

22. maj 2012

PRODUKTRESUMÉ

for

Medabon, tabletter + vaginaltabletter

0. D.SP.NR.
26859

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Medabon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Kombipakke med mifepriston (200 mg tabletter) og misoprostol (4 x 0,2 mg vaginaltabletter).

En pakke Medabon består af en mifepriston-tablet og fire misoprostol-vaginaltabletter.

Hver mifepriston-tablet indeholder 200 mg mifepriston.

Hver vaginal-tablet med misoprostol indeholder 0,2 mg misoprostol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tablet.
Vaginal-tablet.

Mifepriston-tablet: lysegul, rund, bikonveks tablet med et "S" præget på den ene side og jævn overflade på den anden side. Diameter: 11,0 mm

Misoprostol-vaginal-tablet: hvid til gråhvid, rektangulær vaginal-tablet med en firkant præget på hver side af skillelinjen på den ene side og jævn overflade på den anden side.
Diameter: 11,6 x 6,3 mm
Vaginal-tabletten bør ikke opdeles.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

Medabon kan kun ordineres og administreres i overensstemmelse med de enkelte landes lovgivning og bestemmelser.

4.1 Terapeutiske indikationer

Medabon er indikeret til medicinsk afbrydelse af tiltagende intrauterin graviditet med op til 63 dage amenorré.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

200 mg mifepriston (en tablet) tages i en enkelt oral dosis, hvilket følges op 36 til 48 timer senere af administrationen af 800 mg misoprostol (dvs. 4 vaginaltabletter á 0,2 mg) vaginalt i en enkelt dosis. Hvis patienten kaster op kort efter administration af mifepriston, skal patienten underrette lægen herom.

Misoprostol-vaginaltabletter kan administreres af en sundhedsperson (placér to tabletter på hver side af cervix i den vaginale hvælving) eller af kvinden selv. Kvinden skal have at vide, at hun skal vaske sine hænder grundigt før indsætning af misoprostol-vaginaltabletterne så højt som muligt i hendes vagina og blive liggende i mindst 30 minutter.

Medabon er kun blevet undersøgt hos kvinder over 18 år.

Produktet er ikke evalueret til brug hos børn og unge.

4.3 Kontraindikationer

Dette produkt MÅ ALDRIG ordineres i følgende situationer:

- graviditet ikke bekræftet ved gynækologisk undersøgelse, ultralydsscanning eller biologiske test
- graviditet efter 63 dages amenorré
- bekræftelse af eller mistanke om ekstrauterin graviditet
- tidligere kendt allergi over for prostaglandiner
- svær astma, der ikke kan kontrolleres ved behandling
- arvelig porfyri
- kronisk binyresvigt
- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler

I mangel af specifikke undersøgelser opfordres der til forsigtighed, når Medabon overvejes til patienter med:

- nyresvigt
- leversvigt
- fejlnæring.

Patienter, som har hjerteklapprotese eller har haft en tidligere forekomst af infektiøs endocarditis, skal modtage relevant profylaktisk antibiotikabehandling.

Denne metode kræver aktiv involvering fra kvinden, som skal informeres om metodens krav:

- nødvendigheden af at tage de to lægemidler efter hinanden, dvs. tage mifepriston først

- og derefter tage misoprostol, der skal administreres 36-48 timer senere
- behovet for et opfølgende besøg 14-21 dage efter indtagelse af mifepriston for at sikre, at aborten er fuldført
- muligheden for, at metoden kan slå fejl, hvilket kan kræve svangerskabsafbrydelse vha. en kirurgisk metode.

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

Afstødningen af befrugtningsproduktet kan forekomme, inden der administreres misoprostol (i 1-2 % af tilfældene). Dette udelukker ikke det opfølgende besøg for at sikre, at aborten er fuldført.

Før Medabon gives til en kvinde, der har fået foretaget kønslemlæstelse (FGM), skal der udføres en fysisk undersøgelse af en kvalificeret læge for at udelukke eventuelle anatomiske forhindringer ift. medicinsk abort.

Da det er vigtigt at have adgang til relevant medicinsk pleje, hvis der skulle opstå en nødsituation, skal behandlingsproceduren kun udføres, når patienten har adgang til medicinske faciliteter til kirurgisk behandling af ufuldstændig abort eller blodtransfusioner eller genoplivning i nødstilfælde, i løbet af perioden fra første besøg til udskrivningen af det administrerende uddannede medicinske personale.

- Risici vedrørende metoden

Svigt

Den ikke ubetydelige risiko for, at behandlingen slår fejl, hvilket sker i 4,5 til 7,8 % af tilfældene, betyder, at det opfølgende besøg til kontrol af, om aborten er fuldført, er obligatorisk.

Patienten skal informeres om, at det kan være nødvendigt med kirurgisk behandling for at opnå en komplet abort.

- Blødning

Patienten skal informeres om forekomsten af forlænget vaginal blødning (gennemsnitligt 13 dage efter indtagelse af mifepriston og op til tre uger hos nogle kvinder). I enkelte tilfælde kan alvorlige blødninger nødvendiggøre kirurgisk tømning af livmoderen. Blødning er ikke på nogen måde et bevis på svangerskabsafbrydelse, da den også opstår i de fleste tilfælde, når behandlingen slår fejl.

Patienten skal informeres om at undlade at rejse langt væk fra den ordinerende klinik, så længe den komplette afstødning ikke er blevet bekræftet. Hun bør få klare instruktioner om, hvem hun skal kontakte, og hvor hun skal tage hen, hvis der opstår problemer eller nødsituationer, især i tilfælde af meget alvorlig vaginal blødning.

Et opfølgingsbesøg skal finde sted inden for en periode på 14-21 dage efter administration af mifepriston for at bekræfte med passende fremgangsmåder (klinisk undersøgelse, ultralydsscanning eller beta-hCG-måling), at uddrivelsen af aborten er fuldført, og at den vaginale blødning er stoppet eller aftaget betydeligt. I tilfælde af vedvarende blødning (selvom den er let) efter det opfølgende besøg skal det et par uger senere kontrolleres, om den er stoppet helt. Hvis der er formodning om en igangværende graviditet, kan det være nødvendigt at udføre endnu en ultralydsscanning for at bestemme dens levedygtighed.

Vedvarende vaginal blødning på dette tidspunkt kan indikere ufuldstændig abort eller en overset ekstrauterin graviditet, og passende undersøgelse/behandling bør overvejes.

I tilfælde af en igangværende graviditet, der diagnosticeres i løbet af det opfølgende besøg, skal det foreslås over for kvinden at sikre afbrydelse vha. en anden metode.

Da alvorlig blødning, som kræver hæmostatisk curettage, opstår i 0,2 til 1,8 % af tilfældene ved brug af den medicinske svangerskabsafbrydelsesmetode, skal der gives særlig opmærksomhed til patienter med hæmostatiske sygdomme med hypokoagulabilitet eller anæmi. Beslutningen om at bruge den medicinske eller den kirurgiske metode skal træffes i samråd med speciallæger i overensstemmelse med den hæmostatiske sygdomstype og anæminiveauet.

- Infektion

Kønsorganerne er mere modtagelige for potentielle infektioner, når livmoderhalsen er udvidet efter abort eller fødsel. Der findes kun sparsomme data om forekomsten af klinisk signifikante bækkeninfektioner efter medicinsk abort, men de ser ud til at være sjældne og opstår sandsynligvis sjældnere end efter vakuumaspiration. Mange af symptomerne på bækkeninfektion, f.eks. smerter, er ofte uspecifikke og derfor svære at diagnosticere nøjagtigt. Hos kvinder med kliniske tegn som f.eks. bækkensmerter, ømhed i abdomen eller adnæks, vaginalt udflåd og feber bør der være mistanke om en bækkeninfektion, og den relevante behandling skal udføres.

Meget sjældne tilfælde af hurtigt fremadskridende dødeligt toksisk chok forårsaget af *Clostridium sordellii* endometritis, der opstår uden feber eller andre åbenlyse symptomer på infektion, er blevet registreret i Canada (ét tilfælde) og USA (fire tilfælde) efter medicinsk abort ved brug af 200 mg mifepriston efterfulgt af vaginal administration af misoprostoltabletter. Læger skal være opmærksomme på denne potentielt dødbringende komplikation.

• Andre risici

Graviditetsrelaterede symptomer som f.eks. kvalme og opkast kan blive mere hyppige efter mifepriston og endnu mere hyppige efter administration af misoprostol, og de vil aftage og ophøre i løbet af aborteringen. Smerter og kramper i den nedre abdomen er de mest

almindelige symptomer, og de er relateret til administration af misoprostol og til aborteringen. Hvis smerterne fortsætter efter uddrivelse af befrugtningsproduktet, skal årsagen til dem undersøges. Diarré er den mest almindelige dosisrelaterede bivirkning, der er relateret til brug af misoprostol. Dette kræver normalt ikke behandling. Nogle kvinder har også rapporteret kuldegysninger, rystelser og/eller temperaturstigning efter administration af misoprostol.

Mht. rhesusbestemmelse og forebyggelse af rhesus allo-immunisering gælder de samme generelle forholdsregler for brug af medicinsk abort som for alle andre former for svangerskabsafbrydelse.

Eventuelle reproduktionsinfektioner i skeden skal behandles, før der igangsættes et behandlingsforløb til medicinsk abort.

Under de kliniske undersøgelser er der opstået graviditeter mellem aborten og genoptagelsen af menses. For at undgå, at en potentielt efterfølgende graviditet udsættes for mifepriston, anbefales det at undgå ubeskyttet samleje, indtil første menses indtræffer efter aborten. Pålidelige præventionsmetoder skal derfor påbegyndes så tidligt som muligt efter administration af misoprostol.

Forholdsregler for brug

Hvis der er mistanke om akut binyresvigt, anbefales administration af dexamethason. 1 mg dexamethason modvirker en dosis på 400 mg mifepriston.

Pga. antiglukokortikoid-aktiviteten fra mifepriston kan virkningen af en langsigtet behandling med kortikosteroid, herunder inhaleret kortikosteroid hos astmapatienter, blive forringet 3-4 dage efter indtagelsen af mifepriston. Behandlingen skal justeres i overensstemmelse hermed.

En forringelse i metodens virkning kan teoretisk set opstå pga. antiprostaglandin-egenskaberne i NSAID'er (non-steroidal anti-inflammatory drugs), herunder aspirin (acetylsalicylsyre). Begrænset evidens tyder på, at administration af NSAID'er på samme dag som administration af misoprostol ikke har en negativ indvirkning på effekten af mifepriston eller misoprostol og ikke forringer den kliniske virkning af medicinsk svangerskabsafbrydelse.

Der er rapporteret sjældne men alvorlige kardiovaskulære ulykker efter den intramuskulære administration af prostaglandinanalogue. Derfor skal kvinder i risikogruppen for at få kardiovaskulære sygdomme eller med allerede fastslåede kardiovaskulære sygdomme behandles med forsigtighed.

Metode til administration af misoprostol

Under indtagningen og tre timer efter indtagningen skal patienten overvåges i klinikken for at sikre, at mulige akutte virkninger pga. administration af misoprostol bliver opdaget.

Ved udskrivning fra klinikken skal kvinden have modtaget relevante lægemidler efter behov og være fuldt informeret om de sandsynlige tegn og symptomer, som hun kan opleve, og have direkte adgang til klinikken via telefon eller personligt fremmøde.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført nogen interaktionsstudier med enkeltdosisadministration. På grundlag af mifepristons metabolisme via CYP3A4 er det muligt, at ketoconazol, itraconazol, erythromycin og grapejuice kan hæmme dens metabolisme (ved at øge serumniveauerne af mifepriston). Derudover kan rifampicin, dexamethason, prikbladet perikon og visse antikonvulsiva (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) øge metabolismen af mifepriston (ved at sænke serumniveauerne af mifepriston).

På basis af in vitro-hæmningsoplysninger kan samtidig administration af mifepriston føre til højere serumniveauer af lægemidler, der er CYP3A4-substrater. Pga. den langsomme nedbrydning af mifepriston i kroppen kan denne interaktion observeres i en længere periode efter administrationen. Derfor opfordres der til forsigtighed ved administration af mifepriston sammen med lægemidler, der er CYP3A4-substrater og har et smalt terapeutisk indeks, f.eks. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin eller visse stoffer, der bruges under generel anæstesi.

Syreneutraliserende midler med magnesium kan forværre diarré fremkaldt af misoprostol.

4.6 Graviditet og amning

Hos dyr (se pkt. 5.3) udelukker mifepristons abortfremkaldende effekt en fyldestgørende vurdering af eventuelle teratogene effekter i molekylet.

Ved subabortive doser er der observeret isolerede tilfælde af misdannelser hos kaniner, men ikke hos rotter eller mus, og tilfældene er for få til at kunne betragtes som signifikante eller henførbare til mifepriston.

Hos mennesker giver de få rapporterede tilfælde af misdannelser ikke tilstrækkeligt til en vurdering af årsagssammenhæng med mifepriston alene eller associeret med prostaglandin. Dataene er således for begrænsede til, at det kan fastslås, om molekylet er et human teratogen.

Dyreforsøg har ikke dokumenteret teratogenicitet af misoprostol, men de har påvist fostertoksicitet i stoffet ved høje doser.

Der er p.t. ingen relevante kliniske data, der tyder på en mulig forekomst af misdannelser efter vaginal brug af misoprostol under graviditet. Der har dog været enkelte tilfælde, hvor misoprostol var selvadministreret (oralt eller vaginalt) for at fremkalde en abort, og der har været tegn på følgende skadelige effekter af misoprostol: misdannelser af lemmer, af fosterbevægelser og i kranienerver (hypomimia, abnormaliteter ved dien, synkning og øjenbevægelser). Til dato kan risikoen for misdannelser ikke afvises.

Det betyder:

- Kvinder skal underrettes om, at det opfølgende besøg pga. risikoen for svigt i den medicinske metode til svangerskabsafbrydelse og pga. den ukendte risiko for fosteret er

- obligatorisk (se pkt. 4.4).
- Hvis det ved kontrolbesøget diagnosticeres, at metoden er slået fejl (registreret igangværende graviditet), og patienten stadig indvilger, skal svangerskabsafbrydelsen udføres vha. en anden metode.
 - Hvis patienten ønsker at fortsætte med sin graviditet, er de tilgængelige data for begrænsede til at retfærdiggøre en systematisk afbrydelse af en eksponeret graviditet. I så fald skal der udføres grundig ultralydsovervågning af graviditeten.

Amning

Mifepriston er en lipofil kemisk forbindelse og kan teoretisk blive udskilt i moderens brystmælk. Der findes dog ingen data om dette. Derfor bør Medabon ikke bruges samtidig med amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning

Der er ikke udført undersøgelser af påvirkningen af evnen til at køre bil og bruge maskiner. Mifepriston og misoprostol kan forårsage svimmelhed, som kan påvirke evnen til at køre bil og bruge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er rangeret under kategorier ift. deres hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering angives bivirkningerne med aftagende alvorlighed.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10,000$ $\leq 1/1,000$)

Meget sjælden ($< 1/10,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Vaskulære sygdomme	
Sjælden:	Hypotension
Mave-tarm kanalen	
Almindelig:	• Kramper, lette eller moderate. • Kvalme, opkast, diarré (disse gastrointestinale bivirkninger er relateret til brugen af misoprostol).
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed: Udslæt på huden
Sjælden	Urticaria, erythroderma, erythema nodosum, epidermal nekrolysis
Det reproduktive system og	

mammae	
Meget almindelig	Sammentrækninger eller kramper i livmoderen (op til 70 til 80 %) i timerne efter indtagelse af misoprostol.
Almindelig	Svær blødning opstår i op til 5 % af tilfældene og kræver muligvis hæmostatisk curettage og blodtransfusion i op til 1,8 % af tilfældene.
Ikke almindelig	Infektion efter abort: Formodning om eller bekræftelse af infektioner (endometritis, inflammatorisk bækken sygdom) er blevet rapporteret hos under 1 % af kvinderne.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Sjælden	Hovedpine, utilpashed, vagussymptomer (der er rapporteret hede, svimmelhed og kuldegysninger) og feber.

Meget sjældne tilfælde af dødeligt toksisk chok forårsaget af *Clostridium sordellii* endometritis, der opstår uden feber eller andre åbenlyse symptomer på infektion, er blevet registreret. Læger skal være opmærksomme på denne potentielt dødbringende komplikation (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ikke indrapporteret tilfælde af overdoser.

I tilfælde af utilsigtet massiv indtagelse kan der opstå tegn på binyresvigt. Tegn på akut forgiftning kræver muligvis specialistbehandling, herunder administration af dexamethason.

4.10 Udlevering

NBS

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Mifepriston

ANDRE KØNSHORMONER OG MODULATORER AF GENITALIESYSTEMET/ANTI-PROGESTOGENER: G03XB01.

Misoprostol

OXYTOCINER/PROSTAGLANDINER: G02AD06.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Medabon i alle undergrupper af den pædiatriske population ved medicinsk abort. Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

Mifepriston

Mifepriston er et syntetisk steroid med en antiprogestational virkemåde som følge af konkurrence med progesteron ved progesteronreceptorerne.

Ved doser i intervallet fra 3 til 10 mg/kg oralt hæmmer det virkningen af endogent eller eksogent progesteron i forskellige dyrearter (rotte, mus, kanin og abe). Denne virkning kommer til udtryk i form af svangerskabsafbrydelse hos gnavere.

Hos kvinder, som indtager doser, der er større end eller lig med 1 mg/kg, har mifepriston en antagoniserende virkning på de endometriske og myometriske effekter af progesteron. Under graviditet sensibiliserer det myometrium til den kontraktionsinducerende virkemåde af prostaglandiner. Den maksimale effekt opnås, når prostaglandin administreres 36 til 48 timer efter mifepriston.

Mifepriston fremkalder blødgørelse og udvidelse af livmoderhalsen. Blødgørelsen og udvidelsen har vist sig at kunne spores fra 24 timer efter administration af mifepriston og øges til det maksimale niveau ca. 36-48 timer efter administration.

Mifepriston bindes til glukokortikoidreceptoren. Hos dyr i doser på 10 til 25 mg/kg hæmmer den dexamethasons virkemåde. Hos mennesker kommer antiglukokortikoids virkemåde til udtryk ved en dosis større end eller lig med 4,5 mg/kg med en kompenserende stigning i ACTH og kortisol. GBA (Glucocorticoid Bioactivity) kan være svækket i flere dage efter en enkelt dosis på 200 mg mifepriston til svangerskabsafbrydelse. De kliniske konsekvenser af dette er uklare, selvom opkast og kvalme kan påstå hyppigere hos følsomme kvinder.

Mifepriston har en svagt antiandrogen virkemåde, som kun ses hos dyr under lange administrationsforløb med meget høje doser.

Misoprostol

Misoprostol er en syntetisk analog af prostaglandin E1. I de anbefalede doser fremkalder misoprostol sammentrækninger i den glatte muskel i myometrium og afslappelse i den uterine cervix. De uterotoniske egenskaber af misoprostol bør lette åbningen af livmoderhalsen og tømningen af befrugtningsproduktet.

Ved vaginal administration begynder stigningen i uterin tonus efter ca. 20 minutter og når sit maksimale niveau efter 46 minutter. Uterin sammentrækningsevne øges kontinuerligt i fire timer efter vaginal administration. Vaginal administration af misoprostol fremkalder langt kraftigere og mere regulære sammentrækninger end oral administration.

I tilfælde af tidlig svangerskabsafbrydelse fører kombinationen af en prostaglandin-analog, der anvendes i et sekventielt behandlingsforløb efter mifepriston, til uddrivelse af

conceptus. I kliniske forsøg er succesraten omkring 95 %, når 200 mg mifepriston kombineres med 800 mg misoprostol vaginalt op til 63 dages amenorré.

Tabellen viser udfaldet af behandling med hensyn til komplet abort, ufuldstændig/missed abortion og fortsat graviditet efter varighed af amenorré fra det pivotale studie udført af WHO.

Dage med amenorré	Komplet abort		Ufuldstændig abort		Missed abortion		Fortsat graviditet		Uafklaret udfald	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<49	214	95,5	5	2,2	0	0	2	0,9	3	1,3
50-57	227	93,0	11	4,5	0	0	0	0	6	2,5
>57-<63	249	92,2	15	5,6	0	0	0	0	6	2,5

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mifepriston

Efter oral administration af en enkeltdosis på 600 mg bliver mifepriston hurtigt absorberet. Den højeste koncentration på 1,98 mg/l nås efter 1,30 time (median for 10 forsøgspersoner).

Der er en ikke-lineær dosisrespons for doser på 100 mg og derover. Efter fordelingsfasen er eliminationen langsom i starten. Koncentrationen reduceres til det halve omkring hver 12. til 72. time og derefter hurtigere med en nedbrydningshalveringstid på 18 timer. Med RRA-teknikker (radio-receptor assay) er den endelige halveringstid på op til 90 timer, herunder alle metabolitter af mifepriston, som kan bindes til progesteronreceptorer.

Efter administration af lave doser mifepriston (20 mg oralt eller intravenøst) er den absolutte biotilgængelighed 69 %.

I plasma er mifepriston 98 % bundet til plasmaproteiner: albumin og principielt alfa-1-syreglykoprotein (AAG), som giver en mættet binding. Pga. denne specifikke binding er fordelingsmængden og plasma clearance af mifepriston omvendt proportionale med plasmakoncentrationen af AAG.

N-Demethylation og terminal hydroxylation af 17-propynyl-kæden er primære metaboliske stier for hepatisk oxidativ metabolisme.

Mifepriston udskilles hovedsageligt i fæces. Efter administration af en 600 mg mærket dosis nedbrydes 10 % af den samlede radioaktivitet i urinen og 90 % i fæces.

Misoprostol

Ved vaginal administration er plasmakoncentrationerne af misoprostolsyre (dvs. dens farmakologisk aktive metabolit) højest i 1-2 timer og aftager derefter langsomt, hvilket medfører vedvarende plasmaniveauer i op til 4 timer.

Leveren er det primære sted, hvor metabolismen finder sted, og under 1 % af misoprostolsyren udskilles i urinen.

Absorptionshastigheden og -omfanget for vaginale misoprostoltabletter med Medabonformuleringen er ca. 70 % højere end Cytotec®, en misoprostolformulering på markedet.

Metabolitterne af misoprostolsyre er inaktive, og det meste af dosen udskilles som metabolitter af misoprostol og misoprostolsyre i urinen.

Serumproteinbindingen af misoprostolsyre er ca. 90 % og er uafhængig af koncentrationen ved terapeutiske doser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Mifepriston

Det er påvist, at mifepriston ikke har noget mutagent potentiale og ingen toksisk virkning op til 1000 mg/kg ved akut administration udført på mus og rotter.

I toksikologiske undersøgelser med rotter og aber med en varighed på op til 6 måneder producerede mifepriston en virkning relateret til dets antihormonelle (antiprogesteron, antiglukokortikoid og antiandrogen) aktivitet. I reproduktionstoksikologiundersøgelser agerer mifepriston som potent abortfremkalder. Der er ikke observeret nogen teratogen virkning af mifepriston hos rotter og mus, der overlevede føtal eksponering. Hos rotter, der overlevede føtal eksponering, var der dog isolerede tilfælde af svære misdannelser (kraniehvælvning, hjerne og rygmærk). Antallet af føtale anomalier var ikke statistisk signifikant, og der blev ikke observeret en dosiseffekt. Hos aber var antallet af fostre, der overlevede abortfremkalder med mifepriston, ikke tilstrækkeligt til en konkluderende vurdering.

Misoprostol

Toksicitetsforsøg med enkeltdosis i gnavere og ikke-gnavere indikerer en sikkerhedsmargin på mindst 500 til 1000 gange mellem dødbringende doser hos dyr og terapeutiske doser hos mennesker. Reproduktive toksicitetsforsøg med dyr har påvist embryotoxicitet ved høje doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mifepriston-tablet:

silica, kolloid vandfri

majsstivelse

mikrokrystallinsk cellulose (E460)

povidon K30

magnesiumstearat (E470b)

Misoprostol-vaginaltablet:

hypromellose (E464)

mikrokrystallinsk cellulose (E460)

natriumstivelsesglykolat (type A)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

1 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 25 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

En trykt æske med en enkelt blisterstrimmel (OPA/Al/PVC/Al) med aftageligt låg, der indeholder 1 tablet med 200 mg mifepriston og 4 vaginale tabletter med misoprostol 0,2 mg.

Pakningsstørrelse 5 tabletter:

1 mifepristontablet med 200 mg

4 vaginale misoprostoltabletter med 0,2 mg

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Behandlingsproceduren skal forklares fuldt ud og være fuldstændig forstået af patienten.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

45716

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-