

Avvertenze e misure precauzionali

Mifegyne®

Composizione

Principi attivi

Mifepristone.

Sostanze ausiliarie

Silica colloidalis anhydrica; Maydis amylum; Povidonum K29-32; Magnesii stearas; Cellulosum microcristallinum.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

1 compressa contiene 200 mg o 600 mg di mifepristone.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Mifegyne® viene utilizzato nelle seguenti indicazioni:

- Interruzione medica di gravidanza intrauterina, in somministrazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine fino al 49° giorno di amenorrea;
- Rilassamento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica di una gravidanza intrauterina nel corso del primo trimestre;
- Preparazione all'azione delle prostaglandine nell'interruzione della gravidanza intrauterina oltre il primo trimestre;
- Induzione del travaglio per l'espulsione del feto in caso di morte in utero in pazienti nelle quali non è possibile utilizzare prostaglandine od ossitocina.

Per l'interruzione di gravidanza, Mifegyne® e gli analoghi delle prostaglandine devono essere prescritti e somministrati solo in conformità alle disposizioni di legge, in particolare agli articoli 119 e 120 del Codice penale.

L'interruzione medica di gravidanza deve essere praticata esclusivamente in cliniche o centri di cura che effettuano anche interruzioni chirurgiche di gravidanza e dispongono di strutture mediche di emergenza. La terapia deve essere somministrata in presenza del medico.

Posologia/impiego

Posologia abituale

Interruzione medica di gravidanza intrauterina in somministrazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine fino al 49° giorno di amenorrea

Assumere 600 mg di mifepristone (1 compressa da 600 o 3 compresse da 200 mg ciascuna) in un'unica dose; 36–48 ore più tardi, somministrare l'analogo delle prostaglandine misoprostolo 400 µg per via orale (vedere «Proprietà/effetti»).

In ogni caso, prima di somministrare Mifegyne® il medico prescrittore deve eseguire un'ecografia. Mifegyne® non deve essere somministrato in caso di incertezza circa l'esistenza e la durata della gravidanza. Inoltre, Mifegyne® è controindicato in caso di gravidanza extrauterina.

Somministrazione dell'analogo delle prostaglandine

Durante l'assunzione delle prostaglandine e nelle tre ore successive, le pazienti devono essere tenute sotto osservazione presso la clinica o il centro di cura, che devono disporre di una struttura medica di emergenza.

Indicazioni speciali

La paziente deve essere informata in merito al metodo e alla procedura:

- necessità di assumere una prostaglandina 36–48 ore dopo l'assunzione di mifepristone;
- necessità di una visita di controllo 10–14 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® per confermare la completa espulsione;
- possibilità di insuccesso del metodo che porta all'interruzione di gravidanza con un altro metodo.

Rilassamento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica di una gravidanza intrauterina nel corso del primo trimestre

Assumere 200 mg di mifepristone (1 compressa); l'interruzione chirurgica della gravidanza avviene 36–48 ore più tardi.

In ogni caso, prima di somministrare Mifegyne® il medico prescrittore deve eseguire un'ecografia. Mifegyne® non deve essere somministrato in caso di incertezza circa l'esistenza e la durata della gravidanza. Inoltre, Mifegyne® è controindicato in caso di gravidanza extrauterina.

Preparazione all'azione delle prostaglandine nell'interruzione della gravidanza intrauterina oltre il primo trimestre

Assumere 600 mg (1 compressa da 600 mg o 3 compresse da 200 mg ciascuna) di mifepristone in un'unica dose, e precisamente 36–48 ore prima della somministrazione programmata della prostaglandina, che verrà ripetuta secondo la frequenza necessaria.

Induzione del travaglio per l'espulsione del feto in caso di morte in utero

Assumere 600 mg (1 compressa da 600 mg o 3 compresse da 200 mg ciascuna) per due giorni consecutivi.

Il parto deve essere indotto con i metodi abituali qualora il travaglio non abbia inizio 72 ore dopo la prima somministrazione di mifepristone.

Istruzioni posologiche speciali

Malnutrizione

Non esistono studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia in caso di malnutrizione.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non esistono studi sull'efficacia in caso di insufficienza epatica.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non esistono studi sull'efficacia in caso di insufficienza renale.

Pazienti anziani

Non esistono indicazioni nelle donne in menopausa.

Bambini e adolescenti

L'uso e la sicurezza di Mifegyne® nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni finora non sono stati esaminati.

Controindicazioni

Le seguenti controindicazioni valgono per tutte le indicazioni:

- insufficienza surrenalica cronica;
- asma severa non controllabile;
- porfiria ereditaria;
- ipersensibilità al mifepristone o a un altro componente del preparato.

Inoltre, per le singole indicazioni valgono le seguenti:

Interruzione medica di gravidanza intrauterina in somministrazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine fino al 49° giorno di amenorrea

- gravidanza non confermata da esame ecografico;
- gravidanza oltre i 49 giorni di amenorrea;
- sospetta gravidanza extrauterina;
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina utilizzato.

Rilassamento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica di una gravidanza intrauterina nel corso del primo trimestre

- gravidanza non confermata da esame ecografico;
- gravidanza oltre i 64 giorni di amenorrea;
- sospetta gravidanza extrauterina.

Preparazione all'azione delle prostaglandine nell'interruzione della gravidanza intrauterina oltre il primo trimestre

- controindicazione all'analogo delle prostaglandine utilizzato.

Induzione del travaglio per l'espulsione del feto in caso di morte in utero

- Qualora sia necessaria una combinazione con prostaglandine, devono essere osservate le controindicazioni applicabili al rispettivo analogo delle prostaglandine.

Avvertenze e misure precauzionali

Avvertenze e misure precauzionali in tutte le indicazioni

Prima di utilizzare Mifegyne®, è necessario determinare il gruppo sanguigno e il fattore Rh per evitare un'incompatibilità Rh; inoltre, devono essere adottate tutte le misure generali normalmente messe in atto in caso di interruzione di gravidanza.

La paziente deve essere informata dell'esistenza di un rischio di sanguinamento (talvolta abbondante) dopo l'assunzione di mifepristone. Alla paziente devono essere date istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso di problemi (soprattutto gravi emorragie vaginali). Vedere anche «Avvertenze

precauzionali per le singole indicazioni».

Molto raramente, dopo un aborto spontaneo, chirurgico o indotto da medicinali, come pure in altri interventi ginecologici, possono verificarsi gravi infezioni, talvolta con esito fatale. Vedere anche «Avvertenze precauzionali per le singole indicazioni».

Mifepristone si lega al recettore per i glucocorticoidi. Nell'uomo, l'effetto antiglicocorticoide si manifesta a una dose da 4.5 mg/kg e oltre attraverso un aumento compensativo di ACTH e cortisolo. La bioattività dei glucocorticoidi (BGA) può essere ridotta per diversi giorni dopo una singola somministrazione di 200 mg di mifepristone. Le conseguenze cliniche di queste alterazioni non sono note; tuttavia, nelle pazienti predisposte, nausea e vomito possono essere più frequenti.

Se si sospetta un'insufficienza adrenocorticale acuta, si raccomanda la somministrazione di desametasone. Una dose da 1 mg di desametasone antagonizza una dose da 400 mg di mifepristone.

Come precauzione e in assenza di studi clinici pertinenti, mifepristone non deve essere utilizzato in pazienti con i seguenti disturbi:

- insufficienza renale;
- insufficienza epatica;
- malnutrizione.

Se l'uso del mifepristone in monoterapia o in combinazione con prostaglandine non ha portato all'interruzione della gravidanza, esiste un rischio di malformazioni nel feto (vedere «Gravidanza, allattamento»). Pertanto, le pazienti devono essere informate che, in considerazione del rischio di insuccesso dell'aborto farmacologico e del rischio sconosciuto per il feto, è assolutamente necessaria una visita di controllo.

Se la visita di controllo rivela un insuccesso del metodo (gravidanza in progressione), alla paziente deve essere offerto un altro metodo abortivo, se desidera ancora interrompere la gravidanza.

Se la paziente desidera continuare la gravidanza, si deve considerare che i dati esistenti sono troppo limitati per giustificare il completamento naturale di una gravidanza esposta. In questo caso è necessario un attento monitoraggio ecografico (con particolare attenzione agli arti).

Negli studi clinici, casi di gravidanza si sono verificati nel periodo compreso tra l'espulsione del feto e la ricomparsa delle mestruazioni. Per prevenire le gravidanze indesiderate e quindi il rischio di esposizione al mifepristone, per ciclo successivo deve essere prescritto un metodo contraccettivo.

Nell'utilizzo sequenziale di Mifegyne® e delle prostaglandine devono essere rispettate anche le precauzioni che valgono per le prostaglandine utilizzate (vedere l'informazione professionale per i rispettivi preparati).

In associazione a mifepristone sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, tra cui necrosi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere «Effetti indesiderati»). Nelle pazienti che manifestano reazioni avverse cutanee severe, il trattamento con mifepristone deve essere immediatamente interrotto. La ripresa del trattamento con mifepristone non è raccomandata.

Avvertenze precauzionali per le singole indicazioni

Interruzione medica di gravidanza intrauterina in somministrazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine fino al 49° giorno di amenorrea

Durante l'assunzione delle prostaglandine e nelle tre ore successive, le pazienti devono essere tenute sotto osservazione presso la clinica o il centro di cura, che devono disporre di una struttura medica di emergenza.

Se la gravidanza si è instaurata nonostante la presenza di un dispositivo intrauterino, questo deve essere rimosso prima della somministrazione di Mifegyne®.

Sanguinamenti

La paziente deve essere informata che nella quasi totalità dei casi si verificano sanguinamenti, talvolta abbondanti. I sanguinamenti successivi all'assunzione di Mifegyne® durano in media 9–16 giorni. Inoltre, in un numero limitato di donne, le perdite possono persistere fino alla mestruazione successiva. Ciò non è in alcun modo prova di un'espulsione completa del feto.

Insuccesso/espulsione incompleta del feto

A seconda dello studio clinico e del tipo di prostaglandina utilizzata, si ottengono percentuali di successo diverse. I metodi sequenziali che prevedono l'uso prima di Mifegyne® e successivamente di un analogo delle prostaglandine non hanno avuto successo nell'1.3–7.5 % dei casi, dei quali:

- 0–1.5 % di progressione della gravidanza;
- 1.3–4.6 % di aborto parziale con espulsione incompleta;
- 0–1.4 % di indicazione al raschiamento emostatico.

Per questo motivo, è necessaria una visita di controllo per assicurarsi che vi sia stata un'espulsione completa del feto e che la cavità uterina sia vuota.

In alcuni casi l'espulsione può verificarsi già prima della somministrazione della prostaglandina (nel 3 % dei casi circa). In questo caso, la visita di controllo è comunque necessaria al fine di verificare la completa espulsione e lo svuotamento dell'utero.

Il centro di cura deve essere accessibile alla paziente fintantoché non vi sia stata un'espulsione completa. Alla paziente devono essere date istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso di problemi, soprattutto gravi emorragie vaginali).

È assolutamente necessaria una visita di controllo in un periodo tra i **10 ed i 14 giorni** dall'assunzione di Mifegyne® per verificare con metodi appropriati (esame clinico, misurazione del livello di beta-hCG o ecografia ecc.) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato (a parte un leggero sanguinamento che dovrebbe scomparire nel giro di pochi giorni).

La persistenza di emorragie vaginali in questa fase può essere indice di un aborto incompleto o di una gravidanza extrauterina finora inosservata; in questo caso, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia.

Qualora si sospetti una gravidanza in atto, può essere necessario un ulteriore esame ecografico per valutare la vitalità del feto.

Poiché emorragie gravi si verificano fino nell'1.4 % dei casi di aborto farmacologico, occorre prestare particolare attenzione in caso di pazienti con diatesi emorragica (disturbi della coagulazione), incluse ipocoagulabilità o anemia. In questi casi, la decisione di interrompere la gravidanza per via farmacologica o chirurgica deve essere presa da medici specialisti tenendo conto del tipo di diatesi emorragica e dell'entità dell'anemia.

Effetti cardiovascolari

Nei primi studi clinici, dopo somministrazione i. m. dell'analogo della PGE₂ sulprostone, in rari casi si sono verificate gravi complicanze cardiovascolari, probabilmente spasmi coronarici. Questi eventi sono stati registrati in donne di età superiore a 30 anni con consumo di nicotina di oltre 10 sigarette al giorno.

Dall'uso degli analoghi della PGE₁ (misoprostolo), tali eventi avversi non sono più stati segnalati.

Tuttavia, l'interruzione farmacologica di gravidanza non dovrebbe essere intrapresa in donne di età superiore a 35 anni che fumano più di 10 sigarette al giorno.

In ogni caso, nell'uso combinato di prostaglandine e mifepristone si deve tener conto del rischio cardiovascolare.

Infezioni

Singoli casi di infezioni gravi, inclusi casi molto rari di shock settico fatale, sono stati segnalati dopo l'uso di mifepristone. Questi casi si sono verificati negli Stati Uniti e in Canada e sono stati atipici per sintomi ed evoluzione. Le donne non avevano febbre e presentavano sintomi aspecifici come dolore addominale, malessere, ipotensione, edemi, leucocitosi ed ematocrito aumentato. Il *Clostridium sordellii* è stato isolato come agente patogeno in singoli casi. Non è stato possibile dimostrare l'esistenza di un nesso causale tra questi eventi e l'uso di mifepristone.

In una paziente con gravi sintomi generali, la sepsi deve essere considerata anche in assenza di febbre. In tali casi, soprattutto in caso di concomitante comparsa di leucocitosi, deve essere tempestivamente istituita un'adeguata terapia antibiotica.

Rilassamento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica di una gravidanza intrauterina nel corso del primo trimestre

Per la piena efficacia della terapia, l'interruzione della gravidanza deve essere effettuata tassativamente entro 36–48 ore di distanza dalla somministrazione di Mifegyne® (in nessun caso più tardi!).

La paziente deve essere informata che in rari casi (0.9 %), l'espulsione può verificarsi già prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza.

Preparazione all'azione delle prostaglandine nell'interruzione della gravidanza intrauterina oltre il primo trimestre

La somministrazione di prostaglandine è associata ad alcuni rischi; tuttavia, è stato dimostrato che il pretrattamento con Mifegyne® può consentire di ridurre la dose totale di prostaglandine necessaria. Inoltre, devono essere considerati i rischi di altri metodi (meccanici) per l'interruzione di una gravidanza avanzata (oltre la 12^a settimana di gestazione).

In particolare, sono stati segnalati casi di rottura uterina dopo la somministrazione di prostaglandine. Il rischio è maggiore soprattutto nelle donne multipare e nelle precedentemente sottoposte a taglio cesareo o ad altri interventi chirurgici a carico dell'utero.

Interazioni

Non sono stati effettuati studi di interazione con mifepristone.

Interazioni farmacocinetiche

Il mifepristone è metabolizzato dal CYP3A4. Pertanto, il metabolismo può essere inibito da inibitori del CYP3A4 come itraconazolo, voriconazolo, claritromicina o eritromicina, il che può portare a un aumento degli effetti indesiderati. Lo stesso vale anche per il consumo concomitante di succo di pompelmo.

Al contrario, gli induttori del CYP3A4 (come barbiturici, carbamazepina, nevirapina, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina, ritanovir e preparati a base di erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) possono determinare un abbassamento delle concentrazioni plasmatiche e quindi ad una possibile riduzione dell'efficacia.

Studi in vitro

I dati in vitro suggeriscono che il mifepristone è un inibitore del CYP3A4. Pertanto, l'uso concomitante di medicinali che sono substrati del CYP3A4 può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di questi medicinali. A causa della lenta eliminazione di mifepristone dal corpo, tale interazione può essere osservata dopo un periodo di tempo prolungato dopo la sua somministrazione. Pertanto, mifepristone deve essere somministrato solo con cautela insieme a medicinali che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e che presentano una finestra terapeutica ristretta. Fra questi figurano ad es. medicinali somministrati in anestesia generale, come ad es. le benzodiazepine e il fentanil.

Proprietà farmacodinamiche

Gli antinfiammatori non-steroidi (FANS) possono teoricamente ridurre l'efficacia del metodo per effetto delle loro proprietà di inibizione della sintesi delle prostaglandine. Pertanto, si devono evitare le combinazioni con i FANS, inclusi l'acido acetilsalicilico. Come analgesici, è preferibile utilizzare farmaci non-FANS.

A causa dell'effetto antiglicocorticoide del mifepristone, l'efficacia di una terapia corticosteroidica a lungo termine (inclusa la terapia inalatoria con corticosteroidi nelle pazienti asmatiche) può risultare ridotta per 3–4 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne®. È necessario un aggiustamento della dose. In caso di terapia inalatoria con corticosteroidi, soprattutto nelle pazienti asmatiche, l'aggiustamento della terapia corticosteroidica dovrebbe essere effettuato raddoppiando il dosaggio 48 ore prima della somministrazione di mifepristone per circa una settimana.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

La paziente deve essere informata della probabilità che la gravidanza progredisca in caso di insuccesso dell'interruzione farmacologica della gravidanza. In questo caso, sussiste il rischio di malformazioni nel feto. In particolare, in rari casi sono state riscontrate malformazioni delle gambe (incluso il piede torto). Malformazioni sono state registrate anche dopo l'uso esclusivo di prostaglandine.

I dati disponibili non sono sufficienti per stabilire se il mifepristone sia teratogeno nell'uomo (vedere «Dati preclinici»).

Allattamento

Il mifepristone è un composto lipofilo e può teoricamente essere escreto nel latte materno. Tuttavia, non sono disponibili dati farmacocinetici in merito. Si raccomanda di interrompere l'allattamento per 3 o 4 giorni dopo la somministrazione di mifepristone.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito.

Si raccomanda cautela a causa degli effetti indesiderati (vedere rubrica corrispondente).

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni osservati negli studi clinici con Mifegyne® sono stati le emorragie vaginali. Sanguinamenti si sono verificati nella quasi totalità delle donne e sono tanto più comuni quanto più avanzata è la gravidanza al momento dell'interruzione.

Di seguito sono riportati, secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e in ordine di frequenza, gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Le indicazioni della frequenza sono le seguenti: «molto comune» ($\geq 1/10$), «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «non comune» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), «raro» ($\geq 1/10'000$, $< 1'000$), «molto raro» ($< 1/10'000$) e «non nota» (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Comune: infezioni (come endometrite o annessite).

Molto raro: shock tossico grave o fatale dovuto ad agenti patogeni come *Clostridium sordellii endometritis* o *Escherichia coli* con o senza febbre o altri sintomi evidenti di infezione (vedere anche «Avvertenze e misure precauzionali»).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni da ipersensibilità.

Molto raro: angioedema.

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea.

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione arteriosa.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (fino al 29 %), vomito (fino al 21 %).

Comune: crampi addominali da lievi a moderati, diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee.

Raro: necrolisi epidermica.

Molto raro: orticaria, eritroderma, eritema nodoso.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: contrazioni uterine o crampi (nel 10–45 % dei casi) nell'arco di alcune ore dopo l'assunzione di prostaglandine.

Comune: sanguinamenti abbondanti (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Non comune: rottura dell'utero (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Non nota: sanguinamenti gravi e potenzialmente fatali.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: nausea, sintomi vagali generici (vampate di calore, stordimento, brividi), febbre.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ELVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Negli studi clinici non sono stati osservati effetti tossici con dosi singole fino a 2 g di mifepristone.

Segni e sintomi

In caso di sovradosaggio accidentale di mifepristone, potrebbero comparire segni di insufficienza surrenalica.

Trattamento

Se si sospetta un'intossicazione acuta da mifepristone, deve essere istituito il trattamento del caso, eventualmente con la somministrazione di desametasone.

Proprietà/effetti

Codice ATC

G03XB01

Meccanismo d'azione

Il mifepristone è uno steroide sintetico con un'azione antiprogesterinica, come risultato della competizione con il progesterone a livello dei recettori del progesterone.

Farmacodinamica

A dosi orali da 3 a 10 mg/kg di peso corporeo, il mifepristone inibisce gli effetti del progesterone endogeno o esogeno in varie specie animali (ratto, topo, coniglio e scimmia). Nei roditori, questo effetto porta all'interruzione di gravidanza.

Il mifepristone si lega ai recettori dei glucocorticoidi, ma non ai recettori dei mineralcorticoidi; per questo motivo, il rischio di insufficienza corticosurrenalica acuta durante l'assunzione di mifepristone è trascurabile. Negli animali, mifepristone a dosi da 10 a 25 mg/kg inibisce l'azione del desametasone. Nell'uomo, l'effetto antiglicocorticoide del mifepristone a dosi da 4.5 mg/kg si manifesta con un aumento compensativo dei livelli di ACTH e cortisolo.

Mifepristone ha un debole effetto antiandrogeno, che si verifica negli animali solo dopo la somministrazione prolungata di dosi molto elevate.

Efficacia clinica

Nelle donne, a dosi \square 1 mg/kg, il mifepristone inibisce gli effetti endometriali e miometriali del progesterone. In corso di gravidanza, mifepristone aumenta la sensibilità del miometrio all'azione di induzione delle contrazioni esercitata dalle prostaglandine.

Durante il primo trimestre, il mifepristone porta alla dilatazione e all'apertura della cervice uterina. Mentre dati clinici mostrano che il mifepristone facilita la dilatazione della cervice, non sono disponibili dati che indichino che tali risultati possano contribuire a ridurre il tasso di complicanze precoci o tardive della procedura di dilatazione.

La combinazione con un analogo delle prostaglandine, assunto dopo la somministrazione di mifepristone (schema sequenziale), aumenta il tasso di successo dell'interruzione di gravidanza (circa il 95 %) e accelera l'espulsione dell'embrione.

Negli studi clinici sono stati utilizzati misoprostolo 400 μ g *per os* (nelle gravidanze fino al 49° giorno di amenorrea) o gemeprost 1 mg per via vaginale (nelle gravidanze fino al 63° giorno di amenorrea). Il tasso di successo è stato del 95.7 % per il misoprostolo fino al 49° giorno e del 98.7 % per il gemeprost fino al 49° giorno e del 94.8 % fino al 63° giorno di amenorrea.

L'uso combinato di mifepristone con altre prostaglandine non è stato esaminato.

In caso di interruzione di gravidanza dopo il primo trimestre, una dose da 600 mg di mifepristone somministrata 36–48 ore prima della prima somministrazione di prostaglandina porta ad un accorciamento dell'intervallo di tempo tra l'induzione e l'aborto; allo stesso tempo viene ridotta la dose di prostaglandina necessaria.

L'induzione del travaglio per l'espulsione di un feto morto *in utero* con mifepristone in monoterapia porta all'espulsione entro 72 ore dalla prima somministrazione in circa il 60 % dei casi. In questo caso non è necessaria la somministrazione di prostaglandine o di derivati dell'ossitocina.

Farmacocinetica

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una singola dose da 600 mg di mifepristone, il picco di concentrazione di 1.98 mg/l viene raggiunto dopo 1.30 ore. La biodisponibilità assoluta è del 69 %.

La cinetica dell'assorbimento non è lineare.

Distribuzione

Nel plasma, il mifepristone si lega per il 98 % alle proteine plasmatiche (albumina e principalmente alfa-1 glicoproteina acida); tale legame è saturabile. A causa di questo legame specifico, il volume di distribuzione e la clearance plasmatica del mifepristone sono inversamente proporzionali alla concentrazione plasmatica di alfa-1 glicoproteina acida.

Metabolismo

La metabolizzazione di mifepristone avviene principalmente per rapida demetilizzazione e idrossilazione della catena 17-propinilica tramite il citocromo P450 3A4 nei microsomi epatici. Anche i metaboliti si legano ai recettori progestinici, seppur più debolmente.

Eliminazione

L'eliminazione avviene in due fasi, prima lentamente, con un'emivita di 12–72 ore, poi più rapidamente, con un'emivita di circa 18 ore. L'emivita terminale, inclusi tutti i metaboliti di mifepristone che possono legarsi al recettore progestinico, è stata determinata in 90 ore. Più del 90 % del mifepristone viene escreto con le feci, il resto nelle urine.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Non sono disponibili studi cinetici a questo riguardo.

Dati preclinici

In studi tossicologici della durata di 6 mesi effettuati su ratti e scimmie, il mifepristone produceva effetti associati alla sua attività antiormonale (antiprogestinica, antimineralcorticoide e antiandrogenica).

In studi sulla tossicità per la riproduzione, il mifepristone agisce come un efficace abortivo. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno del mifepristone in ratti e topi sopravvissuti all'esposizione fetale. Nei conigli sopravvissuti all'esposizione fetale, tuttavia, sono stati osservati singoli casi di anomalie fetali (volta cranica, cervello e midollo spinale). Il numero delle anomalie fetali era comunque statisticamente non significativo e non è stato osservato alcun rapporto dose-effetto. Nelle scimmie, il numero di feti sopravvissuti all'azione abortiva del mifepristone era insufficiente per una valutazione conclusiva.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare a temperatura ambiente (15–25 °C) nella confezione originale e al riparo dalla luce. Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

55205 (Swissmedic)

Confezioni

Mifegyne®:

3 compresse da 200 mg [A]

1 compressa da 600 mg [A]

Titolare dell'omologazione

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich

Stato dell'informazione

Agosto 2021