

# Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

## Mifegyne®

### Zusammensetzung

#### Wirkstoffe

Mifepristonum.

#### Hilfsstoffe

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

### Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Tablette enthält 200 mg oder 600 mg Mifepriston.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Mifegyne® wird bei folgenden Indikationen angewendet:

- Medikamentöser Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen.
- Relaxation und Dilatation der Cervix uteri vor chirurgischem Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft während des ersten Trimesters.
- Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen für den Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft nach dem ersten Trimester.
- Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Foeten bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht verwendet werden können.

Für den Abbruch der Schwangerschaft dürfen Mifegyne® und Prostaglandin-Analoga ausschliesslich in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden, insbesondere Artikel 119 und 120 des Strafgesetzbuches.

Der medikamentöse Abbruch der Schwangerschaft darf nur in Kliniken oder Behandlungszentren erfolgen, welche auch chirurgische Schwangerschaftsabbrüche durchführen und über notfallmedizinische Einrichtungen verfügen. Die Verabreichung der Therapie hat in Anwesenheit des Arztes oder der Ärztin zu erfolgen.

### Dosierung/Anwendung

#### Übliche Dosierung

#### **Medikamentöser Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen**

600 mg (1 Tablette à 600 mg oder 3 Tabletten à 200 mg) Mifepriston als Einzeldosis einnehmen; 36 bis 48 Stunden später orale Verabreichung des Prostaglandin-Analogons Misoprostol 400 µg (siehe auch unter «Eigenschaften/Wirkungen»).

In jedem Fall muss der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin vor der Verabreichung von Mifegyne® eine Sonographie durchführen. Mifegyne® darf nicht verabreicht werden, wenn hinsichtlich Existenz und Dauer der Schwangerschaft Unsicherheit besteht. Darüber hinaus ist Mifegyne® im Falle einer extrauterinen Gravidität kontraindiziert.

#### Verabreichung des Prostaglandin-Analogons

Während der Prostaglandin-Einnahme sowie drei Stunden nachher müssen die Patientinnen in der Klinik oder im Behandlungszentrum beobachtet werden. Diese müssen über eine notfallmedizinische Einrichtung verfügen.

#### Spezielle Hinweise

Die Patientin muss über die Methode und das Prozedere informiert werden:

- Notwendigkeit der Einnahme eines Prostaglandins 36 bis 48 Stunden nach Einnahme von Mifepriston;
- Notwendigkeit einer Kontrollvisite 10 bis 14 Tage nach Mifegyne® Einnahme zur Bestätigung einer vollständigen Ausstossung;
- Möglichkeit eines Misserfolges der Methode, die zum Abbruch der Schwangerschaft durch eine andere Methode führt.

#### **Relaxation und Dilatation der Cervix uteri vor chirurgischem Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft während des ersten Trimesters**

200 mg Mifepriston (1 Tablette) einnehmen; 36 bis maximal 48 Stunden später erfolgt der chirurgische Abbruch der Schwangerschaft.

In jedem Fall muss der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin vor der Verabreichung von Mifegyne® eine Sonographie durchführen. Mifegyne® darf nicht verabreicht werden, wenn hinsichtlich Existenz und Dauer der Schwangerschaft Unsicherheit besteht. Darüber hinaus ist Mifegyne® im Falle einer

extrauterinen Gravidität kontraindiziert.

### **Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen für den Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft nach dem ersten Trimester**

600 mg (1 Tablette à 600 mg oder 3 Tabletten à 200 mg) Mifepriston als Einzeldosis in Anwesenheit des Arztes oder der Ärztin einnehmen, und zwar 36 bis 48 Stunden vor der geplanten Prostaglandin-Anwendung; letztere wird so oft wie erforderlich wiederholt.

### **Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Foetus**

Je 600 mg (1 Tablette à 600 mg oder 3 Tabletten à 200 mg) Mifepriston als Einzeldosis an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen.

Falls die Wehen nicht innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Mifepriston-Verabreichung auftreten, wird die Geburt auf übliche Weise eingeleitet.

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

##### *Malnutrition*

Bei Unterernährung gibt es keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Leberinsuffizienz gibt es keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Niereninsuffizienz gibt es keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.

##### *Ältere Patienten*

Bei Frauen nach der Menopause besteht keine Indikation.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung und Sicherheit von Mifegyne® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht geprüft worden.

### **Kontraindikationen**

Folgende Kontraindikationen gelten für alle Indikationen:

- chronische Nebennierenrindeninsuffizienz;
- schweres, nicht kontrollierbares Asthma bronchiale;
- vererbte Porphyrie;
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Mifepriston oder einem anderen Bestandteil des Präparates.

Darüber hinaus gelten für die einzelnen Indikationen folgende Kontraindikationen:

### **Medikamentöser Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogon bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen**

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung bestätigt wurde;
- Schwangerschaftsdauer über 49 Tage;
- Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft;
- Kontraindikationen des angewendeten Prostaglandin-Analogons.

### **Relaxation und Dilatation der Cervix uteri vor chirurgischem Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft während des ersten Trimesters**

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung bestätigt wurde;
- Schwangerschaftsdauer über 84 Tage;
- Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft.

### **Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen für den Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft nach dem ersten Trimester**

- Kontraindikation des angewendeten Prostaglandin-Analogons.

### **Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Foetus**

- Falls eine Kombination mit Prostaglandinen erforderlich ist, sind die für das jeweilige Prostaglandin-Analogon geltenden Kontraindikationen zu beachten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen für alle Indikationen*

Vor Verwendung von Mifegyne® ist eine Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors zur Vermeidung einer Rhesus-Inkompatibilität erforderlich; darüber hinaus sind sämtliche allgemeinen Massnahmen zu ergreifen, die üblicherweise bei einer Interruptio anfallen.

Die Patientin muss darüber informiert werden, dass nach Mifepriston-Einnahme ein Risiko für (teilweise starke) Blutungen besteht. Die Patientin muss genaue Anweisungen erhalten, an wen sie sich wenden und wohin sie sich begeben muss, falls Probleme (insbesondere schwere vaginale Blutungen) auftreten. Siehe auch «Warnhinweise zu den einzelnen Indikationen».

Schwere Infektionen, zum Teil mit letalem Ausgang, können sehr selten nach einem spontanen, chirurgisch vorgenommenen oder medikamentös induzierten Abort sowie bei anderen gynäkologischen Interventionen auftreten. Siehe auch «Warnhinweise zu den einzelnen Indikationen».

Mifepriston bindet an den Glukokortikoid-Rezeptor. Beim Menschen manifestiert sich die antiglukokortikoide Wirkung bei einer Dosis von 4.5 mg/kg und mehr durch eine kompensatorische Erhöhung von ACTH und Cortisol. Die Glukokortikoid-Bioaktivität (GBA) kann für einige Tage nach einer einmaligen Gabe von 200 mg Mifepriston verringert sein. Die klinischen Folgen dieser Veränderungen sind unklar; bei disponierten Patientinnen können jedoch verstärkt Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei Verdacht auf eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz wird die Verabreichung von Dexamethason empfohlen. Eine Dosis von 1 mg Dexamethason antagonisiert eine Dosis von 400 mg Mifepriston.

Vorsichtshalber und mangels entsprechender klinischer Studien sollte Mifepriston nicht bei Patientinnen angewendet werden, bei denen folgende Störungen vorliegen:

- Nierenversagen;
- Leberinsuffizienz;
- Unterernährung.

Falls die Anwendung von Mifepriston als Monotherapie oder in Kombination mit Prostaglandinen nicht zum Abbruch der Schwangerschaft führte, besteht beim Foeten ein Risiko für Missbildungen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»). Die Patientinnen müssen daher informiert werden, dass angesichts des Risikos eines Misserfolgs des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des unbekanntes Risikos für den Foeten eine Kontrollvisite zwingend erforderlich ist.

Falls bei der Kontrollvisite ein Misserfolg der Methode festgestellt wird (fortschreitende Schwangerschaft), sollte der Patientin, sofern sie nach wie vor einen Abbruch der Schwangerschaft wünscht, eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruchs angeboten werden.

Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist zu bedenken, dass das existierende Datenmaterial zu begrenzt ist, um die natürliche Beendigung einer exponierten Schwangerschaft zu rechtfertigen. In diesem Falle ist eine engmaschige sonographische Überwachung (unter besonderer Beobachtung der Extremitäten) erforderlich.

In klinischen Studien traten in der Zeit zwischen der fetalen Ausstossung und dem Wiederauftreten der Menses Fälle von Schwangerschaften auf. Um ungewollte Schwangerschaften und damit das Risiko einer Mifepriston Exposition zu verhindern, sollte für den folgenden Zyklus eine Methode zur Empfängnisverhütung verordnet werden.

Bei sequentieller Anwendung von Mifegyne® und Prostaglandinen sind auch die Vorsichtsmassnahmen zu beachten, die für die angewendeten Prostaglandine gelten (siehe Fachinformation der entsprechenden Präparate).

Im Zusammenhang mit Mifepriston wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschliesslich toxisch epidermaler Nekrolyse und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose, berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Patientinnen, bei denen schwere Hautreaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Mifepriston sofort abgebrochen werden. Bei Patientinnen mit schweren Hautreaktionen wird eine erneute Behandlung mit Mifepriston<sup>1</sup> nicht empfohlen.

#### *Warnhinweise zu den einzelnen Indikationen*

#### **Medikamentöser Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogon bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen**

Während der Prostaglandin-Einnahme sowie drei Stunden nachher müssen die Patientinnen in der Klinik oder im Behandlungszentrum beobachtet werden. Diese müssen über eine notfallmedizinische Einrichtung verfügen.

Falls trotz Vorhandenseins eines Intrauterinpeppers eine Schwangerschaft eingetreten ist, muss das Intrauterinpepper vor Verabreichung von Mifegyne® entfernt werden.

#### *Blutungen*

Die Patientin muss darüber informiert werden, dass in fast allen Fällen Blutungen auftreten, die zum Teil stark sind. Im Durchschnitt dauern Blutungen nach Einnahme von Mifegyne® zwischen 9 und 16 Tagen. Bei einer geringen Anzahl der Frauen können darüber hinaus Schmierblutungen bis zur nächsten Menstruation andauern. Sie stellen auf keinen Fall einen Beweis dafür dar, dass der Foetus vollständig ausgestossen wurde.

#### *Nicht erfolgreiche/unvollständige Ausstossung*

Je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins werden unterschiedliche Erfolgsraten erzielt. Sequentialmethoden, bei denen zunächst Mifegyne® und anschliessend ein Prostaglandin-Analogstoff verabreicht werden, führten bei 1.3 bis 7.5 % zu keinem Erfolg, darunter:

- in 0 bis 1.5 % Fortschreiten der Schwangerschaft;
- in 1.3 bis 4.6 % partieller Abort mit inkompletter Ausstossung;
- in 0 bis 1.4 % Indikation einer hämostatischen Kürettage (Abrasio uteri).

Aus diesem Grund ist eine Kontrollvisite erforderlich, um sicherzustellen, dass eine vollständige Ausstossung stattgefunden hat und das Cavum uteri leer ist.

Die Ausstossung kann unter Umständen bereits vor der Prostaglandin-Anwendung stattfinden (in ca. 3 % der Fälle). In diesem Fall ist dennoch eine Kontrollvisite erforderlich, um sicherzustellen, dass eine vollständige Ausstossung stattgefunden hat und das Cavum uteri leer ist.

Das Behandlungszentrum muss für die Patientin erreichbar sein, solange keine komplette Ausstossung stattgefunden hat. Die Patientin muss präzise Anweisungen erhalten, wen sie kontaktieren und wohin sie sich bei Auftreten irgendwelcher Probleme, insbesondere bei starken vaginalen Blutungen, wenden soll.

Innerhalb von **10 bis 14 Tagen** nach Verabreichung von Mifegyne® muss zwingend eine Nachuntersuchung stattfinden, um mittels geeigneter Verfahren (klinische Untersuchung,  $\beta$ -HCG-Bestimmung, Sonographie, etc.) zu bestätigen, dass eine vollständige Ausstossung stattgefunden hat und die vaginale Blutung zum Stillstand gekommen ist (abgesehen von einem leichten Bluten, das innerhalb weniger Tage zurückgehen sollte).

Das Andauern vaginaler Blutungen kann zu diesem Zeitpunkt einen Hinweis auf einen inkompletten Abort oder eine bislang unbemerkte extrauterine Schwangerschaft darstellen; in diesem Falle ist eine geeignete Therapie in Betracht zu ziehen.

Wenn eine weiter bestehende Schwangerschaft vermutet wird, kann eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich sein, um die Lebensfähigkeit des Foeten zu beurteilen.

Da beim medikamentösen Abbruch der Schwangerschaft in bis zu 1.4 % der Fälle starke Blutungen auftreten, ist bei Patientinnen mit hämorrhagischen Diathesen (Gerinnungsstörungen) einschliesslich Hypokoagulabilität oder Anämie besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung, ob ein Abbruch der Schwangerschaft medikamentös oder chirurgisch erfolgen soll, ist in diesen Fällen von Fachärzten unter Berücksichtigung des Typs der hämorrhagischen Diathese sowie des Ausmasses der Anämie zu treffen.

#### *Kardiovaskuläre Effekte*

In den ersten klinischen Studien traten nach i. m. Verabreichung des PGE<sub>2</sub>-Analogons Sulproston in seltenen Fällen schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen auf, bei denen es sich wahrscheinlich um Koronarspasmen handelte. Diese Vorfälle wurden bei Frauen über 30 Jahren mit einem Nikotinkonsum von mehr als 10 Zigaretten täglich registriert.

Seit der Verwendung von PGE<sub>1</sub>-Analoga (Misoprostol) wurden derartige unerwünschte Ereignisse nicht mehr gemeldet.

Trotzdem sollten bei Frauen über 35 Jahren, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, keine medikamentösen Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt werden.

In jedem Fall ist bei kombinierter Anwendung von Prostaglandinen und Mifepriston das kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen.

#### *Infektionen*

Nach Anwendung von Mifepriston wurde über Einzelfälle schwerer Infektionen einschliesslich sehr seltener Fälle von letalem septischem Schock berichtet. Diese Fälle traten in den USA und Kanada auf und waren atypisch in Symptomen und Verlauf. Die Frauen hatten kein Fieber und wiesen unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Unwohlsein, Hypotonie, Ödeme, Leukozytose und erhöhten Hämatokrit auf. Als Erreger wurde in Einzelfällen Clostridium sordellii isoliert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Vorkommnissen und der Anwendung von Mifepriston konnte nicht nachgewiesen werden. Bei einer Patientin mit schweren Allgemeinsymptomen sollte auch ohne Fieber eine Sepsis in Betracht gezogen werden. In solchen Fällen, insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten einer Leukozytose, soll frühzeitig eine adäquate Antibiotikatherapie eingeleitet werden.

### **Relaxation und Dilatation der Cervix uteri vor chirurgischem Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft während des ersten Trimesters**

Zur Erzielung der vollen therapeutischen Wirksamkeit ist es zwingend erforderlich, den chirurgischen Schwangerschaftsabbruch 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung von Mifegyne® durchzuführen (auf keinen Fall später!).

Die Patientin muss darüber informiert werden, dass es in seltenen Fällen (0.9 %) bereits vor dem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch zur Ausstossung kommen kann.

### **Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen für den Abbruch einer intrauterinen Schwangerschaft nach dem ersten Trimester**

Die Verabreichung von Prostaglandinen ist mit einigen Risiken verbunden; es hat sich jedoch gezeigt, dass sich durch Vorbehandlung mit Mifegyne® eine Verringerung der erforderlichen Prostaglandin-Gesamtdosis erzielen lässt. Darüber hinaus müssen die Risiken anderer (mechanischer) Methoden für den Abbruch einer fortgeschrittenen Schwangerschaft (jenseits der 12. Schwangerschaftswoche) beachtet werden.

Insbesondere wurde nach Verabreichung von Prostaglandinen über Fälle einer Uterusruptur berichtet. Ein erhöhtes Risiko besteht v.a. bei Multipara sowie bei Frauen nach Sectio caesarea oder anderen operativen Eingriffen am Uterus.

### **Interaktionen**

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Mifepriston durchgeführt.

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Mifepriston wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann der Metabolismus durch CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin oder Erythromycin gehemmt werden, was zu vermehrten unerwünschten Wirkungen führen kann. Dasselbe gilt auch bei gleichzeitigem Konsum von Grapefruitsaft.

Umgekehrt können CYP3A4-Induktoren (wie Barbiturate, Carbamazepin, Nevirapin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin, Ritanovir sowie Johanniskraut-Präparate [Hypericum perforatum]) zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen und dadurch unter Umständen zu einer reduzierten Wirksamkeit führen.

#### *In-vitro-Studien*

In vitro-Daten deuten darauf hin, dass Mifepriston ein Inhibitor von CYP3A4 ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche CYP3A4-Substrate sind, kann es daher zu einem Anstieg der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel kommen. Aufgrund der langsamen Eliminierung von Mifepriston aus dem Körper kann eine solche Interaktion über einen längeren Zeitraum nach seiner Verabreichung beobachtet werden. Mifepriston sollte daher nur unter besonderer Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln verabreicht werden, welche durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite aufweisen. Hierzu gehören z. B. auch Arzneimittel, welche im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verabreicht werden, wie z. B. Benzodiazepine und Fentanyl.

#### *Pharmakodynamische Interaktionen*

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können infolge ihrer Prostaglandinsynthese-hemmenden Eigenschaften theoretisch die Wirkung der Methode verringern. Kombinationen mit NSAR einschliesslich Acetylsalicylsäure sind daher zu vermeiden. Als Analgetika sollten vorzugsweise Nicht-NSAR eingesetzt werden.

Aufgrund der antiglukokortikoiden Wirkung von Mifepriston kann während 3–4 Tagen nach Einnahme von Mifegyne® die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie (einschliesslich Kortikosteroid-Inhalationstherapie bei Asthma-Patienten) verringert sein. Eine Dosisanpassung der Kortikosteroide ist erforderlich.

Im Falle einer Kortikosteroid-Inhalationstherapie, insbesondere bei Asthma-Patienten, sollte die Anpassung der Kortikosteroidtherapie durch Verdopplung der Dosierung 48 Stunden vor Verabreichung von Mifepriston für die Dauer von zirka einer Woche erfolgen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass die Schwangerschaft wahrscheinlich fortschreiten wird, wenn der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch misslingt. Beim Foeten besteht in diesem Falle das Risiko von Missbildungen. Insbesondere wurden in seltenen Fällen Malformationen der Beine (u. a. Klumpfuss) festgestellt. Auch nach alleiniger Anwendung von Prostaglandinen wurden Malformationen registriert. Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um festzustellen, ob Mifepriston beim Menschen teratogen ist (siehe «Präklinische Daten»).

#### *Stillzeit*

Mifepriston ist eine lipophile Verbindung und kann theoretisch in die Muttermilch übertreten. Entsprechende pharmakokinetische Daten liegen jedoch nicht vor. Es empfiehlt sich, nach Verabreichung von Mifepriston das Stillen für 3 oder 4 Tage zu unterbrechen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Aufgrund unerwünschter Wirkungen (siehe dort) ist Vorsicht geboten.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Häufigste unerwünschte Wirkungen, welche in den klinischen Studien mit Mifegyne® beobachtet wurden, waren vaginale Blutungen. Blutungen treten bei fast allen Frauen auf und sind umso häufiger, je weiter die Schwangerschaft zum Zeitpunkt des Abbruchs der Schwangerschaft fortgeschritten ist. Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit angegeben, welche in den klinischen Studien sowie nach der Marktzulassung beobachtet wurden. Dabei gelten die folgenden Häufigkeitsangaben: «sehr häufig» ( $\geq 1/10$ ), «häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «sehr selten» ( $< 1/10'000$ ) und «nicht bekannt» (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

*Häufig:* Infektionen (wie Endometritis oder Adnexitis).

*Sehr selten:* schwerwiegender oder tödlicher toxischer Schock durch Krankheitserreger wie *Clostridium sordellii endometritis* oder *Escherichia coli* mit oder ohne Fieber oder andere offensichtliche Symptome einer Infektion (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen.

*Sehr selten:* Angioödem.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Selten:* Kopfschmerzen.

#### *Gefässerkrankungen*

*Gelegentlich:* arterielle Hypotonie.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Übelkeit (in bis zu 29 %), Erbrechen (in bis zu 21 %).

*Häufig:* leichte bis mässig starke Abdominalkrämpfe, Diarrhö.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

*Gelegentlich:* Hautausschläge.

*Selten:* Epidermale Nekrolyse.

*Sehr selten:* Urtikaria, Erythroderma, Erythema nodosum.

*Häufigkeit nicht bekannt:* Akute generalisierte exanthematische Pustulose.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Sehr häufig:* Uterus-Kontraktionen oder Krämpfe (in 10–45 % der Fälle) innerhalb von Stunden nach Prostaglandin-Einnahme.

*Häufig:* starke Blutungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Gelegentlich:* Uterusruptur (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Häufigkeit nicht bekannt:* schwere, lebensbedrohliche Blutungen.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Selten:* Unwohlsein, allgemeine vagale Symptome (Hitzewallungen, Benommenheit, Schüttelfrost), Fieber.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Überdosierung**

In klinischen Studien wurden bei Einzeldosen bis zu 2 g Mifepriston keine toxischen Wirkungen beobachtet.

#### *Anzeichen und Symptome*

Im Falle einer versehentlichen Mifepriston-Überdosierung können Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten.

#### *Behandlung*

Bei Verdacht auf eine akute Mifepriston-Intoxikation ist daher eine entsprechende Behandlung, gegebenenfalls mit Verabreichung von Dexamethason, erforderlich.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

#### *ATC-Code*

G03XB01

#### *Wirkungsmechanismus*

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit Antigestagen-Wirkung, die auf der kompetitiven Verdrängung von Progesteron an den Progesteron-Rezeptoren beruht.

#### *Pharmakodynamik*

In oralen Dosen von 3 bis 10 mg/kg KG hemmt Mifepriston bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen und Affe) die Wirkung von endogenem oder exogenem Progesteron. Bei Nagetieren führt diese Wirkung zum Abbruch der Trächtigkeit.

Mifepriston bindet an die Glukokortikoid-Rezeptoren, nicht jedoch an die Mineralokortikoid-Rezeptoren; aus diesem Grunde ist das Risiko einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz während der Mifepriston-Einnahme vernachlässigbar. Bei Tieren hemmt Mifepriston in Dosen von 10 bis 25 mg/kg die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen äussert sich die antiglukokortikoide Wirkung von Mifepriston in Dosen  $\geq$  4.5 mg/kg durch einen kompensatorischen Anstieg des ACTH- und Kortisol-Spiegels.

Mifepriston hat eine schwache antiandrogene Wirkung, die beim Tier nur nach längerer Verabreichung von sehr hohen Dosen auftritt.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Bei Frauen hemmt Mifepriston in Dosen  $\geq$  1 mg/kg die endometrialen und myometrialen Wirkungen des Progesterons. Während der Schwangerschaft wird durch Mifepriston die Empfindlichkeit des Myometriums auf die kontraktions-induzierende Wirkung der Prostaglandine erhöht.

Im ersten Trimester führt Mifepriston zur Erweiterung und Öffnung der Cervix uteri. Klinische Daten zeigen, dass Mifepriston die Erweiterung der Cervix erleichtert, allerdings gibt es keine Daten, die belegen, dass die Ergebnisse zu einer verminderten Rate an Früh- oder Spät komplikationen im Rahmen der Dilatation führen.

In Kombination mit einem Prostaglandin-Analogon, das nach Verabreichung von Mifepriston eingenommen wird (Sequenzschema), erhöht sich die Rate eines erfolgreichen Schwangerschaftsabbruchs (ca. 95 %), und die Ausstossung des Embryos wird beschleunigt.

In klinischen Studien wurde Misoprostol 400  $\mu$ g per os (bei Schwangerschaften bis zu 49 Tagen seit Amenorrhoe) oder Gemeprost 1 mg vaginal (bei Schwangerschaften bis zu 63 Tagen seit Amenorrhoe) verwendet. Die Erfolgsrate war bei Misoprostol 95.7 % bis zu 49 Tagen und bei Gemeprost 98.7 % bis zu 49 Tagen und 94.8 % bis zu 63 Tagen seit Amenorrhoe.

Die kombinierte Anwendung von Mifepriston mit anderen Prostaglandinen wurde nicht untersucht.

Bei Abbruch einer Schwangerschaft nach dem 1. Trimester führt eine 600 mg Dosis Mifepriston bei Verabreichung 36 bis 48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Anwendung zu einer Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Induktion und Abort; gleichzeitig verringert sich die erforderliche Prostaglandin-Dosis.

Die Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Foeten mit Mifepriston als Monotherapie führt in zirka 60% der Fälle nach der ersten Einnahme innerhalb von 72 Stunden zur Ausstossung. In diesem Falle ist keine Verabreichung von Prostaglandinen oder Oxytocin-Derivaten erforderlich.

## **Pharmakokinetik**

### *Absorption*

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Mifepriston wurden maximale Konzentrationen von 1.98 mg/l nach 1.30 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 69 %.

Die Absorptionskinetik von Mifepriston ist nicht linear.

### *Distribution*

Mifepriston wird zu 98 % an Plasmaproteine (Albumin und vor allem  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein) gebunden; die Eiweissbindung zeigt das Bild einer Sättigungskinetik. Wegen dieser spezifischen Bindung sind Verteilungsvolumen und Plasma Clearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration des  $\alpha$ -1-sauren Glykoproteins

### *Metabolismus*

Die Metabolisierung von Mifepriston wird hauptsächlich durch eine rasche Demethylierung und Hydroxylierung der 17-Propynyl Kette durch Cytochrom P450 3A4 in Leber-Mikrosomen eingeleitet. Die Metaboliten binden ebenfalls, wenn auch schwächer, an die Progesteron-Rezeptoren.

### *Elimination*

Die Elimination erfolgt biphasisch, zuerst langsam mit einer Halbwertszeit von 12 bis 72 Stunden, anschliessend schneller mit einer Halbwertszeit von etwa 18 Stunden.

Die terminale Halbwertszeit, einschliesslich aller Metaboliten von Mifepriston, die an den Progesteron-Rezeptor binden können, wurde mit 90 Stunden bestimmt.

Mehr als 90 % von Mifepriston wird mit den Faeces, der Rest im Urin ausgeschieden.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

Es liegen hierzu keine kinetischen Untersuchungen vor.

## **Präklinische Daten**

In 6-monatigen toxikologischen Studien an Ratten und Affen hatte Mifepriston Wirkungen, die aufgrund seiner antihormonellen (antiprogesteronen, antimineralokortikoiden und antiandrogenen) Aktivität zu erwarten waren.

In Studien zur Reproduktionstoxizität verhielt sich Mifepriston als wirkungsvolles Abortivum. Es konnte bei in der Fetalphase Mifepriston-exponierten und überlebenden Ratten und Mäusen keine teratogene Wirkung beobachtet werden. Bei Kaninchen, die eine Mifepriston-Exposition in der Fetalphase überlebt haben, konnten allerdings Einzelfälle von schweren Anomalien festgestellt werden (Schädelhöhle, Gehirn und Rückenmark). Die Anzahl der fetalen Anomalien war allerdings statistisch nicht signifikant, und es konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden. Bei Affen hatte der abortive Effekt von Mifepriston zur Folge, dass keine ausreichende Zahl von Feten überlebte und eine zuverlässige Beurteilung somit nicht möglich war.

## **Sonstige Hinweise**

### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### *Besondere Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und vor Licht geschützt in der Originalpackung aufbewahren. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

## **Zulassungsnummer**

55205 (Swissmedic)

## **Packungen**

Mifegyne®:

3 Tabletten à 200 mg. [A]

1 Tablette à 600 mg. [A]

## **Zulassungsinhaber**

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich

**Stand der Information**

August 2021