

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEESEN NIMI

Mifegyne 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg mifepristonia.

Täydellinen apuaineluetelo, 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. KLIININSET TIEDOT

Raskaudenkeskeytykseen. Mifepristoni-antiprogesteronia ja prostaglandiinianalogia voidaan määräätä ja antaa vain maakohtaisen kansallisten lakiens ja asetusten mukaisesti.

4.1 Käyttöaiheet

1- Kohdun sisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys.

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

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

3- Prostaglandiinianalogien vaikutukseen valmistamineen lääke tie teellisi täysiistä tehtävässä raskauden keskeyksessä (ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen).

4- Synnytyksen käynnistämisen kuolleiden sikiön poistamiseksi kohdusta. Potilailla, joilla prostaglandiinia tai oksitosiinia ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1-Kohdun sisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

Antotapa on seuraava:

- Viimeistään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä:

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksesta (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta, minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiinianalogin anto: misoprostolia 400 µg suun kautta tai gemeprostia 1 mg vaginalisesti.

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

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

- 50–63 päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä:

Mifepristoni otetaan yhtenä 600 mg:n annoksesta (eli 3 kappaletta 200 mg:n tabletteja) suun kautta, minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin prostaglandiinianalogin anto: gemeprostia 1 mg vaginalisesti.

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

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

Tietoa misoprostolin tai gemeprostin annostuksesta on kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoissa.

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

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

3- Prostaglandiinianalogien vaikutukseen valmistaminen lääketieteellisesti syistä tehtävässä raskaudenkeskeyksessä

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

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

Oksentaminen 45 minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta voi heikentää mifepristonin tehoa: tällaisessa tapauksessa suositellaan uuden 600 mg:n mifepristonianoksen (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 määräätä seuraavissa tapauksissa.

Kaikissa käyttöaiheissa:

- krooninen lisämunuaisten vajaatoiminta
- yliherkkyyys 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 prostaglandiinianalogille.

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: prostaglandiinianalogien vaikutukseen valmistamineen lääketieteellisistä syistä tehtävässä raskaudenkeskeytysessä (ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen):

- vasta-aihe valitulle prostaglandiinianalogille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Abortivien ominaisuuksien takia mifepristonia ei saa koskaan antaa raskaana olevalle naiselle, joka ei halua raskauden keskeytymistä.

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

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

Mifepristoni 200 mg:n farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin naisilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna naisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Mifepristonin, N-demetyloidin metabolitin, hydroksyloidin metaboliitin ja di-demetyloidin metabolitiin kokonaist-AUC ∞ -ja C $_{max}$ -arvojen tilastolliset analyysit osoittivat sekä kokonaishuipun että altistuksen pienenevän potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna terveisii osallistujuihin. Tämä altistuksen väheneminen voi johtua imetyymisen ja/tai proteiineihin sitoutumisen vähenemisestä. Keskivaikean maksan vajaatoiminnan

mahdollisia vaiktuksia sitoutumattomaan fraktoon ei kuitenkaan voitu määrittää. Yhteenvetona voi todeta, että 200 mg mifepristonin antamisen kliinisiä seurausia potilaalle, jolla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei tunnetta.

Spesifisten tutkimusten puuttuessa mifepristonia ei suositella potilaille, joilla on:

- Aliravits emus
- Maksan vajaatoiminta
- Munuaisten vajaatoiminta

1- Kohdun sisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

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

- hoitokuuriin on vältämätöntä yhdistää prostaglandiinianalogi, 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 potilaas on tullut raskaaksi, vaikka hänen on kohdunsisäinen ehkäisin, ehkäisin täytyy poistaa ennen mifepristonin antoa.

- Menetelmään liittyvät riskit

- Epäonnistumiset

Hoito epäonnistuu 1,3 – 7,5 %:ssa tapauksista. Tämän vuoksi seurantakäyti 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 vältämättä 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 prostaglandiinianalogin antoa (noin 3 %:ssa tapauksista). Tämä ei tee seurantakäytiä tarpeettomaksi, koska sikiön täydellinen poistuminen ja kohdun tyhjentyminen pitää tarkistaa.

Potilaalle on kerrottava, että hän ei saa matkustaa kauaksi hoitokesuksesta, 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 normaalilla 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 diagnostoimatta jänyttä 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. Päättös 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.

- Infektiot

Kun raskaus on keskeytetty käyttäen ohjeiden vastaisesti mifepristoni 200 mg tablettia vaginaalisesti tai bukkaalisesti, on raportoitu vakavia (myös kuolemaan johtavia) toksinen ja septinen sokki -tapaaksi, joissa epätäyppiset patogenit (*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, hemostaatisista häiriöistä, alentuneesta verenhyytymiskyyvystä tai vaikeasta anemiasta kärsiviä naisia on seurattava erityisen huolellisesti.

- Muut riskit

Samat kuin kirurgisessa toimenpiteessä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

1- Kaikissa tapauksissa

Mikäli epäillään akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa, suositellaan deksametasonin antamista. 1 mg deksametasonia antagonistoi 400 mg:n annoksen mifepristonia.

Mifepristonin antiglukokortikoidivaikutuksen takia pitkääikaisen 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-määrityn ja siten Rh-allo-immunisaation estämisen sekä muut yleiset raskaudenkeskeytykseen liittyvät toimenpiteet.

Ehkäisyyn aloittaminen lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen jälkeen

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

Muuta

Myös prostaglandiinianalogeihin liittyviä varotoimia on noudatettava.

2- Kohdun sisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys

Harvoja mutta vakavia kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydäninfarkti ja/tai sepelvaltimospasmi ja vakava hypotensio) on raportoitu prostaglandiinianalogin käytön jälkeen. Tästä syystä naisia, joilla on sydän- ja verisuonitaudit 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 antamineen

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 hoitokeskusta 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 (asetyylisalisyylihappo), voivat teoriassa heikentää menetelmän tehoa prostaglandiineja estävien ominaisuuksensa vuoksi. Jotakin näyttöä on siitä, että tulehduskipulääkkeiden antaminen prostaglandiiniin antopäivänä ei vaikuta haitallisesti mifepristonin tai prostaglandiinin kohdunkaulan kypsymiseen tai kohdun supistuskykyyn kohdistuviiin vaikutuksiin eikä heikennä lääkkeellisen raskauden keskeyttämisen kliinistä tehoa.

Farmakokinettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus mifepristonin

Mifepristonin ja CYP3A4:n estäjän itrakonatsolin samanaikainen anto suurensi mifepristonin AUC-arvoa 2,6-kertaiseksi ja sen metaboliitti 22-hydroksimifepristonin altistusta 5,1-kertaiseksi ja N-demetyylimifepristonin altistusta 1,5-kertaiseksi. Mifepristonin C_{max} suurenvi 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 indusoijan rifampisiinin kanssa osoitettiin vähentävä mifepristonin AUC-arvoa 6,3-kertaisesta ja sen metaboliitteja 22-hydroksimifepristonia 20-kertaisesta ja N-demetyylimifepristonia 5,9-kertaisesta. Sen vuoksi tehon vähenemistä voidaan odottaa, kun mifepristonia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n indusoijan kanssa (esim. rifampisiini, deksametasoni, mäkikuisma ja tietyt epilepsialääkkeet kuten fenytoini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini).

Sen vuoksi, jos kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys on tarkoitus tehdä potilaalle, jota hoidetaan voimakkaalla tai keskivahvalla CYP3A4:n indusoijalla, on suositeltavaa antaa 600 mg:n kertannos suun kautta (eli kolme 200 mg tablettia), minkä jälkeen 36–48 tuntia myöhemmin annetaan prostaglandiinianalogi (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 pitoisuuskseen kohoamiseen seerumissa. Koska mifepristoni eliminoituu hitaasti elimistöstä, tämäkaltainen yhteisvaikutus saattaa kestää pitkään lääkkeen oton jälkeen. Sen tähden on noudatettava varovaisuutta annettaessa mifepristonia sellaisten lääkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, ja joilla on kapea terapeuttiin leveys, mukaan lukien jotkut yleisanestesiassa käytettävät aineet.

4.6 He deImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Keskenmenoaiheuttavia annoksia pienemmällä annoksilla havaittiin epämuodostumia kaneissa, mutta ei rotissa, hiirissä eikä apinoissa.

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

Tämän seurausena:

- 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 haittavaiketus on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheden luokitus on seuraavainen:

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 infekatioita (endometriitti, sisäsynnytintulehdus) on raportoitu alle 5 %:lla naisista.

Hyvin harvinaiset:

- Kun raskaus on keskeytetty käyttäen ohjeiden vastaisesti mifepristoni 200 mg tablettia vaginaalisesti tai bukkaalisesti eikä oraalisesti, on raportoitu hyvin harvoja kuolemaan johtavia tai vakavia toksinen ja septinen sokki -tapausia (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:

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

Yleiset:

- Kouristelu, lievä tai kohtalainen.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset:

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

Harvinaiset:

- Yksittäisiä tapauksia urtikariaa, erytrodermiaa, 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 monisynnyttäjillä tai naisilla, joille oli tehty keisarileikkaus.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinaiset:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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, lisämänuisten vajaatoiminnan merkkejä saattaa ilmetä. Merkit akuutista myrkytyksestä voivat vaatia erikoislääkärin hoitoa sekä deksametasonin antamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Mifepristoni on synteettinen steroidi, jolla on antiprogestatiivinen vaikutus, sillä se kilpaillee progesteronin kanssa progesteronireseptoreihin sitoutumisesta.

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

Naisilla vähintään 1mg/kg:n annoksilla mifepristoni antagonistoi progesteronin endometrisia ja myometrisia vaikutuksia. Raskauden aikana se herkistää kohtulihaksen prostaglandiinin supistuksia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana esihoido mifepristonilla aikaansa 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, prostaglandiinianalogin käyttö sekventiaalisessa hoitokuurissa mifepristonin käytön jälkeen suurentaa onnistumisprosentti 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 pojäjämisestä. Vaginaalisesti annetun gemeprostin kanssa onnistumisprosentti on 98 % kun hoito annetaan viimeistään 49. päivänä kuukautisten pojäjämisestä ja 95 %, kun hoito annetaan viimeistään 63. päivänä kuukautisten pojäjämisestä.

Epäonnistumisen määrä vaihtelee eri kliinisissä tutkimuksissa ja käytetyn prostaglandiinityypin mukaan. Kun Mifegyneä annetaan sekventiaalisesti ennen prostaglandiinianalogia, 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 pojäjämisestä 49. päivään saakka kestääneistä 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 pojäjämisestä 63. päivään saakka kestääneistä 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 jämisestä alle 57 päivää (n=777, WHO 1993) sekä vastaavasti 92,4 % ja 91,7 % naisilla, joilla kuukautisten pojäjämisestä 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 gemeprostiini ei ole tutkittu.

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

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 seuraamuksset ovat epäselviä; oksentelu ja pahoinvointi voivat kuitenkin lisääntyä herkillä naisilla.

Mifepristonilla on heikko antiandrogeeninen vaikutus, joka ilmenee vain pitkääikäisesti suurille annokslle 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 mifepristonianosten (20 mg) absoluuttinen hyötyosuuus 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 jakautumisvolyytti ja plasman mifepristonin puhdistuma ovat käantäen suhteessa plasman AAG-pitoisuuteen.

Biotransformaatio

17-propynyliglietjun N-demetylaatio ja terminaalinen hydroksylaatio ovat maksan oksidatiivisen metabolismin 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 progesteroniresoporeihin.

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-annoksen 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 keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna osallistujiihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Vastaavasti mifepristonin kokonais-AUC_∞ pieneni 43 % ja N-demetyloidun metaboliitin 50 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna osallistujiihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Tämä altistumisen väheneminen voi johtua imetyymisen ja/tai proteiineihin sitoutumisen vähenemisestä. Sillä ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, koska mifepristonin ja sen metaboliittien sitoutumattomien fraktioiden (0,2–6 %) arviontia ei voitu tehdä riittävän tarkasti, jotta olisi voitu erottaa merkittävästä vaihtelua näiden kahden ryhmän välillä. Edellä esitetyn perusteella 200 mg mifepristonin annon kliinisiä seurauksia potilaalle, jolla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

5.3 Prekliinis et tie dot turvallisuudesta

Toksikologisissa, enintään 6 kuukautta kestääneissä rotille ja apinoille suoritetuissa tutkimuksissa, mifepristonilla oli vaikutuksia, jotka liittyivät sen antihormonaaliseen (antiprogesteroni-, antiglukokortikoidi- ja antiandrogeeni-) aktiivisuteen.

Lisääntymiseen liittyvissä toksikologisissa tutkimuksissa mifepristoni toimii voimakkaana keskenmenon aiheuttavana aineena. Teratogenistä vaikutusta ei havaittu rotissa eikä hiiressä, 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. Näytöä teratogenisuudesta 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 Kestoaika

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 jälte 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

10.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mifegyne 200 mg tablett(er)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg mifepriston.

För fullständig förteckning över hjälpmitten, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ljusgula, cylindriska, bikonvexa tablett(er), med en diameter på 11 mm och ”167 B” präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

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

4.1 Terapeutiska indikationer

1- Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet.

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

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

3- Förberedelse för effekten av prostaglandinanaloger 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 Dosing och administreringssätt

Dosing

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 tablett(er) à 200 mg) och följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen misoprostol 400 µg oralt, eller gemeprost 1 mg vaginalt.

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

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

- **Mellan 50-63 dagars amenorré:**

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

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

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

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

2- Uppmijkning 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 värvkarbete startat inom 72 timmar efter den första dosen av mifepriston.

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

Pediatrisk population

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

Administrerings sätt

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

4.3 Kontraindikationer

Mifegyne FÅR ALDRIG förskrivas i följande fall.

Vid alla indikationer:

- kronisk binjuresvikt,
- överkänslighet mot mifepriston eller mot något hjälpméne 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 prostaglandinanalוג.

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 prostaglandinanalöger vid avbrytande av graviditet av medicinska skäl (efter den första trimestern):

- kontraindikationer för vald prostaglandinanalög

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 nekroly 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
- lever svikt
- njurs vikt

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 prostaglandinanalוג, 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 var 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 odiagnosierad 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 rubbningar av hemostasen, med ökad blödningsbenägenhet,

eller vid anemi. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialistläkare beroende på typ av hemostasrubbning 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 buckal administrering av misoprostoltablett(er). Läkare skall vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation.

2- Uppmijkning 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 var hon ska vända sig för att kontrollera att aborten är fullständig, eller vid andra akuta problem.

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

- Övriga risker

Övriga risker är dem som gäller vid kirurgisk abort.

Försiktighet

1- I samtliga fall

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

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

Rh-immunisering

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

Start av preventivmetoder efter medicinskt avbrytande av graviditet

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

Annat

Även de försiktighetsåtgärder som gäller prostaglandinanaloger ska följas.

2- Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Enstaka men allvarliga kardiovaskulära komplikationer (hjärtinfarkt och/eller kramp i kranskärlen och svår hypotoni) har rapporterats efter användning av prostaglandinanalogs. 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 itrakonazol ökade AUC för mifepriston 2,6-faldigt och dess metaboliter 22-hydroximifepriston och N-demetyl mifepriston 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-demetyl mifepriston. 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. itrakonazol, 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-demetyl mifepriston 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 tablettar 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 molekyrens eventuella teratogena effekt.

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

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 buckal administrering av misoprostoltablett 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 prostaglandinavändning 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 nekroly 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 symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Sällsynta:

- Sjukdomskänsla, vagala symptom (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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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 prostaglandinanalוג, 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 använd 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 gemeprost 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 används, varierar graden av utebliven eller inkomplett abort. Misslyckad behandling inträffar hos 1,3 till 7,5% vid tillförsel av Mifegyne följt av en prostaglandinanalוג, 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 gemeprost 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 prostaglandinanalöger andra än misoprostol och gemeprost har inte studerats.

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

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

Mifepriston binder till glukokortikoidreceptorn. Hos djur hämmar det dexametasonets effekt vid doser på 10 till 25 mg/kg. Hos mänskliga 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 innebördén av detta är oklar, men förekomsten av kräkningar och illamående kan emellertid öka hos känsliga kvinnor.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Egenskaper hos specifika grupper eller patienter

Nedsatt leverfunktion

En studie har genomförts för att bedöma farmakokinetiken för mifepriston och dess metaboliter (N-demetylerad, hydroxylerad och didemetylerad metabolit) hos 8 kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med 8 kvinnor med normal leverfunktion, behandlade med en oral engångsdos av 200 mg mifepriston. Totala C_{max} för mifepriston och dess metaboliter minskade till hälften hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. I likhet minskade totala AUC med 43 % respektive 50 % för mifepriston och N-demetylerade metaboliten hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Denna minskning av exponering kan orsakas av en minskning av absorption och/eller proteinbindning, men den är troligen inte kliniskt relevant eftersom bedömningen av obunden fraktion (0,2 till 6 %) av mifepriston och dess metaboliter inte kunde utföras med tillräcklig noggrannhet för att urskilja någon signifikant skillnad mellan dessa två grupper. Med tanke på ovanstående, är den kliniska betydelsen av administrering av 200 mg mifepriston till patient med måttligt nedsatt leverfunktion okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmännen

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 Förfäckningstyp och innehåll

1, 3 x 1, 15 x 1 eller 30 x 1 tablett i perforerat endosblister (PVC/aluminium).
Eventuellt kommer inte alla förfäckningsstorlekar 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

31.01.2000/30.04.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.04.2024