

Mifegyne

MR EF

Nordic Drugs

Tablett 200 mg

(ljusgula, cylindriska, bikonvexa tabletter.)

Progesteronhämmare

Aktiv substans:

Mifepriston

ATC-kod:

G03XB01

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-12.

Indikationer

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

1. **Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet.**
Tillsammans med en prostaglandinanalog, upp till 63 dagars amenorré (se avsnitt Dosering).
2. **Uppmjukning 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.

Kontraindikationer

Mifegyne FÅR ALDRIG förskrivas i följande fall.

Vid alla indikationer:

- kronisk binjuresvikt,
- överkänslighet mot mifepriston eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll,
- svår astma som ej kontrolleras av behandling,
- ärftlig porfyri.

Vid indikationen: medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

- graviditeten ej bekräftad med ultraljudsundersökning eller biologiskt test,
- graviditet efter mer än 63 dagars amenorré,
- misstänkt extrauterin graviditet,
- kontraindikation för vald prostaglandinanalogue.

Vid indikationen: uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort

- graviditeten ej bekräftad med ultraljudsundersökning eller biologiskt test
- graviditet efter 84 dagars amenorré eller längre,
- misstänkt extrauterin graviditet.

Vid indikationen: förberedelse för effekten av prostaglandinanalogue vid avbrytande av graviditet av medicinska skäl (efter den första trimestern):

- kontraindikationer för vald prostaglandinanalogue

Dosering

Dosering

1. Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Administreringen sker enligt följande:

- Upp till 49 dagars amenorré:

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) och följs 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalogen misoprostol 400 µg oralt, eller 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 Farmakodynamik. Farmakodynamiska egenskaper).

Dosjustering till en högre dos (600 mg) krävs vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt Interaktioner 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 Farmakodynamik. Farmakodynamiska egenskaper).

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

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

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

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 200 mg (1 tablett), som följs av en kirurgisk abort efter 36 till 48 timmar (men inte senare).

3. Förberedelse för effekten av prostaglandinanaloger vid avbrytande av graviditeten av medicinska skäl

Mifepriston tas som en oral engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), 36 till 48 timmar före planerad prostaglandinadministrering, vilken kan upprepas så ofta som det behövs.

4. Förlossningsinduktion vid intrauterin fosterdöd

Mifepriston tas som en oral dos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg) en gång dagligen, 2 dagar i följd.

Förlossningen bör sättas igång med hjälp av annan metod, om inget värkarbete startat inom 72 timmar efter den första dosen av mifepriston.

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

Varningar

På grund av mifepristons abortframkallande egenskaper får det aldrig användas av en kvinna med en pågående graviditet som hon vill fullfölja.

Graviditetsåldern måste fastställas genom samtal med patienten och klinisk undersökning. Uterint ultraljud rekommenderas.

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos, har rapporterats i samband med behandling med mifepriston (se avsnitt Biverkningar). För patienter som drabbas av allvarliga kutana biverkningar ska behandling med mifepriston omedelbart sättas ut. Återbehandling med mifepriston rekommenderas inte.

Farmakokinetiken, säkerheten och tolerabiliteten för mifepriston 200 mg undersöktes hos kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kvinnor med normal leverfunktion. Statistiska analyser av totala AUC och $C_{\max}$ för mifepriston, N-demetylerad metabolit, hydroxylerad metabolit och didemetylerad metabolit visade en minskning i både total maximal exponering och exponering hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska individer. Denna minskade exponering kan vara orsakad av en minskad absorption och/eller proteinbindning. Betydelsen av måttligt nedsatt leverfunktion på den obundna delen kunde dock inte fastställas. Sammanfattningsvis är den kliniska betydelsen av administrering av 200 mg mifepriston till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion okänd.

Eftersom det saknas specifika studier, rekommenderas inte mifepriston hos patienter med:

- undernäring
- leversvikt
- njursvikt

1. Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Den medicinska abortmetoden kräver aktiv medverkan av kvinnan, som måste vara väl informerad om förutsättningarna för metoden:

- nödvändigheten av att behandlingen ska kombineras med en prostaglandinanalogue, som administreras vid ett andra besök, 36-48 timmar efter administreringen av detta läkemedel,
- behovet av ett uppföljningsbesök (tredje besöket) inom 14 till 21 dagar efter intag av mifepriston för att fastställa att aborten är fullständig,
- risken för att den medicinska abortmetoden kan misslyckas, vilken kan leda till att graviditeten avbryts med hjälp av annan metod.

Om en graviditet inträffat med ett intrauterint preventivmedel på plats, måste detta alltid avlägsnas före behandling med mifepriston.

- Risker relaterade till metoden

- Utebliven effekt

Den icke försumbara risken för utebliven effekt, vilket inträffar i 1,3-7,5 % av fallen gör uppföljningsbesöket absolut nödvändigt för att fastställa att aborten är fullständig.

I sällsynta fall då utstötningen är ofullständig kan kirurgisk revision bli nödvändig.

Effekten vid medicinskt avbrytande av graviditeten minskar med paritet och därmed kvinnans stigande ålder.

- Blödning

Patienten måste informeras om att långvarig vaginal blödning (i genomsnitt cirka 12 dagar eller mer efter behandling med mifepriston) som kan vara riklig förekommer. Blödning förekommer hos nästan alla och är inte på något sätt ett bevis på att aborten är fullständig.

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

- Hos 60 % sker utstötningen inom 4 timmar efter intag av misoprostol
- Hos återstående 40 % av fallen sker utstötningen inom 24 till 72 timmar efter intag av misoprostol.

I sällsynta fall kan utstötningen ske före administrering av prostaglandinanalogen (cirka 3 % av fallen).

Även i sådana fall är ett uppföljningsbesök nödvändigt för att fastställa att aborten är fullständig och att uterus är tom.

Patienten måste informeras om att hon inte bör resa långt bort från behandlande klinik, så länge som en fullständig abort inte konstaterats. Hon bör få exakta instruktioner om vem hon ska kontakta och vart hon skall vända sig i händelse av uppdykande problem, särskilt vid en mycket riklig, vaginal blödning, dvs. en blödning som varar mer än 12 dygn och/eller är kraftigare än en normal menstruationsblödning.

Ett uppföljningsbesök måste äga rum inom 14 till 21 dagar efter intag av mifepriston för att med lämplig metod (klinisk undersökning, tillsammans med mätning av beta-hCG eller ultraljudsundersökning) säkerställa att aborten är fullständig och att den vaginala blödningen upphört. I händelse av kvarstående blödning (även lätt) efter återbesöket, bör ny kontroll göras inom ett par dagar för att fastställa att blödningen upphört.
Vid misstanke om att graviditeten ej avbrutits, kan ytterligare ultraljudsundersökning behöva göras.

Kvarstående vaginal blödning vid den här tidpunkten kan tyda på ofullständig abort eller på en odiagnostiserad 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 *rubbingar av hemostasen*, med ökad blödningsbenägenhet, eller vid *anemi*. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialistläkare beroende på typ av hemostasrubbing 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 bukal administrering av misoprostoltabletter. Läkare skall vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation.

2. Uppmjukning och dilatation av cervix uteri före kirurgisk abort

För full behandlingseffekt måste användning av Mifegyne följas av en kirurgisk abort 36 till 48 timmar senare, men inte därefter.

- Risker relaterade till metoden

- Blödning

Kvinnan ska informeras om risken för en vaginal blödning, som kan vara riklig, efter intag av Mifegyne. Hon ska vidare informeras om att det finns en liten risk att abort inträffar före det kirurgiska ingreppet (även om denna risk är minimal). Hon ska informeras om vart hon ska vända sig för att kontrollera att aborten är fullständig, eller vid andra akuta problem.

Eftersom rikliga blödningar, som kräver exeres, förekommer i ca. 1% av fallen, bör specialistvård ges till patienter med rubbingar 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 inhaleda kortikosteroider hos astmatiska patienter, minska under 3–4 dagar efter intag av Mifegyne. Behandlingen bör justeras.

Rh-immunisering

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

Start av preventivmetoder efter medicinskt avbrytande av graviditet

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

Annat

Även de försiktighetsåtgärder som gäller prostaglandinanaloger ska följas.

2. Medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet

Enstaka men allvarliga kardiovaskulära komplikationer (hjärtinfarkt och/eller kramp i kranskärlen och svår hypotoni) har rapporterats efter intravaginal och intramuskulär tillförsel av en hög dos av prostaglandinanaloger. Misoprostol som administreras peroralt kan också utgöra en potentiell riskfaktor för akuta kardiovaskulära händelser. Av denna anledning ska kvinnor med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (t.ex. ålder över 35 år med kronisk rökning, hyperlipidemi, diabetes) eller med känd kardiovaskulär sjukdom behandlas med försiktighet.

3. Med avseende på sekventiell användning av Mifegyne - prostaglandin, oavsett indikation

Relevanta råd om försiktighet i samband med använt prostaglandin ska följas.

Metod för administrering av prostaglandin

Vid intag och under tre timmar efter intaget ska patienten övervakas på behandlingscentret för att inte eventuella akuta effekter av prostaglandinadministreringen ska missas. Behandlingscentret måste vara utrustat med adekvat medicinsk utrustning.

Vid utskrivning från behandlingscentret ska alla kvinnor försees 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.

Interaktioner

Farmakodynamisk interaktion

Effekten av metoden skulle teoretiskt kunna minska p.g.a. de prostaglandinhämmande egenskaperna hos icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra. Vissa uppgifter tyder på att administrering av NSAID på samma dag som prostaglandinadministreringen inte har någon negativ

effekt på mifepristonets eller prostaglandinets effekt på cervixmognad eller uteruskontraktioner och minskar inte den kliniska effekten vid medicinskt avbrytande av graviditet.

Farmakokinetisk interaktion

Effekt av andra läkemedel på mifepriston

Samtidig administrering av mifepriston och CYP3A4-hämmaren itraconazol ökade AUC för mifepriston 2,6-faldigt och dess metaboliter 22-hydroximifepriston och N-demetylmifepriston 5,1- respektive 1,5-faldigt. C_{max} ökade 1,5-faldigt för mifepriston och 1,8-faldigt för 22-hydroximifepriston och minskade 0,7-faldigt för N-demetylmifepriston. Ökad exponering förväntas när mifepriston ges samtidigt med en stark CYP3A4-hämmare (C_{max} ökar 1,5-faldigt). Detta är dock med största sannolikhet inte kliniskt relevant. Ingen dosjustering behövs när mifepriston ges samtidigt med en CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, erytromycin eller grapefruktjuice).

Samtidig administrering av mifepriston och CYP3A4-induceraren rifampicin visade sig minska AUC för mifepriston 6,3-faldigt och dess metaboliter 22-hydroximifepriston och N-demetylmifepriston 20- respektive 5,9-faldigt. Därför kan minskad effekt förväntas när mifepriston ges samtidigt med en CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, dexametason, johannesört och vissa antikonvulsiva medel som fenytoin, fenobarbital, karbamazepin).

Om ett medicinskt avbrytande av intrauterin graviditet ska genomföras för en patient som behandlas med en stark eller måttlig CYP3A4-inducerare är det därför rekommenderat att administrera en engångsdos på 600 mg (dvs. 3 tabletter à 200 mg), följt 36 till 48 timmar senare av administrering av prostaglandinanalog en (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.

Graviditet

Hos försöksdjur (se Prekliniska uppgifter Prekliniska säkerhetsuppgifter) förhindrar mifepristonets abortframkallande effekt en korrekt bedömning av molekylens eventuella teratogena effekt. Vid subabortiva doser har missbildningar hos kaniner observerats, men inte hos råttor, mus eller apa. I klinisk användning, har sällsynta fall av missbildningar i ben/fötter (bl a klumpfot) rapporterats vid administrering av mifepriston enbart eller i kombination med prostaglandiner. En av de tänkbara mekanismerna kan vara amnionbandsyndrom. Data är dock för begränsade för att kunna avgöra om molekylerna har teratogen effekt hos människa.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om att uppföljningsbesöket är absolut nödvändigt, p.g.a. risken för fortsatt graviditet och på grund av risken för fostret (se Varningar och försiktighet 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 bröstmjölks 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.

Trafik

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.

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 misoprostoltabletter för oral användning. Läkarna ska vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation (se avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:

- Huvudvärk

Blodkärl

Mindre vanliga:

- Hypotoni (0,25 %)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

- Illamående, kräkningar, diarré (dessa biverkningar relaterade till prostaglandinanvändning rapporteras ofta).

Vanliga:

- Kramper, lätta eller måttliga.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

- Överkänslighet: hudutslag (ovanliga, 0,2 %).

Sällsynta:

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

Mycket sällsynta

- Angiödem

Ingen känd frekvens:

- Akut generaliserad exantematös pustulos

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga:

- Livmodersammandragningar eller -kramper är mycket vanliga (10-45 %) under timmarna efter intag av prostaglandin.

Vanliga:

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

Sällsynta:

- Vid abortinduktion under andra trimestern eller induktion av förlossning p.g.a. intrauterin fosterdöd under tredje trimestern har uterusruptur rapporterats i mindre vanliga fall efter intag av prostaglandin. Sådana rapporter har speciellt förekommit för multipara eller kvinnor med ett kejsarsnittsärr.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta:

- Sjukdomskänsla, vagala symtom (blodvallningar, yrsel, frossa), feber.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I händelse av ett oavsiktligt stort intag kan tecken på binjuresvikt förekomma. Tecken på akut intoxikation kan kräva specialistbehandling, inklusive administrering av dexametason.

Farmakodynamik

Mifepriston är en syntetisk steroid med en antiprogesteron effekt som en följd av bindning till progesteronreceptorn.

Vid doser från 3 till 10 mg/kg peroralt hämmas effekten av endogent eller exogent progesteron hos olika djurarter (råtta, mus, kanin och apa). Denna effekt manifesteras i form av abort hos gnagare.

Hos kvinnor motverkar mifepriston progesteronets effekter på endometriet och myometriet vid doser som är större än eller motsvarar 1 mg/kg. Under graviditeten ökar mifepriston myometriets känslighet för den kontraktionsinducerande effekten av prostaglandin. Under den första trimestern möjliggör förbehandling med mifepriston dilatation av cervix uteri. Medan kliniska data har visat att mifepriston underlättar dilatation av cervix, finns det inga tillgängliga data som visar att detta leder till färre tidiga eller sena komplikationer vid dilatationsproceduren.

Vid önskan om avbrytande av tidig graviditet, leder kombinationen av mifepriston, följt av en prostaglandinanalogue, till att en fullständig abort sker i cirka 95% av fallen samt att utstötningen av graviditeten påskyndas.

I kliniska prövningar varierar resultaten något beroende på använt prostaglandin och tidsintervall till administrering.

Komplett abort, uppnås hos cirka 95 % av patienterna, då 600 mg mifepriston kombineras med peroralt misoprostol 400 µg vid amenorré upp till 49 dagar. Om 600 mg mifepriston kombineras med gemeprostat vaginalt uppnås komplett abort hos 98% vid amenorré upp till 49 dagar och 95% vid amenorré upp till 63 dagar.

I olika kliniska prövningar och beroende på vilket prostaglandin som använts, varierar graden av utebliven eller inkomplett abort. Misslyckad behandling inträffar hos 1,3 till 7,5% vid tillförsel av Mifegyne följt av en prostaglandinanalogue, enligt följande:

- i 0 till 1,5% av fallen fortsätter graviditeten
- i 1,3 till 4,6% av fallen är aborten inkomplett, och utstötningen ofullständig
- i 0 till 1,4% av fallen är en exeres av livmodern nödvändig p.g.a. blödning

Vid graviditeter upp till 49 dagars amenorré, kan man från jämförande studier mellan 200 mg och 600 mg mifepriston i kombination med 400 µg misoprostol oralt inte utesluta en något ökad risk för fortsatt graviditet med dosen 200 mg.

Vid graviditeter upp till 63 dagars amenorré, tyder jämförande studier mellan 200 mg och 600 mg mifepriston i kombination med 1 mg gemeprostat vaginalt på att 200 mg mifepriston kan vara lika effektivt som 600 mg mifepriston:

- Kompletta abort förekommer 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 prostaglandinanaloger 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 människa manifesteras antiglukokortikoideffekten vid en dos motsvarande eller större än 4,5 mg/kg genom en kompensatorisk förhöjning av ACTH och kortisol. Den glukokortikoida bioaktiviteten (GBA) kan vara sänkt i flera dagar som följd av en enda dos av 200 mg mifepriston för att avbryta en graviditet. Den kliniska innebörden av detta är oklar, men förekomsten av kräkningar och illamående kan emellertid öka hos känsliga kvinnor.

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

Farmakokinetik

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 metabolit er 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.

Prekliniska uppgifter

I toxikologiska studier på råttor 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 råttor 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 rätt- och apembryon som exponerats för mifepriston in vitro.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 200 mg mifepriston.

Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Majsstärkelse

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Mifepriston

Miljörisk: Användning av mifepriston har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Mifepriston bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Mifepriston har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0005686 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 4.15 kg (total sold amount API in Sweden year 2020¹, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate. This is considered a conservative value.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$ ²

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Calculation of PNEC is obtained by applying assessment factors (AF) to long-term ecotoxicity data:³

Lowest NOEC/AF

$$PNEC = 0.01 \mu\text{g/L}$$

Where:

Lowest NOEC = 0.1 $\mu\text{g/L}$ (Fish (*Danio rerio*), full life cycle study).

AF = 10 based on the availability of chronic toxicity studies for three trophic levels.

¹ Most recent data for Sweden.

² According to *Environmental classification of pharmaceuticals* www.fass.se. *Guidance for pharmaceutical companies* (2012 v3.0)

³ Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R10 (ECHA, 2008)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ref. 2):

EC₅₀ 72 h (growth inhibition) > 746 $\mu\text{g/L}$

NOEC 72 h (growth inhibition) $\geq$ 746 $\mu\text{g/L}$

(Limit of solubility)

Crustacean (Daphnia magna):

Chronic toxicity (OECD 211) (Ref. 3)

EC50 21 d (reproduction) > 985 $\mu\text{g/L}$

NOEC 21 d (reproduction) = 985 $\mu\text{g/L}$

(Limit of solubility)

Microorganisms (activated sludge)

Respiration inhibition test (OECD 209) (Ref. 4)

NOEC > 100 mg/L (nominal)

Fish (Danio rerio)

Fish full life cycle study (Ref. 5)

NOEC = 100 ng/L (nominal).

The purpose of this fish full life cycle study was the assessment of effects of Mifepristone on different life stages of zebrafish (*Danio rerio*) and was mainly following the recommendations by the OECD draft Test Guideline ZEOGRT (Zebrafish Extended One Generation Test, 2018).⁴

Fertilised zebrafish eggs were exposed in a flow-through test to aqueous test media containing the test item at various concentrations under defined conditions. The test lasted for 29 weeks. The recorded endpoints

were mortality and behaviour during all investigated life stages, hatching success of larvae and juvenile growth. This study encompassed 5 treatment groups (3 concentrations of the test item, a negative control, and a solvent control) with 4 replicates each. The test concentrations were 1.00, 10.0 and 100 ng/L each in 20 µL DMF/L, corresponding to the following overall time-weighted arithmetic mean measured concentrations: 1.24, 11.1 and 89.4 ng test item/L.

No systemic toxicity was observed in this study. NOEC can therefore be defined at the highest concentration tested (100 ng/L, nominal concentration).

⁴ In addition, the following guidelines were also taken into account when defining the study design: EPA Guideline 712-C-96-122: OPPTS 850.1500, "Fish life cycle toxicity" April 1996; ECD Series on Testing and Assessment, No. 23, "Guidance Document on Aqueousphase Aquatic Toxicity Testing of Difficult Test Chemicals", 2nd Ed., February 08, 2019; OECD TG 240: Draft guideline on the Zebrafish Extended One Generation Reproduction Test (ZEOGR); SANCO/3029/99 rev.4 11/07/00: Residues: Guidance for generating and reporting methods of analysis in support of pre-registration data requirements for Annex II (part A; Section 4) and Annex III (PART a; Section 5) of Directive 91/414

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0005686 / 0.01 = 0.05686, i.e., PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Mifepristone has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradability (OECD 301F):

In an aerobic biodegradation study (28 days) in water Mifepristone was not considered as readily biodegradable (<10% degradation) (Ref. 6).

Inherent degradability:

No data on inherent degradability.

Aerobic transformation in aquatic sediment systems (OECD 308):

Evidence from the OECD 308 study suggests that Mifepristone is degraded in the environment (Ref. 7). Mifepristone was exposed to two aerobic biologically active sediment systems (sediment A and sediment B).

⁵ The degradation rate of the test item and its major transformation products, mass balance and transformation product pattern were determined. In addition, major unknown transformation products were identified and the DT50 and DT90 (time when 50 % or 90 % of the compound disappears, respectively) values were calculated.

Where feasible, transformation rate was determined for the whole sediment system and for the water and sediment compartment separately.

The transformation rates of the test item were determined in two different sediment systems. Sediment system samples were incubated, and samples were taken at specific time points. Extractable radioactivity, non-extractable residues and volatile transformation products were investigated. Selected extraction solvent mixture was acetonitrile/H₂O (80:20) + 0.5 % formic acid. Parent substance and known transformation product characterisation in the water phase and sediment extracts were done by co-chromatography using HPLC with radio detection. The results show a transition of the test item from the water phase to the sediment phase and its degradation. At test start, Mifepristone could only be detected in the water phase. In sediment A the amount in the water phase decreased to 3.9% AR (applied radioactivity) at day 14 and was below the limit of detection until the end of the study. In sediment B the amount in the

water phase decreased to 21.0% AR at day 14 and 5.5% AR at day 56 and was below the limit of detection at day 23 and at day 100.

The extractable amount from the sediment phase was below the detection limit at start of the study. It increased reaching a maximum of 47.9% AR at day 7 (sediment A) or 29.5 % AR at day 7 (sediment B). At the end of the study (day 100) the amounts were 21.2% of AR (sediment A) and 6.0% of AR (sediment B).

For the total system, a decrease of the amounts of Mifepristone was observed. In sediment A, it decreased from 96.6 % AR (day 0) to 21.2 % AR (day 100) and in sediment B from 96.8 % AR (day 0) to 6 % AR (day 100). The DT50/DT90 values for Mifepristone are 4.5/14.9 days (water phase), 72.1/239.0 days (sediment phase) and 14.3/212.0 days (total system) for sediment system A and 4.1/13.5 days (water phase), 29.6/98.4 days (sediment phase) and 12.7/42.3 days (total system) for sediment system B.

DT50 values obtained for the total system for both test systems (A and B) are therefore ≤ 14.3 days, and the substance is degraded in the environment (DT50 ≤ 32 d).

⁵ Sediment A: high organic matter; sediment B: low organic matter.

Only a minor part of Mifepristone was subjected to mineralisation to CO₂ and the formation of volatile compounds is negligible.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

The DT50 values for the total system are below 32 days for both test system, A and B. The phrase "Mifepristone is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 123):

Log K_{ow} of Mifepristone was determined to be 4.61 using the slow stirring method at 25 °C (Ref. 8). This OECD protocol was chosen because an in silico estimated Log K_{ow} higher than 4 is indicated in literature. The result triggered the evaluation of the bioaccumulation potential of Mifepristone under the protocol OECD 305.

Bioaccumulation in fish (OECD 305)

Bioaccumulation of Mifepristone in zebrafish (*Danio rerio*) was evaluated using the aqueous exposure bioconcentration fish test (Ref. 9). The purpose of this study was to determine the uptake, bioconcentration and elimination of Mifepristone.

Uptake and depuration rate constants and bioconcentration factors (BCFs) for zebrafish (*Danio rerio*) exposed to Mifepristone by aqueous exposure were calculated at a single concentration. The test consists of two phases: the exposure (uptake, for a period of 26 days) and postexposure (depuration, for a period of 30 days) phases. During the uptake phase, one group of fish was exposed to the test item in treated water under continuous renewal (flow-through) conditions at a nominal concentration of 1 µg/L. The selected

concentration of Mifepristone was based on the low limit of quantification of the analytical method and is far above the estimated $PEC_{SURFACEWATER}$ and therefore sufficiently high to guarantee any putative bioaccumulation effect. ^{14}C -Mifepristone was used in the study as per OECD guideline 305 recommendations.

The mean lipid content of the fish was 3.9% (start uptake phase), 5.1% (end uptake phase) and 4.5% (end depuration phase). The overall mean value (4.6%) was used for lipid normalisation. No effect on body length or weight of the fish were observed.

The overall mean concentration of Mifepristone in test water during the uptake phase was 0.90 µg/L (time weighted average), representing 90% of the target value (1 µg/L). During the uptake phase the test item concentration was considered constant. Six hours after start of the depuration phase, the test item concentration in the test water was below the limit of detection.

Steady state calculations were based on the mean tissue concentrations from days 20 to 26 of the uptake phase and the mean measured concentrations in whole body fish tissues during the uptake phase (steady state) was 22 µg/kg.

The bioconcentration factor was determined for steady state (BCF_{SS}), including a normalisation to 5% lipid content (BCF_{SSL}). The kinetic bioconcentration factor (BCF_K) was determined following estimation of the uptake rate (k_1) and depuration rate (k_2) constants. The BCF_K was corrected for growth (BCF_{Kg}) via subtraction of the growth rate constant (kg) from the k_2 and normalised to 5% lipid content (BCF_{KLg}). The half-life ($t_{1/2}$) and growth corrected half-life ($t_{1/2g}$) were also determined.

Derived BCF values from the Mifepristone bioaccumulation study in fish under OECD 305 are listed below:

Steady state

BCF	BCF_{SS}	[L/kg]	23.3
Lipid normalised BCF	BCF_{SSL}	[L/kg]	25.1

Kinetic evaluation

BCF	BCF_K	[L/kg]	22.7
Growth-corrected BCF	BCF_{Kg}	[L/kg]	22.9
Lipid-normalised BCF	BCF_{KL}	[L/kg]	24.4
Lipid-normalised, growth-corrected BCF	BCF_{KLg}	[L/kg]	24.8
Growth-corrected half-life	$T_{1/2g}$	[d]	1.8

All bioconcentration factors estimated were below 25 L/kg and no further evaluation is required.

Adsorption coefficient in soil (OECD 106):

Adsorption/desorption behaviour of Mifepristone in different soils was evaluated. Calculated K_{oc} values were in the range 917.03 - 3390.98 and Kd_{soil} 8.2 - 12.2% (Ref. 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Experimental Log K_{ow} is 4.61, however the estimated bioconcentration factors derived from the Mifepristone bioaccumulation study in fish as per OECD 305 were below 25 L/kg. Mifepristone bioaccumulation potential can therefore be considered to be low (BCF < 500) and the phrase "Mifepristone has low potential for bioaccumulation" is thus chosen.

Excretion (metabolism)

Mifepristone undergoes N-demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain to the main metabolites N-monodemethylated metabolite, N-didemethylated mifepristone and terminal hydroxylation of the mifepristone 17-propynyl chain. It is not known whether they contribute to the pharmacological effects of Mifepristone. The major route of excretion of Mifepristone and metabolites is via the faeces (83 %) with 9 % being excreted in the urine. (Ref. 11). Due to uncertainty about the amounts metabolites excreted, worst case (i.e. 100% is excreted as the active parent molecule) is used in the PEC calculation.

PBT/vPvB assessment

Mifepristone does not meet all three properties that are required in order to classify a compound as PBT and is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

Persistence

Mifepristone is not readily biodegradable (aerobic biodegradation study, OECD 301F) (Ref. 6). According to results obtained from the OECD 308 study (Ref. 7), DT50 values obtained for the total system for both test systems are ≤ 14.3 days. Mifepristone is thus degraded in the environment as its degradation half-life is not higher than 32 days and is not classified as a persistent compound.

Bioaccumulation

Experimental Log K_{ow} is 4.61, however bioaccumulation potential of Mifepristone is low as per OECD 305. Derived bioconcentration factors (BCF) are below 25 L/kg in all cases (Ref. 9).

Toxicity

Mifepristone is toxic for reproduction category 1 (Ref. 12) according to Regulation EC No 1272/2008 and is a known endocrine disruptor compound (EDC). As higher concentrations than 100 ng/L (NOEC) were not tested in the full life cycle study in fish it should also be considered as toxic for aquatic organism following a very conservative approach.

Mifepristone should be considered as toxic according to the PBT criteria.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0 (February 2016) Information_requirements_r16
2. Study number 136741210. Mifepristone: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test. Ibacon GmbH. Germany. 2019. GLP. Final report.
3. Study number 136741221: Mifepristone: Influence to *Daphnia magna* in a Semi-Static Reproduction Test. Ibacon GmbH. Germany. 2019. GLP. Final report.
4. Study number 136741171. Mifepristone: Toxicity to Activated Sludge in a Respiration Inhibition Test (Limit Study). Ibacon GmbH. Germany. 2018. GLP. Final report.

5. Study number 136741235. Mifepristone: Effects on Zebrafish (Danio rerio) in a Fish Full Life Cycle Study. Ibacon GmbH. Germany. 2020. GLP. Final report. 1 st Final Report Amendment. Mifepristone: Effects on Zebrafish (Danio rerio) in a Fish Full Life Cycle Study. Ibacon GmbH. Germany. 2021. GLP.
6. Study number 136741163. Mifepristone: Ready Biodegradability in a Manometric Respirometry Test (301F). Ibacon GmbH. Germany. 2018. GLP. Final report.
7. Study number 136741172: Mifepristone: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Ibacon GmbH. Germany. 2020. GLP. Final report.
8. Study number 136741186. Mifepristone: Determination of the Partition Coefficient (1- octanol/Water) by the slow stirring method. Ibacon GmbH. Germany. 2018. GLP. Final report.
9. Study number 136741233: Mifepristone: Bioaccumulation in Zebra Fish (Danio rerio) – Aqueous Exposure. Ibacon GmbH. Germany. 2020. GLP. Final report.
10. Study number 136741295: Mifepristone: Adsorption/Desorption Behaviour in Soil using a Batch Equilibrium Method]. Ibacon GmbH. Germany. 2020. GLP. Final report.
11. Mifepristone PM. Pr MIFEGYMISO Mifepristone tablet 200 mg Progesterone receptor modulator and Misoprostol tablets 200 mcg Prostaglandin. Product monograph including patient medication information, 2016. Product Monograph Mifegysimo
12. PubChem mifepristone information, 2022: PubChem Mifepristone

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Ljusgula, cylindriska, bikonvexa tabletter, med en diameter på 11 mm och "167 B"präglat på ena sidan.

Förpackningsinformation

Tablett 200 mg ljusgula, cylindriska, bikonvexa tabletter.

3 styck blister (fri prissättning), EF