analogin anto: gemeprostia 1 mg vaginaalisesti (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Tietoa misoprostolin tai gemeprostin 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- Prostaglandiiniin analogien 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 prostaglandiiniin 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.

Spesifisten tutkimusten puuttuessa mifepristonin 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 prostaglandiini-analogi, 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 prostaglandiini-analogin antoa (noin 3 %:ssa tapauksista). Tämä ei tee seurantakäyntiä tarpeettomaksi, koska sikiön täydellinen poistuminen ja kohdun tyhjentäminen 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 tyyppin 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 patogeenit (*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 mifepristonia.

Mifepristonin antighukokortikoidivaikutuksen 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 suositeltava aloittaa ehkäisy heti.

Muuta

Myös prostaglandiini-analogeihin liittyviä varotoimia on noudatettava.

2- Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

Harvoja mutta vakavia kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydäninfarkti ja/tai sepelvaltimospasmi ja vakava hypotensio) on raportoitu prostaglandiini-analogin 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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska tämä lääke metaboloituu CYP3A4-entsyymien välityksellä, on mahdollista, että ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini ja greippimehu saattavat estää sen metaboliaa (mifepristonin pitoisuus seerumissa suurenee). Rifampisiini, deksametasoni, mäkikuisma ja tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini) saattavat puolestaan indusoida mifepristonin metaboliaa (mifepristonin pitoisuus seerumissa pienenee).

In vitro -inhibitiioon perustuen mifepristonin samanaikainen anto CYP3A4-substraattina toimivien 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.

Menetelmän teho voi teoreettisesti heikentyä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien aspiriinin (asetyyliisalisyylihappo) prostaglandiinin vaikutuksia vähentävien ominaisuuksien takia. Jotakin näyttöä on siitä, ettei samanaikainen tulehduskipulääkkeiden anto prostaglandiinin antopäivänä

vähennä mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutuksia kohdunkaulan kypsymiseen tai kohdun supisteluun eikä heikennä lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.

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.

Keskenmeno 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 mifepristonin 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

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

Hedelmällisyys

Mifepristonin 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 kudokset

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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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, lisämunaisten 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 synteettinen 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 jyrksijöillä.

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 esihoito 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 poisjäämisestä 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 poisjäämisestä oli 57-63 päivää.

Mifepristonihoidon yhdistämistä muihin prostaglandiiniainalogeihin 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 mifepristonia 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 oksitosiinien 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 herkillä naisilla.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 mifepristoniannostien (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-propynyliketjun 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 puoliintumisajaksi 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.

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

28.07.2021