

## 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 Feten 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.

Es sollten ausserdem die jeweils geltenden Empfehlungen des Expertenbriefes «Medikamentöser Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimester» der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) beachtet werden.

---

---

## 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; 36 bis 48 Stunden später müssen 400 µg des Prostaglandin-Analogons Misoprostol oral eingenommen werden.

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 Extrauterin-Gravidität kontraindiziert.

### *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 Kontrolluntersuchung 14 bis 21 Tage nach Einnahme von Mifegyne zur Bestätigung einer vollständigen Ausstossung;
- Möglichkeit eines Misserfolges der Methode, welcher die Anwendung einer anderen Methode zum Abbruch der Schwangerschaft erforderlich machen kann.

#### **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 Extrauterin-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 Fetus**

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*

##### *Kinder und Jugendliche*

Sicherheit und Wirksamkeit von Mifegyne bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht geprüft.

##### *Ältere Patienten*

Bei Frauen nach der Menopause besteht keine Indikation.

##### *Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patientinnen mit moderater Leberinsuffizienz wurde eine Reduktion der Mifepriston-Exposition beobachtet (siehe «Pharmakinetik»). Zur Anwendung von Mifepriston bei Patientinnen mit leichter oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Eine Anwendung von Mifegyne bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen*

Sicherheit und Wirksamkeit von Mifepriston wurden bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

### **Kontraindikationen**

Folgende Kontraindikationen gelten für alle Indikationen:

- chronische Nebennierenrindeninsuffizienz;
- schweres, nicht kontrollierbares Asthma bronchiale;
- hereditäre 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 sonographisch bestätigt wurde;
- Schwangerschaftsdauer über 49 Tage;
- Verdacht auf Extrauterin-Gravidität;
- Vorliegen von Kontraindikationen für das verwendete Prostaglandin-Analogon.

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

- Schwangerschaft, die nicht sonographisch bestätigt wurde;
- Schwangerschaftsdauer über 84 Tage;
- Verdacht auf Extrauterin-Gravidität.

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

- Vorliegen von Kontraindikationen für das verwendete Prostaglandin-Analogon.

**Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Fetus**

- 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 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 reduziert sein. Die klinischen Folgen dieser Veränderungen sind unklar; bei Patientinnen mit entsprechender Disposition 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.

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

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

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

Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist eine sorgfältige sonographische Überwachung (unter besonderer Beobachtung der Extremitäten) erforderlich.

In klinischen Studien kam es in der Zeit zwischen Ausstossung des Feten und Wiederauftreten der Menses zu Schwangerschaften. Um ungewollte Schwangerschaften und damit das Risiko einer Mifepriston-Exposition zu verhindern, sollte für den folgenden Zyklus eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode verordnet werden.

---

---

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

- Nierenversagen;
- Leberinsuffizienz;
- Unterernährung.

Eine pharmakokinetische Studie an Patientinnen mit moderater Leberfunktionsstörung zeigte im Vergleich zu Lebergesunden eine Reduktion der Mifepriston-Exposition (siehe «Pharmakokinetik», Abschnitt «Kinetik spezieller Patientengruppen»). Mögliche Auswirkungen einer moderaten Leberfunktionsstörung auf die ungebundene Fraktion konnten jedoch nicht ermittelt werden. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen ist unklar.

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

### *Warnhinweise zu den einzelnen Indikationen*

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

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.

Falls trotz Vorhandenseins eines Intrauterinpessars eine Schwangerschaft eingetreten ist, muss das Intrauterinpessar vor Verabreichung von Mifegyne entfernt werden.

### *Kontrolluntersuchungen*

Innerhalb von 14 bis 21 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 erfolgt und die vaginale Blutung zum Stillstand gekommen ist (abgesehen von einem leichten Bluten, das innerhalb weniger Tage zurückgehen sollte).

---

---

*Das Andauern vaginaler Blutungen zu diesem Zeitpunkt kann einen Hinweis auf eine inkomplette Ausstossung (siehe «Nicht erfolgreiche/unvollständige Ausstossung») oder eine bislang unbemerkte extrauterine Schwangerschaft darstellen; in diesem Falle ist eine geeignete Therapie in Betracht zu ziehen.*

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

Wenn eine fortbestehende Schwangerschaft vermutet wird, kann eine weitere sonographische Untersuchung erforderlich sein, um die Lebensfähigkeit des Feten zu beurteilen.

### *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 Fetus vollständig ausgestossen wurde.

Da beim medikamentösen Abbruch der Schwangerschaft in bis zu 1.4 % der Fälle starke Blutungen auftreten, ist bei Patientinnen mit hämorrhagischer Diathese 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.

### *Nicht erfolgreiche/unvollständige Ausstossung*

Je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins wurden unterschiedliche Erfolgsraten erzielt. Sequentialmethoden, bei denen zunächst Mifegyne und anschliessend ein Prostaglandin-Analogon verabreicht werden, führten bei 1.3 bis 7.5 % nicht zum 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 für eine hämostatische Kürettage.

Aus diesem Grund ist eine Kontrolluntersuchung (siehe «Kontrolluntersuchungen») erforderlich, um sicherzustellen, dass eine vollständige Ausstossung stattgefunden hat und das Cavum uteri leer ist.

### *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 sollte bei Frauen über 35 Jahren, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, kein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch 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 waren atypisch in Symptomen und Verlauf. Die Frauen hatten kein Fieber und wiesen unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Unwohlsein, Hypotonie, Ödeme, Leukozytose und erhöhter Hämatokrit auf. Als Erreger wurde in Einzelfällen *Clostridium sordellii* isoliert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen 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. 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. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei Vorbehandlung mit Mifegyne eine geringere Prostaglandin-Gesamtdosis benötigt wird. Darüber hinaus müssen die Risiken anderer

---

---

(mechanischer) Methoden für den Abbruch einer fortgeschrittenen Schwangerschaft (jenseits der 12. Schwangerschaftswoche) beachtet werden.

### Interaktionen

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Einfluss anderer Arzneimittel auf Mifepriston

#### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mifepriston mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin war die AUC von Mifepriston und seinem Metaboliten N-Demethyl-Mifepriston gegenüber der alleinigen Anwendung von Mifepriston um jeweils rund 85 % reduziert, jene des Metaboliten 22-Hydroxy-Mifepriston um rund 95 %. Daher ist mit einer reduzierten Wirksamkeit zu rechnen, wenn Mifepriston zusammen mit einem CYP3A4-Induktor verabreicht wird. Beispiele hierfür sind: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Dexamethason, Felbamat, Modafinil, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Topiramat sowie Arzneimittel, welche Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Es ist nicht bekannt, ob dies einen klinisch relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit der in der Rubrik «Dosierung/Anwendung» beschriebenen Dosierungsschemata hat.

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mifepriston mit dem CYP3A4-Inhibitor Itraconazol war die AUC von Mifepriston auf das 2.6-fache, jene seiner Metaboliten 22-Hydroxymifepriston und N-Demethyl-Mifepriston auf das 5.1-fache bzw. 1.5-fache erhöht. Die C<sub>max</sub> war für Mifepriston um 50 % und für 22-Hydroxymifepriston um 80 % erhöht, für N-Demethyl-Mifepriston um 25 % reduziert. Eine erhöhte Exposition ist zu erwarten, wenn Mifepriston gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Cobicistat oder Ritonavir sowie Grapefruitsaft) verabreicht wird. Dies ist jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Mifepriston zusammen mit einem CYP3A4-Inhibitor verabreicht wird.

#### Einfluss von Mifepriston auf andere Arzneimittel

In-vitro- und in-vivo-Daten deuten darauf hin, dass Mifepriston ein Inhibitor von CYP3A4 ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Mifepriston zusammen mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe kommen. Aufgrund der langsamen Elimination von Mifepriston 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. Ciclosporin, Tacrolimus, Amiodaron, Diltiazem und zahlreiche antineoplastische Arzneimittel sowie

---

---

Wirkstoffe, welche im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verabreicht werden, wie z. B. Benzodiazepine und Fentanyl.

### *Pharmakodynamische Interaktionen*

Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs) einschliesslich Acetylsalicylsäure können theoretisch aufgrund ihrer antiprostaglandinen Eigenschaften die Wirksamkeit der Methode reduzieren. Als Analgetika sollten daher vorzugsweise Nicht-NSAIDs eingesetzt werden.

Einige klinische Studien deuten jedoch darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs am Tag der Prostaglandin-Gabe die Wirkung von Mifepriston oder Misoprostol auf die Zervixreifung oder die Uteruskontraktilität nicht beeinträchtigt und die Wirksamkeit des medizinischen Schwangerschaftsabbruchs nicht in relevanter Weise reduziert wird.

Aufgrund der antiglukokortikoiden Wirkung von Mifepriston kann während 3–4 Tagen nach Einnahme von Mifegyne die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie (einschliesslich einer inhalativen Kortikosteroid-Therapie bei Asthma bronchiale) reduziert sein. Eine Anpassung der Kortikosteroiddosis ist erforderlich.

Im Falle einer inhalativen Kortikosteroid-Therapie, insbesondere bei Patienten mit Asthma, sollte die Dosis 48 Stunden vor Verabreichung von Mifepriston verdoppelt und die höhere Dosis für die Dauer von zirka einer Woche beibehalten werden.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass die Schwangerschaft wahrscheinlich fortschreiten wird, wenn der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch misslingt. Beim Feten besteht in diesem Falle ein Risiko für Missbildungen. Insbesondere wurden in seltenen Fällen Malformationen der unteren Extremitäten (u. a. Klumpfuss) festgestellt. Auch nach alleiniger Anwendung von Prostaglandinen wurden Malformationen registriert.

Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um zu beurteilen, 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 «Unerwünschte Wirkungen») 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» ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ), «selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ), «sehr selten» ( $< 1/10'000$ ) und «Häufigkeit nicht bekannt» (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

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

*Sehr selten:* schwerwiegender oder letaler 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, Diarrhoe.

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

*Gelegentlich:* Hautausschläge.

*Selten:* epidermale Nekrolyse.

---

---

*Sehr selten:* Urtikaria, Erythrodermie, 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 Mifepriston-Überdosierung können Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-Insuffizienz) auftreten.

### *Behandlung*

Im Falle von Hinweisen auf eine NNR-Insuffizienz ist eine entsprechende Behandlung, gegebenenfalls mit Gabe eines Glukokortikoids, erforderlich.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

*ATC-Code*

G03XB01

---

---

### *Wirkungsmechanismus*

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

### *Pharmakodynamik*

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. Die antiglukokortikoide Wirkung von Mifepriston in Dosen  $\geq 4.5$  mg/kg äussert sich durch einen kompensatorischen Anstieg des ACTH- und Kortisol-Spiegels.

Bei Frauen hemmt Mifepriston in Dosen  $\geq 1$  mg/kg die Wirkungen des Progesterons auf Endometrium und Myometrium. 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 Spätkomplikationen im Rahmen der Dilatation führen.

### *Klinische Wirksamkeit*

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

In Kombination mit einem Prostaglandin-Analogen, 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 µg per os (bei Schwangerschaften bis zu 49 Tagen seit Amenorrhöe) oder Gemeprost 1 mg vaginal (bei Schwangerschaften bis zu 63 Tagen seit Amenorrhöe) verwendet. Die Erfolgsrate war bei Misoprostol 95.7 % bis zu 49 Tagen, bei Gemeprost 98.7 % bis zu 49 Tagen und 94.8 % bis zu 63 Tagen seit Amenorrhöe.

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

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

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.

*Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Feten bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht verwendet werden können*

Die Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in utero abgestorbenen Feten 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 Proteinbindung 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 werden mit den Faeces, der Rest im Urin ausgeschieden.

---

---

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik von Mifepriston wurde bei Probanden < 18 Jahre sowie bei Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Probandinnen mit moderater Leberinsuffizienz war die C<sub>max</sub> von Mifepriston und seinen Metaboliten um die Hälfte niedriger als bei Probandinnen mit normaler Leberfunktion. Die AUC<sub>∞</sub> für Mifepriston und den N-demethylierten Metaboliten war bei moderater Leberfunktionsstörung um 43 % bzw. 50 % reduziert. Die ungebundene Fraktion von Mifepriston und seinen Metaboliten (0.2 bis 6 %) konnte jeweils nicht mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen ist nicht bekannt.

### **Präklinische Daten**

In 6-monatigen toxikologischen Studien an Ratten und Affen hatte Mifepriston Wirkungen, die aufgrund seiner antihormonellen (antiprogesteronen, antimineralokortikoiden und nach längerer Verabreichung von hohen Dosen antiandrogenen) Aktivität zu erwarten waren. Bei Tieren hemmt Mifepriston ausserdem in Dosen von 10 bis 25 mg/kg die Wirkung von Dexamethason.

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.

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].

### **Zulassungsinhaberin**

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich.

### **Stand der Information**

Dezember 2023.