

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 sowie der Prägung „γ“ auf der einen Seite und „600“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

Zum Abbruch einer Schwangerschaft dürfen Mifegyne und das Prostaglandin nur in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Gesetzen und Bestimmungen verschrieben und verabreicht werden, insbesondere nach § 47a Arzneimittelgesetz, den Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes und des Strafgesetzbuches (§§ 218 ff. StGB).

Daher dürfen diese Arzneimittel ausschließlich von Ärzten verordnet werden, die in einem staatlichen oder privaten Krankenhaus oder Zentrum/einer Praxis (berechtigt nach § 13 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes zur Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen) tätig sind. Diese Arzneimittel müssen unter Aufsicht eines Arztes oder von diesem ermächtigtes medizinisches Fachpersonal angewendet werden.

Die Patientin bestätigt mit der Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung, dass sie über die Methoden und ihre Risiken ausführlich informiert wurde.

Zum Zeitpunkt des ersten Arztbesuches sollte berücksichtigt werden, dass eine Bedenkzeit vor der Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs gefordert wird.

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 Prostaglandinanalogen 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

Art der Anwendung:

Bis zum 49. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d.h. 1 Tablette mit 600 mg) werden als Einzeldosis oral einge-

nommen, und 36–48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogs: 400 µg Misoprostol oral oder 1 mg Gemeprost per vaginam.

Zwischen dem 50. und 63. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d.h. 1 Tablette mit 600 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 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 Prostaglandinanalogen beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen

600 mg Mifepriston (d.h. 1 Tablette mit 600 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36–48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogs, die so oft wiederholt wird, wie es indiziert ist.

3-Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Mifepriston bei Jugendlichen liegen nur begrenzte Informationen vor.

Art der Anwendung

Mifepriston-Tabletten sind ausschließlich zur oralen Verabreichung gedacht und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel DARF KEINESFALLS in einer der folgenden Situationen angewendet 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 Prostaglandinanalogen.

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

- Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandinanalogen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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

Die Schwangerschaftsdauer muss durch Befragung und klinischer 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 des Gesamtspitzenwerts 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 Patientinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung unbekannt sind.

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

- Unterernährung
- Leberversagen
- Nierenversagen

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 (dritter 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 einer fortbestehenden Schwangerschaft 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 ein Abbruch nach einer anderen Methode notwendig sein.

Die Wirksamkeit der Methode sinkt mit der Parität und folglich mit steigendem Alter der Frau.

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 sollte angehalten werden, keine weiten Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Austreibung nicht nachgewiesen wurde. Sie erhält präzise Anweisungen, wen sie kontaktieren sollte und wohin sie bei Auftreten irgendwelcher Probleme, insbesondere bei sehr starken vaginalen Blutungen, gehen sollte. 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), auch 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 anzeigen, 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, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen und verminderter Gerinnbarkeit oder mit Anämie geachtet werden. Die Entscheidung zur Anwendung des medikamentösen oder chirurgischen Verfahrens sollte zusammen mit den behandelnden Fachärzten je nach Typ der Blutgerinnungsstörung und dem Grad der Anämie getroffen werden.

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 oder septischen Schocksyndroms infolge einer Infektion mit atypischen pathogenen Keimen (*Clostridium sordellii* oder *Escherichia coli*) wurden nach Schwangerschaftsabbrüchen mit 200 mg Mifepriston gefolgt von einer nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Applikation von Misoprostol-Tabletten berichtet.

Ärzte sollten 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 antiglycocorticoiden 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 sollte angepasst werden.

Rhesus-Allo-Immunsierung

Bei einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch ist eine Bestimmung des Rhesus-Faktors und gegebenenfalls die Prävention einer Rhesus-Allo-Immunsierung 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 Schwangerschaften zwischen der Austreibung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Monatsblutung. Deswegen sollte nach der Bestätigung eines erfolgreichen medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs sofort wieder mit einer kontrazeptiven Methode begonnen werden.

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 intravaginalen und intramuskulären Verabreichung von Prostaglandinanalogen in hohen Dosen berichtet. Oral angewendetes Misoprostol könnte ebenfalls ein mögliches Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Aus diesem Grund sollten Patientinnen mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Alter über 35 Jahre plus 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, sollten die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem verwendeten Prostaglandin befolgt werden.

Art der Prostaglandin-Verabreichung

Während der Anwendung und mindestens 3 Stunden danach sollte die Patientin im Behandlungszentrum auf mögliche akute Auswirkungen der Prostaglandin-Verabreichung überwacht werden. Das Behandlungszentrum muss über die geeignete medizinische Ausrüstung verfügen.

Bei der Entlassung aus dem Behandlungszentrum sollte jede Frau bei Bedarf angemessene Arzneimittel erhalten und vollständig über die möglicherweise auftretenden Zeichen und Symptome aufgeklärt werden sowie direkten telefonischen oder persönlichen Zugang zum Behandlungszentrum haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkung

Eine Verringerung der Wirksamkeit der Methode kann theoretisch aufgrund der anti-prostaglandinen Eigenschaften von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) einschließlich Aspirin (Acetylsalicylsäure) auftreten. Es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs am Tag der Prostaglandinverabreichung die Wirkung von Mifepriston oder des Prostaglandins auf die Zervixreifung oder die Uteruskontraktilität nicht beeinträchtigt und die klinische Wirksamkeit des medizinischen 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 (z.B. Rifampicin, Dexamethason, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) verabreicht wird.

Falls eine Patientin, die mit einem starken oder mäßigen CYP3A4-Induktor behandelt wird, eine sich entwickelnde intrauterine Schwangerschaft medizinisch beenden soll, wird daher empfohlen, eine orale Einzeldosis von 600 mg (d.h. 3 Tabletten zu je 200 mg) zu verabreichen, gefolgt von der Verabreichung des Prostaglandinanalogs (Misoprostol 400 µg oral oder Gemeprost 1 mg per vaginam) 36 bis 48 Stunden später.

Wirkung von Mifepriston auf andere Arzneimittel

In-vitro- und *in-vivo*-Daten weisen darauf hin, dass Mifepriston ein Hemmstoff von CYP3A4 ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston kann zu einem Anstieg der Serumwerte von Medikamenten führen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Aufgrund der langsamen Elimination von Mifepriston aus dem Körper kann eine solche Wechselwirkung für einen längeren Zeitraum nach seiner Verabreichung beobachtet werden. Deshalb sollte man Vorsicht walten lassen, wenn Mifepriston mit anderen Medikamenten 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 Beur-

teilung jeglicher teratogener Effekte des Moleküls aus.

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

Es 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 des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des Risikos für den Fetus der Kontrolltermin zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Falls beim Kontrolltermin ein Misserfolg des Verfahrens diagnostiziert wird (lebensfähige weiterbestehende Schwangerschaft) und falls die Patientin weiterhin eine Beendigung der Schwangerschaft wünscht, sollte der Schwangerschaftsabbruch durch ein anderes Verfahren beendet werden.
- Sollte die Patientin ihre Schwangerschaft fortsetzen wollen, muss eine sorgfältige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft mit besonderer Beachtung der Extremitäten in einer Spezialklinik erfolgen.

Stillzeit

Kleine Mengen Mifepriston gehen in die Muttermilch über. Deshalb sollte die Anwendung von Mifepriston während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Mifepriston beeinträchtigt die Fertilität nicht. Die Frau kann sofort wieder schwanger werden, nachdem der Schwangerschaftsabbruch erfolgreich durchgeführt wurde. Es ist wichtig, die Patientin darauf hinzuweisen, dass sie sofort nach Bestätigung des Schwangerschaftsabbruchs wieder mit einer Verhütungsmethode beginnen sollte.

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 und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Als Nebenwirkungen des Schwangerschaftsabbruchs kann Schwindel auftreten. Die Patientinnen müssen diese mögliche Nebenwirkung bedenken, wenn sie ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 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:

- Infektionen infolge von Schwangerschaftsabbrüchen. Unklare und bestätigte Infektionen (Endometritis, Beckenentzündungen) wurden bei weniger als 5% der Frauen berichtet.

Sehr selten:

- Sehr seltene Fälle eines schweren oder tödlichen toxischen oder septischen Schocksyndroms (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 zugelassenen vaginalen oder bukkalen Applikation von oral anzuwendenden Misoprostol-Tabletten berichtet. Ärzte sollten sich dieser potenziell tödlichen Komplikation bewusst sein (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:

- Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen

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, Rötungen und Schuppung, Erythema nodosum und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden 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 ins-

besondere bei Mehrfachgebärenden oder Patientinnen mit Kaiserschnittnarbe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:

- Unwohlsein, vagalen Symptomen (Hitze-wallungen, Schwindel, Kältegefühl wurden berichtet) und 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Im Falle eines unbeabsichtigten, massiven Verschluckens könnten Anzeichen eines Nierenversagens 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 – Antigestagene
ATC-Code: G03 X B01

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit einer antiprogesteron 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 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 Misoprostol 400 µg oral bis zum 49. Tag der Amenorrhoe kombiniert wird. Bei vaginaler Applikation von Gemeprost werden 98 % bis zum 49. Tag der Amenorrhoe und 95 % bis zum 63. Tag der Amenorrhoe erreicht.

Bei der sequenziellen Anwendung von Mifegyne und einem Prostaglandin 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 Prostaglandinanalogen 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 1,3 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-Propynyl-Kette 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 seinen Metaboliten (N-demethylierter Metabolit, hydroxylierter Metabolit und di-demethylierter Metabolit) zu bewerten. 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_∞ für Mifepriston und den N-demethylierten Metaboliten bei Patientinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion um 43 % bzw. 50 % verringert. Diese Verringerung der Exposition könnte durch eine Verringerung der Absorption und/oder der Proteinbindung verursacht werden. Sie ist jedoch höchstwahrscheinlich klinisch nicht relevant, da die Bewertung der ungebundenen Fraktionen von Mifepriston und seinen Metaboliten (0,2 bis

6%) nicht mit ausreichender Genauigkeit durchgeführt werden konnte, um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen zu können. In Anbetracht der obigen Ausführungen sind die klinischen Folgen der Verabreichung von 200 mg Mifepriston bei Patientinnen mit mäßiger 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, antigluccorticoiden und antiandrogeneren) Wirkung des Mifepriston 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 Siliziumdioxid
 Maisstärke
 Povidon K29/32
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 mikrokristalline Cellulose

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium) 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

Mitvertrieb:
 Nordicpharma GmbH
 Fraunhoferstr. 4
 D-85737 Ismaning

8. ZULASSUNGSNUMMER

90069.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 25. November 2014
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 22. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt