

30. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mifegyne, tabletter (Orifarm)**

1. **D.SP.NR.**

 20257

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Mifegyne

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 200 mg mifepriston.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Orifarm).

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**

Til svangerskabsafbrydelse kan antiprogesteronet mifepriston og prostaglandinanalogen kun ordineres og administreres i henhold til landenes love og regler.

* 1. **Terapeutiske indikationer**

**1. Medicinsk afbrydelse af intrauterin graviditet under udvikling.**

I sekventiel anvendelse med en prostaglandinanalog, op til 63 dage med amenoré (se pkt. 4.2).

**2. Blødgøring og dilatation af cervix uteri inden kirurgisk afbrydelse af graviditet i løbet af det første trimester.**

**3. Forberedelse af virkningen af prostaglandinanaloger ved afbrydelse af graviditet af medicinske årsager *(efter første trimester)*.**

**4. Ve-induktion ved føtal død in utero.**

Hos patienter hvor prostaglandin eller oxytocin ikke kan anvendes.

* 1. **Dosering og administration**

**Dosering**

**1. Medicinsk afbrydelse af intrauterin graviditet under udvikling**

Indgivelsesmåderne er følgende:

* Op til 49 dages amenoré:

Mifepriston tages som en enkelt oral dosis på 600 mg (dvs. 3 tabletter på hver 200 mg), efterfulgt 36 til 48 timer senere af administrationen af prostaglandinanalogen misoprostol 400 µg oralt eller gemeprost 1 mg vaginalt.

Alternativt kan 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablet på 200 mg) også bruges som en enkelt oral dosis efterfulgt 36 til 48 timer senere af administration af prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se pkt. 5.1).

Dosisjustering til en højere dosis (600 mg) er påkrævet ved samtidig behandling med CYP3A4-inducere (se pkt. 4.5).

* Mellem 50-63 dages amenoré:

Mifepriston tages som en enkelt oral dosis på 600 mg (dvs. 3 tabletter på hver 200 mg), efterfulgt 36 til 48 timer senere af administrationen af prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt.

Alternativt kan 200 mg mifepriston (dvs. 1 tablet på 200 mg) også bruges som en enkelt oral dosis efterfulgt 36 til 48 timer senere af administration af prostaglandinanalogen gemeprost 1 mg vaginalt (se pkt. 5.1).

Dosisjustering til en højere dosis (600 mg) er påkrævet ved samtidig behandling med CYP3A4-inducere (se pkt. 4.5).

De respektive produktinformationer indeholder oplysninger om doseringen af misoprostol eller gemeprost.

**2. Blødgøring og dilatation af cervix uteri inden kirurgisk afslutning af graviditet under det første trimester**

Mifepriston tages som en enkelt oral dosis på 200 mg (1 tablet), efterfulgt af kirurgisk afbrydelse af graviditet 36 til 48 timer senere (men ikke senere).

**3. Forberedelse af virkningen af prostaglandinanaloger ved afbrydelse af graviditet af medicinske årsager**

Mifepriston tages som en enkelt oral dosis på 600 mg (dvs. 3 tabletter på hver 200 mg) 36 til 48 timer inden planlagt administration af prostaglandin, som vil blive gentaget så ofte, det er indiceret.

**4. Ve-induktion ved føtal død in utero**

Mifepriston tages som en enkelt oral dosis på 600 mg dagligt (dvs. 3 tabletter på hver 200 mg) i to efterfølgende dage.

Veer bør induceres ved de sædvanlige metoder, hvis de ikke er begyndt inden for 72 timer efter den første administration af mifepriston.

Opkastning inden for 45 minutter efter indtagelse kan medføre nedsat virkning af mifepriston: I det tilfælde anbefales oral indtagelse af en ny mifepriston 600 mg dosis (fx 3 tabletter på hver 200 mg).

**Pædiatrisk population**

Der foreligger kun begrænsede data vedrørende anvendelse af mifepriston til unge.

**Administration**

Mifepriston tabletter er kun til oral anvendelse, og andre administrationsveje må ikke bruges.

* 1. **Kontraindikationer**

Dette produkt BØR ALDRIG ordineres i følgende situationer:

**Ved alle indikationer**

* kronisk binyresvigt,
* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

 anført i pkt. 6.1

* svær astma der ikke er kontrolleret af en behandling,
* arvelig porfyri.

Ved indikationen: medicinsk afbrydelse af graviditet under udvikling

* graviditet der ikke er bekræftet ved ultralydsscanning eller biologiske tests,
* graviditet efter 63 dages amenoré,
* mistanke om extra-uterin graviditet,
* kontraindikation for den valgte prostaglandinanalog.

Ved indikationen: blødgøring og dilatation af cervix uteri forud for kirurgisk afbrydelse af graviditet

* graviditet der ikke er bekræftet ved ultralydsscanning eller biologisk test,
* graviditet på 84 dages amenoré og derover,
* mistanke om extra-uterin graviditet.

Ved indikationen: forberedelse af virkningen af prostaglandinanaloger ved afbrydelsen af graviditet af medicinske årsager *(efter første trimester)*

* kontraindikation for den valgte prostaglandinanalog
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

###### Advarsler

På grund af mifepristons abortfremkaldende virkninger må det aldrig anvendes til gravide kvinder, der ønsker at fuldføre graviditeten.

Graviditetens alder skal fastlægges på baggrund spørgsmål og den kliniske undersøgelse af patienten. Ultralydsscanning af uterus anbefales.

Der er indberettet svære kutane bivirkninger, herunder toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret exanthematøs pustulose, i forbindelse med mifepriston (se pkt. 4.8). Behandling med mifepriston skal seponeres øjeblikkeligt hos patienter, der får svære kutane bivirkninger.

Behandling med mifepriston bør ikke genoptages

Farmakokinetikken, sikkerheden og tolerabiliteten af mifepriston 200 mg blev undersøgt hos kvinder med moderat nedsat leverfunktion versus raske kvindelige deltagere med normal leverfunktion. Statistiske analyser af total AUC∞ og Cmax for mifepriston, N-demethyleret metabolit, hydroxyleret metabolit og di-demethyleret metabolit viste et fald i både samlet *peak* og eksponering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige deltagere. Dette fald i eksponeringen kan være forårsaget af et fald i absorption og/eller proteinbinding. De mulige konsekvenser af moderat nedsat leverfunktion på den ubundne fraktion kunne dog ikke bestemmes. Konklusionen er, at de kliniske konsekvenser af administration af 200 mg mifepriston hos patienter med moderat nedsat leverfunktion ikke er kendte.

***I fravær af specifikke studier frarådes mifepriston til patienter med:***

***- Underernæring***

***- Leversvigt***

***- Nyresvigt***

**1. Medicinsk afbrydelse af intrauterin graviditet under udvikling**

Denne metode kræver aktiv medvirken af kvinden, som bør oplyses om de forhold, som metoden er omfattet af:

* nødvendigheden af at kombinere behandlingen med en prostaglandinanalog, der administreres ved 2. konsultationsbesøg 36-48 timer efter administration af dette lægemiddel,
* behovet for et opfølgningsbesøg (3. konsultationsbesøg) inden for 14 til 21 dage efter indtagelse af mifepriston for at kontrollere, at afstødningen er fuldstændig,
* at metoden kan svigte, hvilket vil medføre afbrydelse af graviditeten på anden måde.

I tilfælde af graviditet med en intrauterin anordning in situ, skal denne anordning fjernes før administration af mifepriston.

* Risici relateret til metoden

- Svigt

Den ret store risiko for svigt, der forekommer i 1,3 til 7,5 % af tilfældene, gør kontrolbesøget obligatorisk med henblik på at bekræfte, at afstødningen er komplet.

I sjældne tilfælde af ufuldstændig afstødning kan kirurgisk revision være nødvendig.

Virkningen falder med paritet og dermed stigende alder hos kvinden.

- Blødning

Patienten skal informeres om, at der kan forekomme længerevarende vaginal blødning (et gennemsnit på omkring 12 dage eller derover efter indtagelse af mifepriston) som kan være kraftig. Blødning forekommer i næsten alle tilfælde og er ikke på nogen måde et bevis på fuldstændig afstødning.

Blødning kan opstå meget hurtigt efter indtagelse af misoprostol og sommetider senere:

* Hos 60 % forekommer afstødning inden for 4 timer efter indtagelse af misoprostol
* Hos de resterende 40 % af tilfældene forekommer afstødning inden for 24 til 72 timer efter indtagelse af misoprostol.

Afstødningen kan i sjældne tilfælde forekomme inden administration af prostaglandinanalogen (cirka 3 % af tilfældene). Dette udelukker ikke kontrol af, at afstødningen er komplet, og uteruscaviteten er tom.

Patienten skal informeres om ikke at rejse for langt væk fra det ordinerende center, så længe fuldstændig afstødning ikke er blevet registreret. Patienten skal have præcise instruktioner om, hvem hun bør kontakte, og hvor hun skal henvende sig i tilfælde af, at der opstår problemer, i særdeleshed i tilfælde af meget kraftig vaginal blødning. Dette er blødning, der varer længere end 12 dage og/eller er kraftigere end den normale menstruation.

Et opfølgningsbesøg skal finde sted inden for en periode på 14 til 21 dage efter indtagelse af mifepriston, hvor det med passende midler (klinisk undersøgelse sammen med beta-HCG-måling eller ultralydsscanning) skal kontrolleres, at afstødningen er komplet, og den vaginale blødning er standset. I tilfælde af fortsat blødning (selv let) efter kontrolbesøget, bør blødningens ophør kontrolleres inden for et par dage.

Hvis der er mistanke om graviditet, kan det blive nødvendigt med en yderligere ultralydsscanning.

Vedholdende vaginal blødning på dette tidspunkt kan være tegn på ufuldstændig abort eller en ikke diagnosticeret ektopisk graviditet, og den behandlende læge bør overveje en passende behandling.

Da kraftig blødning, som kræver hæmostatisk curettage, forekommer i 0 til 1,4 % af til­fældene under den medicinske metode til svangerskabsafbrydelse, bør der udvises speciel forsigtighed over for patienter med hæmostatiske lidelser med hypokoagulabilitet eller med anæmi. Afgørelsen om at anvende den medicinske eller den kirurgiske metode bør foretages i samarbejde med speciallæger i henhold til typen af hæmostatisk lidelse og graden af anæmi.

I tilfælde af en igangværende graviditet diagnosticeret efter opfølgningsbesøget foreslås afbrydelse med en anden metode over for kvinden.

- Infektion

Der er rapporter om alvorlige tilfælde (herunder fatale tilfælde) af toksisk shock og septisk shock efter infektion med atypiske patogener (*Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*) efter medicinsk abort ved brug af 200 mg mifepriston efterfulgt af uautoriseret vaginal eller bukkal administration af misoprostol-tabletter. Lægerne skal være opmærksomme på denne potentielt fatale komplikation.

**2. Blødgøring og dilatation af cervix uteri forud for kirurgisk afbrydelse af gravitet**

For fuld virkning af behandlingen skal brugen af Mifegyne efterfølges af kirurgisk afbrydelse 36 til 48 timer senere. Den kirurgiske afbrydelse må ikke foretages senere.

* Risici relateret til metoden

- Blødning

Kvinden vil blive informeret om risikoen for vaginal blødning, som kan være kraftig, efter indtagelse af Mifegyne. Hun bør informeres om risikoen for abort inden kirurgi (selv om den er minimal). Hun vil blive informeret om, hvor hun skal henvende sig for at få kontrolleret, at afstødningen er fuldstændig eller hvis der skulle opstå et nødstilfælde.

Da kraftig blødning, der kræver curettage, forekommer hos omkring 1 % af patienterne, bør der udvises speciel forsigtighed over for patienter med hæmostatiske lidelser, hypokoagulabilitet eller svær anæmi.

- Andre risici

Som i forbindelse med det kirurgiske indgreb.

###### Forsigtighedsregler

**1. I alle tilfælde**

I tilfælde af mistanke om akut binyresvigt anbefales det at indgive dexamethason. 1 mg dexamethason modvirker en dosis på 400 mg mifepriston.

Grundet mifepristons antiglukokortikoide aktivitet kan virkningen af langtidskortikosteroid-behandling, inklusive inhalerede kortikosteroider hos astmatiske patienter, blive nedsat i løbet af de 3 til 4 dage, der følger efter indtagelse af Mifegyne. Behandlingen bør justeres.

Rhesus-alloimmunisering

Medicinsk svangerskabsafbrydelse kræver rhesus-bestemmelse og følgelig forebyggelse af rhesus alloimmunisering såvel som andre almene foranstaltninger, der normalt træffes i forbindelse med afbrydelse af graviditet.

Start af antikonception efter medicinsk svangerskabsafbrydelse

Under kliniske afprøvninger forekom der graviditeter mellem udstødning af embryo og genindtræden af menses.

Det anbefales derfor at starte antikonception med det samme, når en svangerskabsafbrydelse er gennemført medicinsk og er bekræftet.

Andet

De forsigtighedsregler, der gælder for prostaglandinanaloger, skal også følges.

**2. Medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling**

Der er sjældne rapporter om alvorlige, kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og/eller spasmer i koronararterierne samt alvorlige hypotension) efter intravaginal og intramuskulær administration af en høj dosis prostaglandinanaloger. Misoprostol administreret oralt kan også udgøre en potentiel risikofaktor for akutte kardiovaskulære tilfælde. Af disse grunde skal der udvises forsigtighed ved behandling af kvinder med særlig risiko for kardiovaskulære lidelser (for eksempel over 35 år med kronisk rygning, hyperlipidæmi, diabetes) eller med påvist kardiovaskulær lidelse.

**3. Ved den sekventielle anvendelse af Mifegyne - Prostaglandin, uanset indikationen**

Forsigtighedsreglerne relateret til den anvendte prostaglandin bør følges, hvor det er relevant.

**Administration af prostaglandin**

Under indtagelsen og i 3 timer efter indtagelsen skal patienten monitoreres på behandlingsstedet, for at undgå at mulige, akutte virkninger efter prostaglandinadministrationen overses. Behandlingsstedet skal være udstyret med tilstrækkelige medicinske faciliteter.

Ved udskrivelse fra behandlingsstedet, skal alle kvinder have udleveret passende lægemidler efter behov og rådgives om de mulige tegn og symptomer de kan opleve, samt have direkte telefonisk eller lokal adgang til behandlingsstedet.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamiske interaktioner**

Et fald i effektiviteten af metoden kan teoretisk set opstå på grund af antiprostaglandin-egenskaberne af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder acetylsalicylsyre. Nogle data tyder på, at samtidig administration af NSAID'er på dagen for indgivelse af prostaglandin ikke har en negativ indflydelse på virkningerne af mifepriston eller prostaglandin på cervikal modning eller uterus kontraktilitet, og at den kliniske effekt af medicinsk afbrydelse af graviditeten ikke reduceres.

**Farmakokinetiske interaktioner**

Virkning af andre lægemidler på mifepriston

Samtidig administration af mifepriston og CYP3A4-hæmmeren itraconazol øgede AUC for mifepriston med 2,6 gange, og dets metabolitter 22-hydroxymifepriston og N-demethylmifepriston med henholdsvis 5,1 gange og 1,5 gange. Cmax blev øget med 1,5 gange for mifepriston og 1,8 gange for 22-hydroxymifepriston, og faldt med 0,7 gange for N-demethylmifepriston. Øget eksponering forventes, når mifepriston gives samtidig med en stærk CYP3A4-hæmmer (Cmax stiger 1,5 gange). Dette er dog højst sandsynligt ikke klinisk relevant. Dosisjustering er ikke nødvendig, når mifepriston gives samtidig med en CYP3A4-hæmmer (fx itraconazol, ketoconazol, erythromycin eller grapefrugtjuice).

Samtidig administration af mifepriston og CYP3A4-induceren rifampicin viste sig at reducere mifepriston AUC med 6,3 gange og dets metabolitter 22-hydroxymifepriston og N‑demethylmifepriston med henholdsvis 20 og 5,9 gange. Nedsat effekt kan derfor forventes, når mifepriston gives samtidig med en CYP3A4-inducer (fx rifampicin, dexamethason, perikon og visse antikonvulsiva såsom phenytoin, phenobarbital, carbamazepin).

Hvis en medicinsk afbrydelse af en intrauterin graviditet skal foretages hos en patient behandlet med en stærk eller moderat CYP3A4-inducer, bør man derfor bør administrere en enkelt oral dosis på 600 mg (dvs. 3 tabletter á 200 mg hver), efterfulgt 36 til 48 timer senere af administration af prostaglandinanalogen (misoprostol 400 µg peroralt eller gemeprost 1 mg vaginalt).

Virkning af mifepriston på andre lægemidler

*In vitro* og *in vivo* data indikerer, at mifepriston er en hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af mifepriston kan føre til et forøget serumindhold af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4. På grund af den langsomme elimination af mifepriston fra kroppen, kan sådanne interaktioner observeres i en længere periode efter dets administration. Derfor bør man udvise forsigtighed, når mifepriston administreres sammen med lægemidler, der er CYP3A4-substrater og har et smalt terapeutisk indeks, herunder nogle midler som bruges under generel anæstesi.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

I dyreforsøg (se pkt. 5.3) er stoffet mifepriston i sig selv abortfremkaldende, hvorfor spørgsmålet om teratogenicitet ikke kan belyses i dyreforsøg.

Med subabortive doser blev der observeret misdannelser hos kaniner, men ikke hos rotter, mus eller aber.

I klinisk praksis er der i sjældne tilfælde rapporteret tilfælde af misdannelser af ben (bl.a. klumpfod), når mifepriston er administreret alene eller i forbindelse med prostaglandin. Én af de mulige mekanismer, kan være amnionbåndsyndrom. Data er imidlertid for begrænsede til at afgøre, om molekylet er teratogent hos mennesker.

Følgelig:

* på grund af risikoen for svigt ved den medicinske metode til afbrydelse af svangerskabet og risikoen for fostret bør kvinder informeres om, at opfølgningsbesøget er obligatorisk (se pkt. 4.4).
* hvis der diagnosticeres en manglende effekt af metoden ved opfølgningsbesøget (*levedygtigt foster*), og patienten stadig er enig, bør en anden metode til afbrydelse af svangerskabet anvendes.
* hvis patienten ønsker at fortsætte sit svangerskab, skal der i et specialiseret center etableres omhyggelig ultralydsmonitorering med særlig fokus på benene.

Amning

Mifepriston udskilles i modermælk i små mængder. Derfor bør brug af mifepriston undgås under amning.

Fertilitet

Mifepriston påvirker ikke fertiliteten. Det er muligt, at kvinden bliver gravid igen, når svangerskabsafbrydelsen er gennemført. Det er derfor vigtigt at informere patienten om at begynde at bruge antikonception, straks efter at svangerskabsafbrydelsen er bekræftet.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data, som viser en virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed som en bivirkning i forbindelse med selve abortprocessen. Denne mulige bivirkning skal tages i betragtning, hvis der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger er klassificeret som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Infektioner og parasitære sygdomme

*Almindelig*:

* Infektion efter aborten. Der er indberettet mistænkte eller bekræftede infektioner (endometritis, inflammatorisk bækkensygdom) hos mindre end 5 % af kvinderne.

*Meget sjælden:*

* Der er indberettet meget sjældne tilfælde af alvorligt eller fatalt toksisk og septisk shock (forårsaget af *Clostridium sordellii* eller *Escherichia coli*), som kan være med eller uden feber eller andre tydelige symptomer på infektion, efter medicinsk abort med anvendelse af uautoriseret vaginal eller bukkal administration af misoprostol-tabletter til oral anvendelse. Læger skal være opmærksomme på denne potentielt fatale komplikation (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

*Sjælden:*

* Hovedpine.

Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig:*

* Hypotension (0,25 %).

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig:*

* Kvalme, opkastning, diaré (disse bivirkninger rapporteres ofte i forbindelse med brug af prostaglandin).

*Almindelig:*

* Lette eller moderate kramper.

Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:*

* Overfølsomhed: hududslæt er ikke almindelig (0,2 %).

*Sjælden:*

* Enkelte tilfælde af urtikaria, erythroderma, erythema nodosum og toksisk epidermal nekrolyse er også blevet rapporteret.

*Meget sjælden:*

* Angioødem

*Ikke kendt:*

* Akut generaliseret exanthematøs pustulose

Det reproduktive system og mammae

*Meget almindelig:*

* Uterine kontraktioner eller kramper er meget almindelige (10-45 %) i timerne efter indtagelse af prostaglandin.

*Almindelig:*

* Kraftig blødning forekommer i ca. 5 % af tilfældene og kan kræve hæmostatisk curettage i op til 1,4 % af tilfældene.

*Sjælden:*

* Ved induktion af svangerskabsafbrydelse i graviditetens andet trimester eller ve-induktion ved føtal død in utero inden for tredje trimester er der lejlighedsvist blevet rapporteret om uterusruptur efter indtagelse af prostaglandin. Disse bivirkninger forekom i særdeleshed hos flergangsfødende kvinder eller hos kvinder med ar efter kejsersnit.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Sjælden:*

- Utilpashed, vagussymptomer (hedeture, svimmelhed, kulderystelser), feber.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er ikke blevet rapporteret om tilfælde af overdosering.

I tilfælde af uheldsbetinget massiv indtagelse kan der forekomme tegn på binyresvigt. Tegn på akut forgiftning kan kræve specialistbehandling, inklusive administration af dexamethason.

* 1. **Udlevering**

 NBS

 Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i gynækologi/ obstetrik.

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Urogenitalsystem og kønshormoner - Andre kønshormoner og modulatorer af reproduktiv funktion/antiprogestogen, ATC-kode: G03XB01.

Mifepriston er et syntetisk steroid med en antiprogesteron virkning som et resultat af kon­kurrence med progesteron ved progesteronreceptorerne.

Ved doser der strækker sig fra 3 til 10 mg/kg oralt, hæmmer det virkningen af endogent eller exogent progesteron hos forskellige dyrearter (rotter, mus, kaniner og aber). Denne virkning kommer til udtryk i form af svangerskabsafbrydelse hos gnavere.

Hos kvinder modvirker mifepriston de endometriske og myometriske virkninger af proge­steron ved doser større end eller lig med 1 mg/kg. Under graviditet gør det myometriet følsomt over for prostaglandiners kontraktionsinducerende virkning. Under det første trimester tillader mifepriston dilatation og åbning af cervix uteri. Kliniske data har vist, at mifepriston letter dilatation af cervix, men der foreligger ingen data, som indikerer, at dette resulterer i en sænkning af raten for tidlige eller sene komplikationer ved dilatationsproceduren.

Under en tidlig svangerskabsafbrydelse fører kombinationen af en prostaglandinanalog brugt ved et sekventielt regimen efter mifepriston til en forøgelse af antallet af heldige udfald til omkring 95 % af tilfældene. Denne kombination fremskynder udstødningen af fosteret.

Resultaterne varierer lidt i de kliniske forsøg afhængig af den anvendte prostaglandin og tidspunktet for anvendelse.

Succesraten er på omkring 95 %, når 600 mg mifepriston kombineres med misoprostol 400 µg oralt ved op til 49 dages amenoré. Med gemeprost anbragt vaginalt når denne succesrate op på 98 % ved op til 49 dages amenoré og 95 % ved op til 63 dages amenoré.

Svigtraten varierer ifølge de kliniske studier og den anvendte type prostaglandin. Svigt forekommer i 1,3 til 7,5 % af tilfældene, der får administreret sekventiel Mifegyne efterfulgt af en prostaglandinanalog, hvoraf:

* + 0 til 1,5 % fortsatte graviditeter
	+ 1,3 til 4,6 % delvise aborter med ufuldstændig udstødning
	+ 0 til 1,4 % hæmostatisk curettage

For graviditeter med op til 49 dages amenoré kan sammenlignende studier mellem 200 mg og 600 mg mifepriston i kombination med 400 µg misoprostol per oral ikke udelukke en lidt højere risiko for fortsættelse af graviditet med en dosis på 200 mg.

For graviditeter med op til 63 dages amenoré tyder sammenlignende studier mellem 200 mg og 600 mg mifepriston i kombination med 1 mg gemeprost per vaginum på, at 200 mg mifepriston kan være lige så effektiv som 600 mg mifepriston:

* Procenten for fuldstændig abort med 200 mg og 600 mg var på henholdsvis 93,8 % og 94,3 % hos kvinder med < 57 dages amenoré (n=777, WHO 1993), og henholdsvis 92,4 % og 91,7 % hos kvinder med 57 til 63 dages amenoré (n=896, WHO 2001).
* Procenten af fortsatte graviditeter med 200 mg og 600 mg var på henholdsvis 0,5 % og 0,3 % hos kvinder med < 57 dages amenoré, og henholdsvis 1,3 % og 1,6 % hos kvinder med 57 til 63 dages amenoré.

Der er ikke blevet foretaget studier af kombinationer af mifepriston med andre prostaglandinanaloger end misoprostol og gemeprost.

Ved svangerskabsafbrydelse af medicinske grunde *efter første trimester*, reducerer mifepriston, når det gives som en 600 mg dosis 36 til 48 timer inden den første administration af prostaglandin, induktion-abort intervallet og nedsætter også de krævede prostaglandindoser for at inducere abort.

Ved anvendelse som ve-fremkaldende middel ved føtal død in utero inducerer mifepriston alene udstødning i omkring 60 % af tilfældene indenfor 72 timer efter første indtagelse. Det er i så fald ikke påkrævet at administrere prostaglandiner eller oxytociner.

Mifepriston binder sig til glukokortikoidreceptorerne. Hos dyr hæmmer det virkningen af dexamethason ved doser på 10 til 25 mg/kg. Hos mennesket er den anti-glukokortikoide virkning manifesteret ved en kompensatorisk stigning af ACTH og kortisol ved en dosis lig med eller større end 4,5 mg/kg. Glukokortikoid bioaktivitet (GBA) kan blive sænket i flere dage efter en enkelt administration af 200 mg mifepriston for svangerskabsafbrydelse. De kliniske implikationer af dette er uklart, opkastning og kvalme kan dog blive forøget hos følsomme kvinder.

Mifepriston har en svag anti-androgen virkning, som kun viser sig hos dyr ved længe­re tids administration af meget høje doser.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis på 600 mg absorberes mifepriston hurtigt. Peak koncentration på 1,98 mg/l nås efter 1,30 timer (gennemsnit for 10 forsøgspersoner).

Efter oralt administration af en lav dosis mifepriston (20 mg) er den absolutte biotilgængelighed på 69 %.

Fordeling

I plasma er mifepriston 98 % bundet til plasmaproteiner: albumin og hovedsageligt alfa-1-syre-glykoprotein (AAG) til hvilket bindingen er mættelig. På grund af denne specifikke binding er fordelingsvolumen og plasmaclearance for mifepriston omvendt proportional med plasmakoncentrationen for AAG.

Biotransformation

N-demetylering og terminal hydroxylering af 17-propynylkæden er de primære metaboliske veje for hepatisk oxidativ metabolisme.

Elimination

Der er en non-lineær dosis-responskurve. Efter en fordelingsfase er eliminationen først langsom med en halveringstid på mellem 12 og 72 timer, og derefter hurtigere med en halveringstid på 18 timer. Med radioreceptor assayteknik er den terminale halveringstid på op til 90 timer, og den omfatter alle metabolitter af mifepriston, som er i stand til at binde sig til progesteronreceptorer.

Mifepriston udskilles hovedsagelig med fæces. Efter administration af en 600 mg mærket dosis bliver 10 % af den totale radioaktivitet udskilt i urin og 90 % i fæces.

Karakteristika hos specifikke grupper af forsøgspersoner eller patienter

*Nedsat leverfunktion*

Der er blevet udført en undersøgelse med 8 kvinder med moderat nedsat leverfunktion *versus* 8 kvinder med normal leverfunktion. De blev alle behandlet med en enkelt peroral dosis 200 mg mifepriston med henblik på at vurdere farmakokinetikken for mifepriston og dets metabolitter (N-demethyleret metabolit, hydroxyleret metabolit og di-demethyleret metabolit). Den totale Cmax for mifepriston og dets metabolitter blev reduceret til det halve hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Tilsvarende blev den totale AUC∞ reduceret med 43 % og 50 % for mifepriston og N-demethyleret metabolit hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Dette fald i eksponering kan være forårsaget af et fald i absorption og/eller proteinbinding. Men det er højst sandsynligt ikke klinisk relevant, da vurderingen af den ikke bundne fraktion af mifepriston og dets metabolitter (0,2 til 6 %) ikke kunne foretages med tilstrækkelig nøjagtighed til at kunne skelne nogen signifikant variation mellem de to grupper.

I betragtning af ovenstående er de kliniske konsekvenser af administration af 200 mg mifepriston hos patienter med moderat nedsat leverfunktion ikke kendte.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata studier**

Mifepriston frembragte virkninger relateret til dets antihormonale (antiprogesterone, antiglukokortikoide og antiandrogene) aktivitet i toksikologiske studier med rotter og aber med en varighed på op til 6 måneder.

Mifepriston virker som en potent abortfremkalder i studier af reproduktionstoksicitet. Der blev ikke observeret en teratogen virkning af mifepriston hos rotter og mus, der overlevede føtal eksponering. Hos kaniner, der overlevede føtal eksponering, blev der imidlertid observeret føtale anomalier (kranielle deformiteter, hjerne- og rygmarvsdeformiteter). Virkningen var dosisafhængig. Hos aber tillod den abortfremkaldende virkning af mifepriston ikke et tilstrækkeligt antal fostre at overleve for en konkluderende vurdering. Efter implantationen blev der ikke observeret nogen tegn på teratogenicitet hos rotte- og abeembryoer, der blev eksponeret for mifepriston *in vitro*.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Kolloid vandfri silica (E551)

Majsstivelse

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

4 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

1. **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINSGTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

1. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64148

1. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**12. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. april 2025