

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mifegyne 600 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 600 mg Mifepriston.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Bikonvexe, hellgelbe, mandelförmige Tablette mit einer Länge von 19 mm und einer Breite von 11 mm, mit der Prägung „y“ auf einer Seite und „600“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

Zum Abbruch einer Schwangerschaft darf das Antiprogesteron Mifepriston und das Prostaglandinanalogen nur in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Gesetzen und Bestimmungen verschrieben und verabreicht werden.

Mifegyne wird in Gegenwart des Arztes oder nach schriftlicher ärztlicher Anordnung in Gegenwart einer/eines Angehörigen des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege verabreicht.

4.1 Anwendungsgebiete

1- Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Bei anschließender Verwendung mit einem Prostaglandinanalogen, bis zum 63. Tag der Amenorrhoe (siehe Abschnitt 4.2).

2- Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanaloga beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen (*nach dem ersten Trimester*)

3- Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

Bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht verwendet werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1- Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Die Art der Anwendung ist wie folgt:

Bis zum 49. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston werden als Einzeldosis (d. h. 1 Tablette mit 600 mg) oral eingenommen, 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogs: 400 µg Misoprostol oral oder Gemeprost 1 mg per vaginam.

Zwischen dem 50. und 63. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston werden als Einzeldosis (d. h. 1 Tablette mit 600 mg) oral eingenommen, 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogs: 1 mg Gemeprost per vaginam.

Informationen über die Dosierung von Misoprostol oder Gemeprost entnehmen Sie bitte den jeweiligen Produktinformationen.

2- Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanaloga beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen

600 mg Mifepriston werden als Einzeldosis (d. h. 1 Tablette mit 600 mg) oral eingenommen, 36-48 Stunden vor der geplanten Verabreichung eines Prostaglandins, die so oft wiederholt wird, wie es indiziert ist.

3- Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

600 mg Mifepriston werden als tägliche Einzeldosis (d. h. 1 Tablette mit 600 mg) oral für zwei aufeinanderfolgende Tage eingenommen.

Wenn die Wehen nicht innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Verabreichung von Mifepriston eingesetzt haben, sind sie durch die sonst üblichen Methoden einzuleiten.

Erbrechen innerhalb von 45 Minuten nach der Einnahme kann zu einer verringerten Wirksamkeit von Mifepriston führen. In diesem Fall wird die erneute Einnahme einer 600 mg Mifepriston Tablette empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Misoprostol bei Jugendlichen vor.

Art der Anwendung

Mifepriston Tabletten sind nur zur oralen Einnahme vorgesehen und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel DARF KEINESFALLS in einer der folgenden Situationen verabreicht werden:

Bei allen Indikationen

- chronisches Nierenversagen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweres, nicht therapeutisch kontrolliertes Asthma
- angeborene Porphyrie

Bei der Indikation: medikamentöser Abbruch einer frühen Schwangerschaft

- nicht durch Ultraschallscan oder biologische Tests bestätigte Schwangerschaft
- Schwangerschaft nach dem 63. Tag der Amenorrhoe
- vermutete extrauterine Schwangerschaft
- Kontraindikation für das ausgewählte Prostaglandinanalogon

Bei der Indikation: Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanaloga beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen (nach dem ersten Trimester)

- Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandinanalogon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Aufgrund seiner abortiven Eigenschaften darf Misoprostol keinesfalls bei Frauen eingesetzt werden, die schwanger sind und das Kind austragen wollen.

Die Schwangerschaftsdauer muss durch Befragung und eine klinische Untersuchung der Patientin festgestellt werden. Eine Ultraschalluntersuchung des Uterus wird empfohlen.

Im Zusammenhang mit Mifepriston wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit schweren Hautreaktionen sollte die Behandlung mit Mifepriston sofort abgebrochen werden. Eine erneute Behandlung mit Mifepriston wird nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Mifepriston 200 mg wurde bei Frauen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Teilnehmerinnen mit normaler Leberfunktion untersucht. Statistische Analysen der Gesamt-AUC_∞ und der C_{max} für Mifepriston, den N-demethylierten Metaboliten, den hydroxylierten Metaboliten und den di-demethylierten Metaboliten zeigten eine Abnahme, sowohl der Gesamtspitze, als auch der Exposition bei Patientinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Teilnehmerinnen. Dieser Rückgang der Exposition könnte auf eine verringerte Absorption und/oder Proteinbindung zurückzuführen sein. Die möglichen Auswirkungen einer mäßigen Leberfunktionsstörung auf die ungebundene Fraktion konnten jedoch nicht ermittelt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die klinischen Folgen der Verabreichung von 200 mg Mifepriston bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung unbekannt sind.

Da spezifische Studien fehlen, wird Mifepriston nicht empfohlen bei Patientinnen mit:

- Unterernährung***
- Leberversagen***
- Nierenversagen***

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Diese Methode erfordert eine aktive Mitwirkung der Patientin, die über die entsprechenden Voraussetzungen aufgeklärt werden muss:

- die Notwendigkeit, die Behandlung mit einem Prostaglandinanalogen zu kombinieren, das bei einem zweiten Termin 36 – 48 Stunden nach Einnahme dieses Arzneimittels verabreicht wird, die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung (3. Termin) innerhalb von 14 – 21 Tagen nach der Einnahme von Mifepriston zur Überprüfung der vollständigen Austreibung, das mögliche Versagen des Verfahrens, was zum Abbruch der Schwangerschaft durch eine andere Methode führt.

Falls eine Schwangerschaft bei einem eingesetzten Intrauterinpessar auftritt, muss das Pessar vor der Verabreichung von Mifepriston entfernt werden.

- Mit dem Verfahren verbundene Risiken

Misserfolge

Das nicht vernachlässigbare Risiko eines Misserfolgs besteht in 1,3 bis 7,5 % der Fälle und macht den Kontrolltermin unverzichtbar, um zu überprüfen, ob die Austreibung vollständig erfolgt ist. Im seltenen Fall einer unvollständigen Austreibung kann eine chirurgische Nachbehandlung notwendig sein. Die Wirksamkeit der Methode nimmt mit der Parität und mit zunehmendem Alter der Frau ab.

Blutungen

Die Patientin muss über das Auftreten längerer und möglicherweise starker vaginaler Blutungen (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme von Mifepriston) aufgeklärt werden. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind nicht immer ein Beweis für eine vollständige Austreibung.

Die Blutungen können sehr schnell nach der Einnahme von Misoprostol auftreten, in einigen Fällen aber auch erst später:

- In 60 % der Fälle tritt die Austreibung innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung von Misoprostol ein.
- Bei den restlichen 40 % der Fälle tritt die Austreibung innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Verabreichung von Misoprostol ein.

In seltenen Fällen kann die Austreibung schon vor Verabreichung des Prostaglandinanalogs eintreten (etwa 3 % der Fälle). Dies schließt den Kontrolltermin jedoch nicht aus, bei dem die vollständige Austreibung und Leere des Uterus überprüft wird.

Die Patientin ist zu informieren, keine weiten Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Austreibung nicht nachgewiesen wurde. Sie erhält präzise Anweisungen, wen sie kontaktieren soll und wohin sie bei Auftreten jeglicher Probleme, insbesondere bei sehr starken vaginalen Blutungen, gehen soll. Dies sind Blutungen, die länger als 12 Tage andauern und/oder stärker als die üblichen Menstruationsblutungen sind.

Innerhalb eines Zeitraums von 14 bis 21 Tagen nach Einnahme von Mifepriston muss ein Kontrolltermin wahrgenommen werden, bei dem mit geeigneten Mitteln (klinische Untersuchung zusammen mit Bestimmung von Beta-hCG oder Ultraschallscan) verifiziert wird, ob die Austreibung abgeschlossen ist und die vaginale Blutung aufgehört hat. Bei einer persistierenden Blutung (selbst in leichter Form) nach dem Kontrolltermin, muss deren Stillstand innerhalb einiger Tage überprüft werden.

Wenn eine weiterbestehende Schwangerschaft vermutet wird, kann eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich sein.

Das Fortbestehen der vaginalen Blutung zu diesem Zeitpunkt könnte einen unvollständigen Abgang oder eine unbemerkte ektopische Schwangerschaft bedeuten, und es muss eine geeignete Therapie erwogen werden.

Da eine starke Blutung, die eine hämostatische Kürettage erfordert, in 0 bis 1,4 % der Fälle während des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs auftritt, ist besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen mit verminderter Gerinnbarkeit oder mit Anämie zu achten. Die Entscheidung zur Anwendung des medikamentösen oder chirurgischen Verfahrens ist zusammen mit spezialisierten Fachärzten je nach Typ der Blutgerinnungsstörung oder dem Grad der Anämie zu treffen.

Bei einer nach dem Kontrolltermin diagnostizierten weiterbestehenden Schwangerschaft wird der Patientin der Abbruch durch eine andere Methode vorgeschlagen.

Infektion

Schwere (einschließlich tödlicher) Fälle eines toxischen und septischen Schocks infolge von Infektionen mit atypischen pathogenen Keimen (*Clostridium sordellii* und *Escherichia coli*) wurden nach Schwangerschaftsabbrüchen mit 200 mg Mifepriston, gefolgt von einer nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Applikation von Misoprostol-Tabletten berichtet.

Ärzte müssen sich dieser potenziell tödlichen Komplikation bewusst sein.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

1-In allen Fällen

Bei einem vermuteten akuten Nebennierenversagen wird die Verabreichung von Dexamethason empfohlen. 1 mg Dexamethason neutralisiert eine Dosis von 400 mg Mifepriston.

Aufgrund der antiglucocorticoiden Wirkung von Mifepriston kann die Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden, einschließlich inhalierter Corticosteroide bei Asthmapatienten, 3 bis 4 Tage nach der Einnahme von Mifegyne verringert sein. Die Therapie ist anzupassen.

Rhesus-Allo-Immunisierung

Bei einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch ist eine Bestimmung des Rhesus-Faktors und folglich die Prävention einer Rhesus-Allo-Immunisierung erforderlich, ebenso wie andere allgemeine Maßnahmen, die bei jedem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden müssen.

Beginn des Einsatzes von Verhütungsmitteln nach einem Schwangerschaftsabbruch

Bei klinischen Studien kam es zu neuen Schwangerschaften zwischen der Austreibung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Monatsblutung. Deswegen wird empfohlen, nach der Bestätigung eines erfolgreichen medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs sofort wieder mit einer kontrazeptiven Methode zu beginnen.

Anderes

Die für Prostaglandinanaloga geltenden Vorsichtsmaßnahmen müssen ebenfalls befolgt werden.

2- Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Es wurden seltene, aber ernste kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Krampf der Koronararterien und schwere Hypotonie) nach der Anwendung des Prostaglandinanalogs berichtet. Aus diesem Grund sollten Patientinnen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Alter über 35 Jahre plus regelmäßigem Rauchen, Hyperlipidämie, Diabetes) oder bestehender kardiovaskulärer Erkrankung mit erhöhter Vorsicht behandelt werden.

3- Für die sequenzielle Anwendung von Mifegyne - Prostaglandin, unabhängig von der Indikation

Falls zutreffend, sind die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem verwendeten Prostaglandin zu befolgen.

Verfahren der Prostaglandin-Verabreichung

Während und für drei Stunden nach der Einnahme ist die Patientin im Behandlungszentrum zu überwachen, damit mögliche akute Wirkungen der Prostaglandinanwendung nicht übersehen werden. Das Behandlungszentrum muss mit angemessener medizinischer Einrichtung ausgestattet sein.

Bei der Entlassung aus dem Behandlungszentrum sind alle Frauen über die Anzeichen und Symptome möglicher unerwünschter Nebenwirkungen aufzuklären und sollen bei Bedarf die erforderlichen Arzneimittel erhalten. Jede Patientin muss die Möglichkeit des direkten oder telefonischen Kontakts mit dem Behandlungszentrum haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkung

Eine Verringerung der Wirksamkeit des Verfahrens kann theoretisch durch die antiprostaglandinen Effekte nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR), einschließlich Aspirin (Acetylsalicylsäure), auftreten. Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von NSAR am Tag der Prostaglandin-Gabe die Wirkungen von Mifepriston oder des Prostaglandins auf die Zervixreifung oder Uteruskontraktilität nicht beeinträchtigt und die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs nicht verringert.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mifepriston

Die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston mit dem CYP3A4-Inhibitor Itraconazol erhöhte die AUC von Mifepriston um das 2,6-fache und die Exposition seiner Metaboliten 22-Hydroxymifepriston und N-Demethyl-Mifepriston um das 5,1-fache bzw. 1,5-fache. Die C_{max} war für Mifepriston um das 1,5-fache und für 22-Hydroxymifepriston um das 1,8-fache erhöht und für N-Demethyl-Mifepriston auf das 0,7-fache reduziert. Eine erhöhte Exposition ist zu erwarten, wenn Mifepriston gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht wird (C_{max} steigt um das 1,5-Fache). Dies ist jedoch höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Mifepriston gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin oder Grapefruitsaft) verabreicht wird.

Die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin senkt die AUC von Mifepriston nachweislich um das 6,3-fache und die seiner Metaboliten 22-Hydroxy-Mifepriston und N-Demethyl-Mifepriston um das 20-fache bzw. 5,9-fache. Daher ist mit einer verminderten Wirksamkeit zu rechnen, wenn Mifepriston gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor verabreicht wird (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin).

Daher wird für den Fall, dass bei einer Patientin, die mit einem starken oder mäßigen CYP3A4-Induktor behandelt wird, ein medizinischer Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden soll, empfohlen, eine orale Einzeldosis von 600 mg (d. h. 1 Tablette mit 600 mg) zu verabreichen, auf die 36 bis 48 Stunden später die Verabreichung des Prostaglandinanalogs (Misoprostol 400 µg oral oder Gemeprost 1 mg per Vaginal) folgt.

Wirkung von Mifepriston auf andere Arzneimittel

In vitro und *in vivo* Daten zeigen, dass Mifepriston ein Inhibitor von CYP3A4 ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston kann zu einem Anstieg der Serumwerte von Arzneimitteln führen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden.

Aufgrund der langsamen Eliminierung von Mifepriston aus dem Körper kann eine solche Wechselwirkung für einen längeren Zeitraum nach seiner Verabreichung beobachtet werden. Deshalb muss man Vorsicht walten lassen, wenn Mifepriston mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die CYP3A4-Substrate sind und einen engen therapeutischen Bereich haben. Dazu gehören auch einige Wirkstoffe, die während einer Allgemeinanästhesie verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit) schließt die abortive Wirkung von Mifepriston die korrekte Beurteilung jeglicher teratogener Effekte des Moleküls aus.

Bei subabortiven Dosen wurden Missbildungen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, Mäusen oder Affen beobachtet.

In der klinischen Praxis wurden seltene Fälle von Missbildungen der unteren Extremitäten berichtet (darunter Klumpfuß), in Situationen, in denen Mifepriston allein oder in Verbindung mit einem Prostaglandin angewendet wurde. Ein möglicher Mechanismus könnte das Amnionische Band Syndrom sein. Die vorhandenen Daten sind allerdings zu begrenzt, um das Molekül als humanes Teratogen bezeichnen zu können.

Folglich gilt:

- Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund der Gefahr eines Misserfolgs der medikamentösen Methode des Schwangerschaftsabbruchs und des Risikos für den Fötus, ein Kontrolltermin zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Falls beim Kontrolltermin ein Misserfolg des Verfahrens diagnostiziert wird (lebensfähige, weiterbestehende Schwangerschaft) und falls die Patientin weiterhin eine Beendigung der

Schwangerschaft wünscht, ist der Schwangerschaftsabbruch durch ein anderes Verfahren zu beenden.

- Sollte die Patientin ihre Schwangerschaft fortsetzen wollen, muss eine sorgfältige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft mit besonderer Beachtung der Extremitäten in einem darauf spezialisierten Zentrum erfolgen.

Stillzeit

Kleine Mengen Mifepriston gehen in die Muttermilch über. Deshalb ist die Anwendung von Mifepriston während der Stillzeit zu vermeiden.

Fertilität

Misoprostol hat keine Auswirkungen auf die Fertilität. Es ist möglich, dass die Patientin unmittelbar nach der Beendigung der Schwangerschaft erneut schwanger wird. Daher ist es wichtig, die Patientin darüber zu informieren, sofort nach der Bestätigung des erfolgreichen Schwangerschaftsabbruchs mit einer Verhütung zu beginnen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten vor, dass dieses Arzneimittel Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit hat. Als Nebenwirkungen des Schwangerschaftsabbruchs kann Schwindel auftreten. Diese mögliche Nebenwirkung muss beim Lenken eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig:

- Infektion infolge des Schwangerschaftsabbruchs. Unklare und bestätigte Infektionen (Endometritis, Beckenentzündung) wurden bei weniger als 5 % der Frauen berichtet.

Sehr selten:

- Sehr seltene Fälle eines schweren oder tödlichen toxischen oder septischen Schocks (verursacht durch *Clostridium sordellii* oder *Escherichia coli*), die mit oder ohne Fieber oder anderen offensichtlichen Symptomen einer Infektion auftreten, wurden nach medikamentösen Schwangerschaftsabbrüchen mit nicht zugelassener vaginaler oder bukkaler Applikation von oral anzuwendenden Misoprostol-Tabletten berichtet. Ärzte müssen sich über diese potenziell tödliche Komplikation bewusst sein (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:

- Kopfschmerzen

Gefäßkrankheiten

Gelegentlich:

- Hypotonie (0,25 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (diese Auswirkungen auf den Magen- und Darmtrakt stehen in Zusammenhang mit der Prostaglandinanwendung und werden häufig berichtet)

Häufig:

- Leichte bis moderate Krämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeit: Untypische Hautausschläge (0,2 %)

Selten:

- Einzelne Fälle von Urtikaria, Erythrodermie, Erythema nodosum und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden ebenfalls berichtet

Sehr selten:

- Angioödem

Nicht bekannt

- Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig:

- Uteruskontraktionen oder -krämpfe (10 bis 45 %) in den Stunden nach der Prostaglandinanwendung

Häufig:

- Starke Blutungen treten in etwa 5 % der Fälle auf und können in bis zu 1,4 % der Fälle eine hämostatische Kürettage erforderlich machen

Selten:

- Während der Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimester oder der Einleitung von Wehen wegen Tod des Fetus in utero im dritten Trimester wurde in seltenen Fällen eine Uterusruptur nach Prostaglandinanwendung berichtet. Diese Berichte ergaben sich insbesondere bei Mehrfachgebärenden oder Patientinnen mit Kaiserschnittnarbe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:

- Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Schwindel, Kältegefühl), Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Im Falle eines unbeabsichtigten, massiven Verschluckens könnten Anzeichen eines Nebennierenversagens auftreten. Anzeichen einer akuten Intoxikation können eine fachärztliche Behandlung einschließlich Verabreichung von Dexamethason erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, ATC-Code: G03XB01

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit einer antiprogesteronen Wirkung aufgrund kompetitiver Bindung an den Progesteron-Rezeptoren.

Bei oralen Dosen von 3 bis 10 mg/kg hemmt Mifepriston die Wirkung von endogenem oder exogenem Progesteron bei verschiedenen Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen und Affe). Diese Wirkung manifestiert sich in Form einer Schwangerschaftsunterbrechung bei Nagetieren.

In Dosen von 1 mg/kg oder darüber antagonisiert Mifepriston bei Frauen die endometrialen und myometrialen Wirkungen des Progesterons. Während der Schwangerschaft sensibilisiert Mifepriston das Myometrium für die kontraktionsinduzierende Wirkung von Prostaglandin. Während des ersten Trimesters ermöglicht die Vorbehandlung mit Mifepriston die Dilatation und Öffnung der Cervix uteri. Während klinische Daten gezeigt haben, dass Mifepriston die Dilatation der Cervix erleichtert, sind keine Daten verfügbar, die belegen, dass dies zu einer Verringerung der Rate von frühen oder späten Komplikationen des Dilatationsverfahrens führt.

Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs der Schwangerschaft führt die Kombination mit einem Prostaglandinanalogen, das im Anschluss an Mifepriston angewendet wird, zu einer Steigerung der Erfolgsrate auf etwa 95 Prozent und beschleunigt die Austreibung des Schwangerschaftsgewebes. In klinischen Studien weichen die Ergebnisse je nach verwendetem Prostaglandin und Zeitpunkt der Anwendung leicht voneinander ab.

Die Erfolgsrate beträgt etwa 95 %, wenn 600 mg Mifepriston mit 400 µg Misoprostol oral bis zum 49. Tag der Amenorrhoe kombiniert wird. Bei vaginaler Applikation von Gemeprost werden 98% bis zum 49. Tag und 95 % bis zum 63. Tag der Amenorrhoe erreicht.

Bei der sequenziellen Anwendung von Mifegyne und einem Prostaglandinanalogen schwankt die Misserfolgsrate, je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins, zwischen 1,3 und 7,5 % der Fälle, mit folgender Verteilung:

- 0 bis 1,5 % fortbestehende Schwangerschaften,
- 1,3 bis 4,6 % partieller Abort, mit unvollständiger Austreibung
- 0 bis 1,4 % hämostatische Kürettage notwendig

Kombinationen von Mifepriston mit anderen Prostaglandinanaloga als Misoprostol und Gemeprost wurden nicht untersucht.

Beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen nach dem ersten Trimester reduziert Mifepriston bei Verabreichung einer Dosis von 600 mg 36 bis 48 Stunden vor der ersten Gabe des Prostaglandins den Zeitraum zwischen Induktion und Abort und senkt außerdem die für die Austreibung erforderlichen Prostaglandin-Dosen.

Bei der Verwendung zur Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero induziert Mifepriston allein innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Einnahme die Austreibung bei etwa 60 % der behandelten Frauen. In diesem Fall wäre die Verabreichung eines Prostaglandins oder Oxytocin nicht erforderlich.

Mifepriston bindet sich an den Glucocorticoid-Rezeptor. Bei Tieren und in Dosen von 10 bis 25 mg/kg hemmt es die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen manifestiert sich die antiglucocorticoide Wirkung ab einer Dosis von 4,5 mg/kg durch eine kompensatorische Erhöhung von ACTH und Cortisol. Die Glucocorticoid-Bioaktivität (GBA) kann für einige Tage nach einer einfachen Gabe von 200 mg Mifepriston verringert sein. Die klinischen Folgen dieses Sachverhalts sind unklar; bei anfälligen Patientinnen können jedoch verstärkt Erbrechen und Übelkeit auftreten.

Mifepriston besitzt eine schwache antiandrogene Wirkung, die nur in Tierversuchen während der verlängerten Gabe sehr hoher Dosen zu sehen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg wird Mifepriston schnell resorbiert. Die Spitzenkonzentration von 1,98 mg/l wird nach 1,5 Stunden erreicht (Mittelwert aus 10 Probanden). Nach oraler Verabreichung niedriger Dosen von Mifepriston (20 mg) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 69 %.

Verteilung

Im Plasma ist Mifepriston zu 98 % an Albumin und vor allem an alpha-1-saures Glycoprotein (AAG), an dem die Bindung sättigbar ist, gebunden. Aufgrund dieser spezifischen Bindung verhält sich das Verteilungsvolumen und die Plasma-Clearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration von AAG.

Biotransformation

N-Demethylierung und terminale Hydroxylierung der 17-Propynylkette sind die primären Stoffwechselwege des oxidativen Abbaus in der Leber.

Elimination

Es zeigt sich eine nicht-lineare Dosisantwort. Nach einer Verteilungsphase beginnt die Eliminierung zunächst langsam, wobei die Serumkonzentration zwischen etwa 12 und 72 Stunden nach der Einnahme um die Hälfte abnimmt, und verläuft danach schneller, was eine Eliminationshalbwertszeit von 18 Stunden ergibt. Mit Radio-Rezeptor-Assay-Techniken bestimmt, beträgt die terminale Halbwertszeit bis zu 90 Stunden, einschließlich aller Metaboliten von Mifepriston, die in der Lage sind, sich an Progesteron-Rezeptoren zu binden.

Mifepriston wird vor allem über den Faeces ausgeschieden. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis von 600 mg werden 10 % der gesamten Radioaktivität über den Urin und 90 % über den Faeces eliminiert.

Merkmale bei bestimmten Gruppen von Probanden oder Patienten

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie an 8 Frauen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu 8 Frauen mit normaler Leberfunktion durchgeführt, die mit einer oralen Einzeldosis von 200 mg Mifepriston behandelt wurden, um die Pharmakokinetik von Mifepriston und seiner Metaboliten (N-demethylierter Metabolit, hydroxylierter Metabolit und Di-demethylierter Metabolit) zu bestimmen. Die Gesamt- C_{max} von Mifepriston und seinen Metaboliten war bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung um die Hälfte niedriger als bei Teilnehmern mit normaler Leberfunktion. Ebenso war die Gesamt-AUC $_{\infty}$ für Mifepriston und den N-demethylierten Metaboliten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion um 43 % bzw. 50 % verringert. Dieser Rückgang der Exposition könnte durch eine verringerte Absorption und/oder Proteinbindung verursacht werden. Sie ist jedoch höchstwahrscheinlich klinisch nicht relevant, da die Bestimmung der ungebundenen Fraktionen von Mifepriston und seinen Metaboliten (0,2 bis 6 %) nicht mit ausreichender Genauigkeit durchgeführt werden konnte, um eine signifikante Abweichung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen.

In Anbetracht der obigen Ausführungen sind die klinischen Folgen der Verabreichung von 200 mg Mifepriston bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten waren Effekte in Zusammenhang mit der antihormonellen (antiprogesteronen, antiglucocorticoiden und antiandrogener) Wirkung des Mifepristons zu erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie wirkte Mifepriston als potenter Abortauslöser. Bei Ratten und Mäusen, die eine fetale Exposition von Mifepriston überlebten, wurde kein teratogener Effekt beobachtet. Bei Kaninchen, die eine fetale Exposition überlebten, wurden jedoch fetale Anomalien beobachtet (Schädeldach, Gehirn und Rückenmark). Die Wirkung war dosisabhängig. Bei Affen war die Anzahl der Feten, die die abortauslösende Wirkung von Mifepriston überlebten, nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung abzugeben zu können. Bei einer Mifepriston- Exposition von Ratten- und Affenembryonen nach der Implantation in vitro wurden keine Anzeichen für teratogene Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

hochdisperses wasserfreies Siliziumdioxid (E551)
Maisstärke
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E572)
mikrokristalline Cellulose (E460)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen mit 1, 8, 16 oder 20 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Frankreich

Medizinische Information:
Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstr.4
85737 Ismaning
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138602

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.01.2019
Verlängerung der Zulassung: 12.06.2019

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten; darf nur an Krankenanstalten und niedergelassene Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe abgegeben werden.