

Mifegyne®

Composizione

Principi attivi

Mifepristonum.

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.

Osservare inoltre le raccomandazioni in vigore della lettera degli esperti «Protocollo informativo sull'interruzione farmacologica della gravidanza nel primo trimestre» della Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia (SGGG).

Posologia/impiego

Posologia abituale

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

600 mg (1 compressa da 600 mg o 3 compresse da 200 mg) di mifepristone come singola dose; dopo 36–48 ore devono essere assunti per via orale 400 µg dell'analogo della prostaglandina misoprostolo.

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.

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 14–21 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne per confermare l'espulsione completa;
- possibilità di fallimento del metodo che può rendere necessaria l'adozione di un altro metodo di interruzione della gravidanza.

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 come singola dose in presenza del medico, 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

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Mifegyne nelle bambine e nelle adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state esaminate.

Pazienti anziani

Non esistono indicazioni nelle donne in menopausa.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Nelle pazienti con insufficienza epatica moderata è stata osservata una riduzione dell'esposizione a mifepristone (cfr. «Farmacocinetica»). Non vi sono dati relativi all'impiego di mifepristone nelle pazienti con insufficienza epatica lieve o severa. L'uso di Mifegyne nelle pazienti con insufficienza epatica non è consigliato (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

La sicurezza e l'efficacia di mifepristone nelle pazienti con insufficienza renale non sono state studiate. Pertanto non è possibile formulare alcuna raccomandazione sulla dose.

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;
- presenza di controindicazioni per l'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 84 giorni di amenorrea;
- sospetta gravidanza extrauterina.

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

- presenza di controindicazioni per l'analogo della prostaglandina 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, 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 (GBA) può risultare depressa per alcuni giorni dopo un'unica somministrazione di 200 mg di mifepristone. Le conseguenze cliniche di questa alterazione non sono chiare; tuttavia nelle pazienti suscettibili possono presentarsi nausea e vomito in misura maggiore.

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.

In associazione a mifepristone sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, tra cui necrolisi 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.

Qualora la visita di controllo evidenzia il fallimento del metodo (ossia la continuazione della gravidanza), la paziente che desidera ancora interrompere la gravidanza dovrà essere informata di un altro metodo di interruzione.

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 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 affidabile.

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

- insufficienza renale;
- insufficienza epatica;
- malnutrizione.

Uno studio farmacocinetico su pazienti con moderato disturbo della funzionalità epatica ha evidenziato una minore esposizione a mifepristone rispetto alle pazienti sane (cfr. «Farmacocinetica»,

rubrica «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»). Non sono stati comunque identificati possibili effetti di un moderato disturbo della funzionalità epatica sulla frazione non legata. La rilevanza clinica delle alterazioni osservate non è chiara.

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).

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

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).

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

Visite di controllo

È assolutamente necessaria una visita di controllo in un periodo tra i 14 ed i 21 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 sanguinamento vaginale in questa fase potrebbe essere indice di espulsione incompleta (cfr. «Fallimento/espulsione incompleta») o di una gravidanza extrauterina fino a quel momento non rilevata; in tal caso deve essere considerata una terapia appropriata.

In certi casi l'espulsione può avvenire prima della somministrazione di prostaglandina (in circa il 3 % dei casi). In tal caso la visita di controllo deve essere eseguita per controllare che l'espulsione sia stata completa e che la cavità uterina sia vuota.

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

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.

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, 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.

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 (cfr. «Visite di controllo») per assicurarsi che vi sia stata un'espulsione completa del feto e che la cavità uterina sia vuota.

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 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. 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. È stato comunque dimostrato che in presenza di pre-trattamento con Mifegyne è richiesta una minore dose totale di prostaglandina. Inoltre, devono essere considerati i rischi di altri metodi (meccanici) per l'interruzione di una gravidanza avanzata (oltre la 12 settimana di gestazione).

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Influsso di altri medicinali su mifepristone

Induttori del CYP3A4

Nella somministrazione concomitante di mifepristone e l'induttore del CYP3A rifampicina, l'AUC di mifepristone e del suo metabolita N-demetil-mifepristone si è ridotta di circa l'85 % rispetto all'uso di mifepristone in monoterapia, quella del metabolita 22-idrossi-mifepristone di circa il 95 %. Pertanto si deve prevedere una minore efficacia quando mifepristone è somministrato insieme ad un induttore del CYP3A4. Alcuni esempi: barbiturici, bosentan, carbamazepina, desametasone, felbamato, modafinil, oxcarbazepina, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina, topiramato e medicinali che contengono iperico (*Hypericum perforatum*).

Non è noto se questo influisca in modo clinicamente rilevante sull'efficacia dei regimi posologici descritti nella rubrica «Posologia/impiego».

Inibitori del CYP3A4

Nella somministrazione concomitante di mifepristone con l'inibitore del CYP3A4 itraconazolo, l'AUC di mifepristone è aumentata a 2.6 volte, quella dei suoi metaboliti 22-idrossi-mifepristone e N-demetil-mifepristone rispettivamente a 5.1 e 1.5 volte. La C_{max} è aumentata del 50 % per mifepristone e dell'80 % per 22-idrossi-mifepristone, mentre è diminuita del 25 % per N-demetil-mifepristone. È da

prevedere un aumento dell'esposizione quando mifepristone viene somministrato in concomitanza con un forte inibitore del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, cobicistat, ritonavir e succo di pompelmo). Tuttavia questo fatto potrebbe non essere clinicamente rilevante e non è necessario un adeguamento della dose quando mifepristone viene somministrato assieme ad un inibitore del CYP3A4.

Influsso di mifepristone su altri medicinali

Dati *in vitro* e *in vivo* indicano che mifepristone è un inibitore del CYP3A4. La somministrazione di mifepristone in concomitanza con altri medicinali che vengono metabolizzati dal CYP3A4 può dar luogo ad un aumento delle concentrazioni sieriche di questi principi attivi. A causa della lenta eliminazione di mifepristone, tale interazione può essere osservata per un periodo prolungato dopo la somministrazione. Pertanto mifepristone deve essere somministrato solo con particolare prudenza con i medicinali che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e che presentano uno stretto intervallo terapeutico. Tra questi si citano ad es. ciclosporina, tacrolimus, amiodarone, diltiazem e numerosi medicinali antineoplastici come pure principi attivi somministrati per l'anestesia generale, quali benzodiazepine e fentanyl.

Interazioni farmacodinamiche

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, possono in via teorica ridurre l'efficacia del metodo a causa delle loro proprietà antiprostaglandiniche. Pertanto dovrebbero essere preferibilmente non impiegati come analgesici.

Tuttavia alcuni studi clinici suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della prostaglandina non influenza negativamente l'effetto di mifepristone o misoprostolo sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia dell'interruzione medica di gravidanza in modo rilevante.

Data l'azione antiglicocorticoide di mifepristone, nei 3–4 giorni successivi all'assunzione di Mifegyne l'efficacia di una terapia con corticosteroidi a lungo termine (compresa una terapia inalatoria con corticosteroidi per l'asma bronchiale) può ridursi. È necessario adattare la dose di corticosteroidi. In caso di terapia inalatoria con corticosteroidi, soprattutto nelle pazienti con asma, occorre raddoppiare la dose 48 ore prima della somministrazione di mifepristone e mantenere la dose aumentata 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 degli arti

inferiori (incluso il piede torto). Malformazioni sono state registrate anche dopo l'uso esclusivo di prostaglandine.

I dati disponibili non sono sufficienti per valutare 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 "Effetti indesiderati").

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 «frequenza non nota» (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Comune: infezioni (come endometrite o annessite).

Molto raro: shock tossico grave o letale 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 EIViS (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 di mifepristone, potrebbero comparire segni di insufficienza surrenalica.

Trattamento

In caso di segni di insufficienza della corteccia surrenale, introdurre un trattamento opportuno, eventualmente somministrando un glucocorticoide.

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

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. L'effetto antiglucocorticoide di mifepristone in dosi ≥ 4.5 mg/kg si manifesta con un aumento compensativo del livello di ACTH e cortisolo.

Nelle donne, a dosi ≥ 1 mg/kg, il mifepristone inibisce gli effetti del progesterone sull'endometrio e sul miometrio. 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.

Efficacia clinica

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

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 μg *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, 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.

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

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.

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.

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

La farmacocinetica di mifepristone in volontari di età < 18 anni e volontari con insufficienza renale non è stata studiata.

Disturbi della funzionalità epatica

In volontarie con insufficienza epatica moderata la C_{max} di mifepristone e dei suoi metaboliti era più bassa di circa la metà rispetto alle volontarie con funzione epatica normale. L'AUC_∞ per mifepristone e il metabolita N-demetilato era ridotta rispettivamente del 43 % e 50 % in presenza di moderato disturbo della funzionalità epatica. Non è stato possibile determinare con sufficiente accuratezza la frazione non legata di mifepristone e dei suoi metaboliti (0.2–6 %). La rilevanza clinica delle variazioni osservate non è nota.

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, dopo somministrazione prolungata di dosi elevate, antiandrogenica). Negli animali, mifepristone a dosi da 10 a 25 mg/kg inibisce anche l'azione del desametasone.

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). 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

Dicembre 2023.