

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mifegyne 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg mifepriston.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Lysgule, sylindriske, bikonvekse tabletter, med en diameter på 11 mm preget med "167 B" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

Til svangerskapsavbrudd kan antiprogesteronet mifepriston og prostaglandinanalogen bare foreskrives og administreres i overensstemmelse med landets egne nasjonale lover og regelverk.

4.1 Indikasjoner

1- Medikamentelt avbrudd av intrauterint svangerskap.

I kombinasjon med etterfølgende prostaglandinanalogue ved opptil 63 dagers amenoré (se pkt. 4.2).

2- Oppmykning og dilatasjon av livmorhalsen i forkant av kirurgisk svangerskapsavbrudd i første trimester.

3- Tilrettelegging for bruk av prostaglandinanalogue ved svangerskapsavbrudd av medisinske grunner (*senere enn første trimester*).

4- Induksjon av fødsel ved intrauterin fosterdød.

Hos pasienter hvor det ikke kan brukes prostaglandin eller oksytocin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1- Medikamentelt avbrudd av intrauterint svangerskap

Administrasjonsmåten vil være som følger:

- Inntil 49 dagers amenoré:

Mifepriston inntas som én peroral enkeltdose på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), og 36 til 48 timer senere administreres prostaglandinanalogen: misoprostol 400 mikrogram peroralt eller 1 mg gemeprost vaginalt.

Alternativt kan også 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablett à 200 mg) inntas peroralt som én enkelt dose, og 36 til 48 timer senere administreres prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaper).

Dosejustering til en høyere dose (600 mg) er nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

- Mellom 50-63 dagers amenoré:

Mifepriston inntas som én peroral enkeltdose på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), og 36 til 48 timer senere administreres prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt.

Alternativt kan også 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablett à 200 mg) inntas peroralt som én enkelt dose, og 36 til 48 timer senere administreres prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaper).

Dosejustering til en høyere dose (600 mg) er nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Informasjon om doseringen av misoprostol eller gemeprost finnes i tilhørende preparatomtale.

2- Oppmykning og dilatasjon av livmorhalsen i forkant av kirurgisk svangerskapsavbrudd i første trimester

Mifepriston inntas som én peroral enkeltdose på 200 mg (1 tablett), etterfulgt 36 til 48 timer senere (men ikke mer) av kirurgisk svangerskapsavbrudd.

3- Tilrettelegging for bruk av prostaglandinanaloger ved svangerskapsavbrudd av medisinske grunner

Mifepriston inntas som én peroral enkeltdose på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), 36 til 48 timer før planlagt administrering av prostaglandin som deretter gjentas så ofte som foreskrevet.

4- Induksjon av fødsel ved intrauterin fosterdød

Mifepriston inntas som én peroral enkeltdose på 600 mg (f.eks. 3 tabletter à 200 mg) daglig, to dager på rad.

Fødselen bør induseres med vanlige metoder hvis den ikke har startet innen 72 timer etter den første administreringen av mifepriston.

Oppkast innen 45 minutter etter inntak kan føre til redusert effekt av mifepriston. I dette tilfellet anbefales peroralt inntak av en ny 600 mg dose (f.eks. 3 tabletter à 200 mg) med mifepriston.

Pediatrisk populasjon

Det finnes kun begrensede data tilgjengelige om bruk av mifepriston til ungdom.

Administrasjonsmåte

Mifepriston-tabletter er kun til peroral bruk og skal ikke inntas via noen annen administrasjonsvei.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette produktet MÅ ALDRI gis i følgende tilfeller:

Ved alle indikasjoner:

- kronisk binyresvikt,
- overfølsomhet overfor mifepriston eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- alvorlig astma som ikke er under kontroll med behandling,
- arvelig porfyri.

Ved indikasjonen: medikamentelt avbrudd av svangerskap:

- graviditet som ikke er bekreftet med ultralydundersøkelse eller biologiske prøver,
- graviditet senere enn 63 dagers amenoré,
- mistanke om ekstrauterint svangerskap,
- kontraindikasjon overfor den valgte prostaglandinanalogen.

Ved indikasjonen: oppmykning og dilatasjon av livmorhalsen i forkant av kirurgisk svangerskapsavbrudd:

- graviditet som ikke er bekreftet med ultralydundersøkelse eller biologiske prøver,
- graviditet ved 84 dagers amenoré eller senere,
- mistanke om ekstrauterint svangerskap.

Ved indikasjonen: Tilrettelegging for bruk av prostaglandinanaloger ved svangerskapsavbrudd av medisinske grunner (senere enn første trimester):

- kontraindikasjoner overfor valgt prostaglandinanalog.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

På grunn av mifepristons abortfremkallende egenskaper bør det aldri brukes til en gravid kvinne som ønsker å fullføre svangerskapet.

Svangerskapets status må fastslås gjennom utspørring og klinisk undersøkelse av pasienten. Ultralyd av livmoren anbefales.

Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose, er rapportert i forbindelse med bruk av mifepriston (se pkt. 4.8). Hos pasienter som opplever alvorlige kutane bivirkninger, skal behandling med mifepriston avsluttes umiddelbart. Gjentatt behandling med mifepriston anbefales ikke.

Farmakokinetikk, sikkerhet og tolerabilitet for mifepriston 200 mg ble undersøkt hos kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon og friske frivillige kvinnelige deltakere med normal leverfunksjon. Statistiske analyser av total AUC_∞ og C_{max} for mifepriston, N-demetylermetabolitt, hydroksylert metabolitt og di-demetylermetabolitt viste en reduksjon i både total C_{max} og eksponering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige deltakerne. Denne reduksjonen i eksponering kan være forårsaket av redusert absorpsjon og/eller proteinbinding. Mulige konsekvenser av moderat nedsatt nyrefunksjon på ubundet fraksjon kan imidlertid ikke fastslås. Som følge av dette er den kliniske betydningen av administrering av 200 mg mifepriston hos kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon ikke kjent.

Da det ikke foreligger noen spesifikke studier, bør ikke mifepriston anvendes til pasienter som lider av:

- ***Feilernæring***
- ***Svikt i leverfunksjonen***
- ***Nyresvikt***

1- Medikamentelt avbrudd av intrauterint svangerskap

Denne metoden krever aktiv medvirkning av kvinnen som må informeres om betingelsene:

- behovet for kombinert behandling med en prostaglandinanalog som skal administreres ved oppfølgingstimen (2. besøk) 36–48 timer etter at dette legemidlet er administrert,
- behovet for en oppfølgingstime (3. besøk) innen 14 til 21 dager etter inntak av mifepriston for å kontrollere at utdrivelsen er fullstendig,

- muligheten for at metoden kan mislykkes, noe som fører til at svangerskapet må avbrytes ved hjelp av en annen metode.

Hvis pasienten bruker spiral (IUD) og likevel har blitt gravid, må spiralen fjernes før mifepriston administreres.

- Risikoen forbundet med metoden

- Mislykket prosedyre

Den ikke-neglisjerbare risikoen for mislykket prosedyre forekommer i 1,3 til 7,5 % av tilfellene og gjør at den obligatoriske kontrolltiden er påkrevet for å kontrollere at utdrivelsen er fullstendig. I sjeldne tilfeller med ufullstendig utdrivelse, kan kirurgisk revisjon bli nødvendig. Effekten av den medisinske metoden for svangerskapsavbrudd reduseres ved paritet og med økende alder hos kvinnen.

- Blødninger

Pasienten må informeres om muligheten for langvarig og kraftig vaginal blødning (gjennomsnittlig i 12 dager eller mer etter inntak av mifepriston). Blødninger skjer i nesten alle tilfeller, og kan overhodet ikke anses som et bevis på fullstendig utdrivelse.

Blødningen kan skje svært raskt etter at misoprostol er inntatt, og noen ganger senere:

- Hos 60 % skjer utdrivelsen innen 4 timer etter at misoprostol er inntatt.
- I de øvrige 40 % av tilfellene skjer utdrivelsen innen 24–72 timer etter at misoprostol er inntatt.

Utdrivelsen kan i sjeldne tilfeller finne sted før prostaglandinanalogen administreres (ca. 3 % av tilfellene). Dette utelukker ikke oppfølgingstid for å kontrollere at utdrivelsen er fullstendig, og at livmoren er tom.

Pasienten skal informeres om at hun ikke bør reise langt fra behandlingsstedet før fullstendig utdrivelse er registrert. Hun må få nøyaktige instruksjoner om hvem hun skal kontakte og hvor hun skal henvende seg hvis det skulle oppstå komplikasjoner, spesielt når det gjelder kraftige vaginale blødninger. Dette er blødning som varer lenger enn 12 dager, og/eller som er kraftigere enn normal menstruasjonsblødning.

Pasienten må få en obligatorisk oppfølgingstid innen 14 til 21 dager etter inntaket av mifepriston for å få bekreftet ved egnede metoder (klinisk undersøkelse, sammen med Beta-HCG-måling eller ultralyd) at utdrivelsen er fullstendig, og at den vaginale blødningen har stoppet. Dersom de vaginale blødningene fortsetter (selv lette) etter oppfølgingstiden, bør det noen dager senere kontrolleres at de har stoppet.

Dersom det er mistanke om fortsatt graviditet, kan det være påkrevet med ultralydundersøkelse.

Hvis de vaginale blødningene har fortsatt frem til dette tidspunktet, kan dette indikere en ufullstendig abort eller et udiagnostisert ektopisk svangerskap, og en egnet behandling bør vurderes.

Siden store blødninger som krever hemostatisk utskrapning oppstår i 0 til 1,4 % av tilfellene ved medikamentelt fremkalt svangerskapsavbrudd, skal spesielle hensyn tas til pasienter med hemostatiske forstyrrelser med hypokoagulering eller med anemi. Avgjørelsen om å bruke medikamentell eller kirurgisk metode skal treffes i samråd med spesialister i henhold til type hemostatisk forstyrrelse og hvor alvorlig anemien er.

Dersom det blir diagnostisert fortsatt graviditet etter oppfølgingstiden, vil kvinnen få tilbud om svangerskapsavbrudd med en annen metode.

- Infeksjon

Alvorlige tilfeller (inkludert fatale tilfeller) av toksisk sjokk og septisk sjokk etter infeksjon med atypiske patogener (*Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*) er rapportert etter medisinsk abort

med bruk av 200 mg mifepriston etterfulgt av uautorisert vaginal eller bukkal administrering av misoprostol tabletter. Leger skal være oppmerksomme på denne potensielt dødelige komplikasjonen.

2- Oppmykning og dilatasjon av livmorhalsen før kirurgisk svangerskapsavbrudd

For at behandlingen skal ha full effekt, må administreringen av Mifegyne etterfølges av kirurgisk svangerskapsavbrudd 36 til maksimum 48 timer senere.

- Risikoen forbundet med metoden

- Blødninger

Kvinnen skal informeres om risikoen for vaginale blødninger, som kan være kraftige, i etterkant av inntak av Mifegyne. Hun skal også informeres om risikoen for abort før det kirurgiske inngrepet (selv om denne er minimal). Hun skal informeres om hvor hun skal henvende seg for å kontrollere at utdrivelsen er fullstendig, eller i ethvert nødstilfelle.

Siden store blødninger som krever utskrapning oppstår hos 1 % av pasientene, skal spesielle hensyn tas til pasienter med hemostatiske forstyrrelser, hypokoagulering eller alvorlig anemi.

- Andre risikoer

Risikoer kan oppstå i forbindelse med den kirurgiske prosedyren.

Forsiktighetsregler

1- I alle tilfeller

Ved mistanke om akutt binyresvikt anbefales administrering av deksametason. 1 mg deksametason motvirker en dose med 400 mg mifepriston.

På grunn av mifepristons antiglukokortikoide egenskaper, kan effekten av langvarig kortikosteroidbehandling, samt innhalerte kortikosteroider hos pasienter med astma, reduseres i løpet av 3 til 4 dager etter inntak av Mifegyne. Behandlingen bør derfor tilpasses dette.

Rhesus allo-immunisering

Medisinsk svangerskapsavbrudd krever rhesusbestemmelse og hvis aktuelt forebygging av rhesus allo-immunisering og andre generelle tiltak som vanligvis treffes under ethvert svangerskapsavbrudd.

Oppstart med prevensjon etter medisinsk svangerskapsavbrudd

Under kliniske utprøvinger inntraff svangerskap mellom embryoutdrivelse og gjenopptakelse av menstruasjon. Når et svangerskapsavbrudd ved medisinsk prosedyre er medisinsk bekreftet, anbefales det derfor å starte med prevensjon umiddelbart.

Annet

Forsiktighetsreglene vedrørende prostaglandinanalogene skal også overholdes.

2- Medikamentelt avbrudd av intrauterint svangerskap

Tilfeller av sjeldne, men alvorlige kardiovaskulære episoder (myokardinfarkt og/eller spasmer i koronararteriene og alvorlig hypotensjon) er blitt rapportert etter intravaginal og intramuskulær administrering av en høy dose med prostaglandin analog. Misoprostol som administreres peroralt kan også utgjøre en potensiell risikofaktor for akutte kardiovaskulære hendelser. Av den grunn skal det tas spesielle forholdsregler for kvinner med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (dvs. over 35 år med kronisk røyking, hyperlipidemi, diabetes) eller påvist kardiovaskulær sykdom.

3- Ved bruk av Mifegyne etterfulgt av prostaglandin, uansett indikasjon

Forholdsreglene som gjelder for den brukte prostaglandintypen skal følges der det er relevant.

Metode for administrering av prostaglandin

Ved inntak og i de 3 påfølgende timene bør pasienten overvåkes på behandlingsstedet, for å sikre at mulige akutte effekter av administrering av prostaglandin oppdages. Behandlingsstedet må være utstyrt med tilstrekkelig medisinsk utstyr.

Ved utskrivelse fra behandlingsstedet skal alle kvinnene få med seg nødvendige legemidler og informasjon om tegn og symptomer som vil kunne forekomme. Kvinnene skal ha direkte tilgang til behandlingsstedet enten per telefon eller ved fremmøte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamisk interaksjon

Det kan teoretisk sett oppstå redusert effekt av metoden på grunn av antiprostaglandinegenskapene til ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert aspirin (acetylsalisylsyre). Det er enkelte holdepunkter for at samtidig administrering av NSAIDs på samme dag som prostaglandin, ikke har noen uønsket påvirkning på effektene av mifepriston eller prostaglandin på modningen av livmorhalsen eller livmorens kontraksjonsevne, og ikke reduserer den kliniske effekten av medikamentelt svangerskapsavbrudd.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på mifepriston

Samtidig administrering av mifepriston og CYP3A4-hemmeren itraconazol ga en 2,6 ganger økning i AUC for mifepriston og en økning i eksponeringen for metabolittene 22-hydroksymifepriston og N-demetylmifepriston på henholdsvis 5,1 ganger og 1,5 ganger. C_{max} økte med 1,5 ganger for mifepriston og 1,8 ganger for 22-hydroksymifepriston og ble redusert med 0,7 ganger for N-demetylmifepriston. Økt eksponering forventes når mifepriston gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer (C_{max} øker med 1,5 ganger). Dette er imidlertid sannsynligvis ikke klinisk relevant. Ingen dosejustering er nødvendig når mifepriston gis samtidig med en CYP3A4-hemmer (f.eks. itraconazol, ketokonazol, erytromycin eller grapefruktjuice).

Samtidig administrering av mifepriston og CYP3A4-induktoren rifampicin viste redusert AUC for mifepriston med 6,3 ganger og for metabolittene 22-hydroksymifepriston og N-demetylmifepriston med henholdsvis 20 ganger og 5,9 ganger. Redusert effekt kan derfor forventes når mifepriston gis samtidig med en CYP3A4-induktor (f.eks. rifampicin, deksametason, prikkperikum og visse antikonvulsiva som fenytoin, fenobarbital, karbamazepin).

Ved medikamentelt avbrudd av intrauterint svangerskap hos pasient som samtidig behandles med en sterk eller moderat CYP3A4-induktor, anbefales det derfor å administrere én peroral enkeltdose på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), og 36 til 48 timer senere administrere prostaglandinanaloger (misoprostol 400 mikrogram peroralt, eller 1 mg gemeprost vaginalt).

Effekt av mifepriston på andre legemidler

In vitro- og *in vivo*-data tyder på at mifepriston er en CYP3A4-hemmer. Samtidig administrering av mifepriston kan føre til en økning i serumnivåene til legemidler som metaboliseres av CYP3A4. På grunn av kroppens langsomme utskillelse av mifepriston, kan slike interaksjoner observeres i en lengre periode etter administreringen. Derfor skal det tas forholdsregler når mifepriston administreres med legemidler som er CYP3A4-substrater og har et smalt terapeutisk vindu, inkludert virkestoffer som brukes ved generell anestesi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hos dyr (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata) utelukker den abortfremkallende effekten av mifepriston korrekt vurdering av molekylets teratogene effekt.

Med lavere doser uten abortfremkallende effekt, ble misdannelser observert hos kaniner, men ikke hos rotter, mus eller aper.

I klinisk praksis er sjeldne tilfeller av misdannelser i føttene (bl.a. klumpfot) rapportert ved administrering av mifepriston alene eller i kombinasjon med prostaglandiner. En mulig mekanisme kan være amnionbåndsyndrom. Data er imidlertid for begrensede til å avgjøre om molekylet har en teratogen effekt hos mennesker.

Derfor:

- Bør kvinnene informeres om at på grunn av risikoen for mislykket medikamentelt svangerskapsavbrudd og risikoen for fosteret, er oppfølgingstimen obligatorisk (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).
- Dersom det i oppfølgingstimen blir diagnostisert at metoden er mislykket (*levedyktig pågående svangerskap*), og dersom pasienten fremdeles er samtykkende, bør svangerskapet avsluttes med en annen metode.
- Skulle pasienten ønske å fortsette svangerskapet, bør svangerskapet overvåkes nøye med ultralyd, med spesiell oppmerksomhet rettet mot lemmene, hos spesialist.

Amming

Mifepriston skilles ut i morsmelk i små mengder. Det bør derfor unngås å bruke mifepriston under amming.

Fertilitet

Mifepriston påvirker ikke fertiliteten. Det er mulig at kvinnen blir gravid igjen rett etter at svangerskapsavbruddet er fullført. Det er derfor viktig å be pasienten starte med prevensjon umiddelbart etter at svangerskapsavbruddet er bekreftet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen kjent data som viser en effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan være en naturlig bivirkning etter aborten. Ved bilkjøring og bruk av maskiner bør det tas hensyn til denne mulige bivirkningen.

4.8 Bivirkninger

Frekvensene for forekomst av bivirkninger er klassifisert på følgende måte:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige:

- Infeksjon etter abort. Mistenkte eller bekreftede infeksjoner (endometritt, bekkeninfeksjon) er rapportert hos mindre enn 5 % av kvinnene.

Svært sjeldne:

- Svært sjeldne tilfeller av alvorlig eller fatalt toksisk eller septisk sjokk (forårsaket av (*Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*), med eller uten feber eller andre åpenbare symptomer på infeksjon, er rapportert etter medikamentelt svangerskapsavbrudd med bruk av uautorisert vaginal eller bukkal administrering av misoprostol tabletter til peroral bruk. Leger skal være oppmerksomme på denne potensielt dødelige komplikasjonen (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne:

- Hodepine

Karsykdommer

Mindre vanlige:

- Hypotensjon (0,25 %)

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige

- Kvalme, oppkast, diaré (disse gastrointestinale bivirkningene, relatert til bruk av prostaglandin er hyppig rapportert).

Vanlige:

- Kramper, lette eller moderate

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:

- Overfølsomhet: hudutslett mindre vanlig (0,2 %)

Sjeldne:

- Enkelttilfeller av urtikaria, erythrodermi, erythema nodosum og toksisk epidermal nekrolyse er også rapportert.

Svært sjeldne:

- Angioødem

Frekvensen ukjent:

- Akutt generalisert eksantematisk pustulose

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige:

- Svært vanlige kontraksjoner eller kramper i livmoren (10 til 45 %) i timene etter inntak av prostaglandin.

Vanlige:

- Kraftige blødninger forekommer i ca. 5 % av tilfellene og kan kreve hemostatisk utskrapning hos opptil 1,4 % av tilfellene.

Sjeldne:

- Uterusruptur er mindre vanlig rapportert etter inntak av prostaglandin ved induksjon av svangerskapsavbrudd i andre trimester eller ved induksjon av fødsel ved intrauterin fosterdød i tredje trimester. Disse rapportene gjaldt først og fremst flergangsfødende kvinner og kvinner med arr etter keisersnitt.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne:

- Malaise, vagussymptomer (hetetokter, svimmelhet, frysninger), feber.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Ved inntak av store mengder mifepriston ved et ulykkestilfelle kan det oppstå tegn på binyresvikt.

Symptomer på akutt forgiftning krever spesialistbehandling, samt administrering av deksametason.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ANDRE KJØNNSHORMONER OG MIDLER MED EFFEKT PÅ GENITALIA/ANTIPROGESTOGENER

ATC-kode: G03X B01.

Mifepriston er et syntetisk steroid med antiprogesteragen virkning ettersom det konkurrerer med progesteron om progesteronreseptorene.

Ved perorale doser fra 3 til 10 mg/kg hemmer legemidlet virkningen av endogent eller eksogent progesteron hos forskjellige dyrearter (rotte, mus, kanin og ape). Denne virkningen manifesteres i form av svangerskapsavbrudd hos gnagere.

Hos kvinner motvirker mifepriston progesteronets virkning på endometrium og myometrium i større doser eller lik 1mg/kg. Under svangerskap øker det sensitiviteten hos myometrium overfor prostaglandinenes kontraksjonsfremmende virkning. I løpet av første trimester, fremmer forbehandling med mifepriston dilatasjon og åpning av cervix uteri. Mens kliniske data har vist at mifepriston fremmer dilatasjon av cervix, finnes det ingen tilgjengelige data som kan angi at dette resulterer i en reduksjon av raten av tidlige eller senere komplikasjoner i forbindelse med dilatasjonsprosedyren.

Ved tidlig svangerskapsavbrudd fører kombinasjonen av en prostaglandinanalogue, administrert i etterkant av mifepriston, til en økning i suksessraten til ca. 95 % av tilfellene, og fremskynder ekspulsjon av abortmaterialet.

I kliniske studier finner man en liten variasjon i resultatene avhengig av den brukte prostaglandin-typen og applikasjonstidspunktet.

Suksessraten ved opp til 49 dagers amenoré er ca. 95 % når 600 mg mifepriston kombineres med 400 mikrogram misoprostol peroralt. Kombineres mifepriston med gemeprost vaginalt er suksessraten ved opp til 49 dagers amenoré 98 % og ved opp til 63 dagers amenoré 95 %.

Ifølge de kliniske studiene, varierer feilraten avhengig av den brukte prostaglandin-typen. Mislykkede prosedyrer oppstår i 1,3 til 7,5 % av tilfellene hvor det blir administrert Mifegyne etterfulgt av en prostaglandinanalogue, herav:

- 0 til 1,5 % pågående svangerskap,
- 1,3 til 4,6 % delvise aborter, med ufullstendig utdrivelse
- 0 til 1,4 % hemostatiske utskrapninger

Ved svangerskap opp til 49 dagers amenoré, kan man i komparative studier mellom 200 mg og 600 mg mifepriston i kombinasjon med 400 mikrogram misoprostol peroralt ikke utelukke en noe høyere risiko for fortsatte graviditeter med 200 mg dosen.

Ved svangerskap opp til 63 dagers amenoré, tyder komparative studier mellom 200 mg og 600 mg mifepriston i kombinasjon med 1 mg gemeprost vaginalt på at 200 mg mifepriston kan ha en like stor effekt som 600 mg mifepriston.

- Fullstendige abortrater ved bruk av 200 mg og 600 mg var på henholdsvis 93,8 % og 94,3 % hos kvinner med <57 dagers amenoré (n=777. WHO 1993), og 92,4 % og 91,7 %, hos kvinner med 57 til 63 dagers amenoré (n=896, WHO 2001).
- Ratene for fortsatte graviditeter med 200 mg og 600 mg var på respektivt 0,5 % og 0,3 % hos kvinner med <57 dagers amenoré, og på hhv. 1,3 % og 1,6 % hos kvinner med 57 til 63 dagers amenoré.

Kombinasjoner med mifepriston og andre prostaglandinanalogue enn misoprostol og gemeprost er ikke studert.

Ved svangerskapsavbrudd av medisinske grunner *senere enn første trimester* fører mifepriston, administrert i en dose på 600 mg mellom 36 til 48 timer i forkant av første administrering av

prostaglandin, til en reduksjon av perioden mellom induksjon og abort, samt til en reduksjon av prostaglandindosene som er nødvendig.

Ved bruk til induksjon av fødsel ved intrauterin fosterdød, fører mifepriston alene til utdrivelse i ca. 60 % av tilfellene innen 72 timer etter første inntak. I slike tilfeller er administrering av prostaglandin eller oksytociner ikke nødvendig.

Mifepriston binder seg til glukokortikoidreseptoren. Hos dyr hemmer det virkningen av deksametason ved doser fra 10 til 25 mg/kg. Hos mennesker opptrer den antiglukokortikoide virkningen ved en dose lik eller større enn 4,5 mg/kg som en kompensatorisk økning av ACTH og kortisol. Glukokortikoid bioaktivitet (GBA) kan bli svekket i flere dager etter en enkelt administrering av 200 mg mifepriston til svangerskapsavbrudd. De kliniske implikasjonene av dette er uklare, imidlertid kan det føre til økt kvalme og oppkast hos følsomme kvinner.

Mifepriston har en svak antiandrogen virkning som bare opptrer hos dyr ved langvarig administrering av svært høye doser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering av én enkelt dose på 600 mg, blir mifepriston raskt absorbert. Den maksimale konsentrasjonen på 1,98 mg/l oppnås etter 1,30 timer (basert på 10 testpersoner). Absolutt biotilgjengelighet er 69 % etter peroral administrering av lave mifepriston-doser (20 mg).

Distribusjon

I plasma bindes 98 % av mifepriston til proteinene albumin og hovedsakelig alfa-1-syre-glykoprotein, hvor bindingen kan mettes. På grunn av denne spesifikke bindingen er distribusjonsvolum og plasmaclearance av mifepriston omvendt proporsjonal med plasmakonsentrasjonen av alfa-1-syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Nedbrytning i lever skjer hovedsakelig via N-demetylering og terminal hydroksylering av 17-propynyl-kjeden av mifepriston.

Eliminasjon

Det er en ikke-lineær doserespons. Etter distribusjonsfasen skjer utskillelsen først langsomt, hvor konsentrasjonen reduseres til halvparten mellom ca. 12 og 72 timer, deretter går det raskere, noe som gir en halveringstid på 18 timer. Med radioreseptor-målemetoder, er den endelige halveringstiden vist å være opptil 90 timer, inklusive alle mifepriston-metabolitter som er i stand til å binde seg til progesteronreseptorer.

Mifepriston skilles hovedsakelig ut i feces. Etter administrering av en 600 mg radioaktiv merket dose, skilles 10 % av den samlede radioaktiviteten ut i urinen og 90 % i feces.

Karakteristikker hos spesifikke grupper testpersoner eller pasienter

Nedsatt leverfunksjon

Det er utført en studie med åtte kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon og åtte kvinner med normal leverfunksjon. De ble behandlet med en enkeltdose mifepriston 200 mg for å evaluere farmakokinetikken til mifepriston og dets metabolitter (N-demetylert metabolitt, hydroksylert metabolitt og di-demetylert metabolitt). Total C_{max} for mifepriston og metabolittene ble redusert til det halve hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakerne med normal leverfunksjon. Tilsvarende ble total AUC_{∞} redusert med 43 % og 50 % for mifepriston og N-demetylert metabolitt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakerne med normal leverfunksjon. Denne reduksjonen i eksponering kan være forårsaket av en reduksjon i absorpsjon og/eller proteinbinding. Dette er imidlertid sannsynligvis ikke klinisk relevant, ettersom evaluering av de ubundne fraksjonene av mifepriston og metabolittene (0,2 til 6 %) ikke kunne utføres med tilstrekkelig nøyaktighet til å kunne finne noen signifikant forskjell mellom de to

gruppene. Tatt i betraktning det ovenfor er den kliniske betydningen av administrering av 200 mg mifepriston til kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologiske studier hos rotter og aper opptil en varighet på 6 måneder, produserte mifepriston virkninger i forbindelse med dets antihormonale (antiprogesteron, antiglukokortikoid og antiandrogen) aktivitet.

I reproduksjonstoksikologiske studier virker mifepriston som et potent abortfremkallende middel. Det ble ikke observert noen teratogen effekt av mifepriston hos rotter og mus som overlevde føtal eksponering. Hos kaniner som overlevde føtal eksponering, ble det imidlertid observert misdannelser hos fosteret (hodeskalle, hjerne og ryggmarg). Effekten var doseavhengig. Hos aper var antallet fostre som overlevde den abortfremkallende virkningen av mifepriston ikke tilstrekkelige for en konkluderende vurdering. Det ble ikke observert tegn på teratogenitet *in vitro* hos rotte- og apeembryoer eksponert for mifepriston etter implantasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Maisstivelse
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat (E 572)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumsfolie perforert endoseblister med 1, 3 x 1, 15 x 1 eller 30 x 1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-01943

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.11.2000

Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

10. OPPDATERINGSDATO

11.08.2022