



Præparatet kan således ikke markedsføres, før de anførte forhold vedrørende pakningsmaterialet er bragt i orden.

Der skal gøres opmærksom på, at Lægemiddelstyrelsen ikke har vurderet pakningsmaterialets lay-out.

Årsafgiften for den pågældende farmaceutiske specialitet vil blive opkrævet senere på året.

Lægemiddelstyrelsen skal senest 14 dage før markedsføringen underrettes om præparatets pris jf. Lægemiddellovens § 22, stk. 1.

Med venlig hilsen

Mette Tranholm

27. august 1999

## PRODUKTRESUMÉ

for

Mifegyne, tabletter

0. D.sp.nr.  
20257
1. Specialitetens navn  
Mifegyne
2. Deklaration  
Mifepriston 200 mg.
3. Lægemiddelform  
Tabletter.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Indikationer

Til svangerskabsafbrydelse kan Mifegyne og prostaglandinanalogen kun ordineres og administreres i henhold til landenes love og regler.

Som følge heraf kan de kun ordineres af en læge og på offentlige eller private hospitaler eller centre (som har tilladelse til at udføre afbrydelse af svangerskab). Produktet administreres under tilstedeværelse af den praktiserende læge eller en udpeget sundhedsperson.

Hvis det er påkrævet efter de førnævnte love og regler, bør patienten underskrive et informeret samtykke for at angive, at hun er blevet fuldt informeret om metoden og dens risici.

Denne fastsættelse af tidspunktet for det første besøg bør tage højde for kravene i nogle lande om en betænkningstid forud for abortindgrebet.

#### 1. Medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling.

- i sekventiel anvendelse med en prostaglandinanalogue, op til 49 dage med amenorrhea.

2. Blødgøring og dilatation af cervix uteri inden kirurgisk afbrydelse af graviditet under det første trimester.
3. Forberedelse af virkningen af prostaglandinanaloger ved afbrydelse af graviditet af medicinske grunde (*efter første trimester*).
4. Ve-induktion ved føtal død in utero.

Hos patienter, hvor prostaglandin eller oxytocin ikke kan anvendes.

#### 4.2 Dosering

1. **Medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling.**

Administrationsmåden vil være som følger:

600 mg mifepriston (i.e. 3 tabletter på hver 200 mg) tages som en enkelt oral dosis, efterfulgt af administrationen af en prostaglandin analog (misoprostol 400 µg oralt eller gemprost 1 mg vaginalt) 36 til 48 timer senere.

2. Blødgøring og dilatation af cervix uteri forud for kirurgisk afbrydelse af graviditet i løbet af første trimester.

200 mg mifepriston (en tablet), efterfulgt af kirurgisk afbrydelse af graviditet 36 til 48 timer senere (men ikke derudover).

3. Forberedelse af virkningen af prostaglandinanaloger ved afbrydelse af graviditet af medicinske grunde.

600 mg mifepriston (i.e. 3 tabletter på hver 200 mg) taget som en enkelt oral dosis 36 til 48 timer inden planlagt administration af prostaglandin, som vil blive gentaget så tit, det er indikeret.

4. Ve-induktion ved føtal død in utero

600 mg mifepriston (e.g. 3 tabletter på hver 200 mg) som en enkelt oral daglig dosis to på hinanden følgende dage.

Veer bør induceres ved de sædvanlige metoder, hvis de ikke er begyndt indenfor 72 timer efter den første administration af mifepriston.

#### 4.3 Kontraindikationer

Dette produkt BØR ALDRIG ordineres ved følgende situationer.

##### Ved alle indikationer

- kronisk binyresvigt

- kendt allergi overfor mifepriston eller andre af produktets komponenter
- svær ikke-behandlingskontrolleret astma

**Ved indikationen: medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling**

- graviditet, der ikke er bekræftet ved ultralydscanning eller biologiske tests
- graviditet efter 50 dages amenorrhea og derudover
- mistanke om extra-uterin graviditet
- kontraindikationer mod den valgte prostaglandinanalogue

**Ved indikationen: blødgøring og dilatation af cervix uteri forud for kirurgisk afbrydelse af graviditet**

- graviditet, der ikke er bekræftet ved ultralydscanning eller biologiske tests
- graviditet efter 84 dages amenorrhea og derudover (i henhold til lovkrav)
- mistanke om extra-uterin graviditet

**Forberedelse af virkningen af prostaglandinanalogue ved afbrydelsen af graviditet af medicinske grunde (udover første trimester)**

- kontraindikationer mod den valgte prostaglandinanalogue

**Ve-induktion ved føtal død in utero**

Skulle prostaglandinkombination være påkrævet, henvises til kontraindikationer for den valgte prostaglandinanalogue.

4.4 **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

*I fravær af specifikke undersøgelser, anbefales Mifegyne ikke til patienter med:*

- *Nyresvigt*
- *Leversvigt*
- *Underernæring*

**1. Medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling**

**Denne metode kræver et aktivt engagement af kvinden, som bør oplyses om metodens krav:**

- nødvendigheden af at kombinere behandlingen med prostaglandin, der administreres ved et nyt besøg,
- behovet for et kontrolbesøg (3. besøg) inden for 10 til 14 dage efter indtagelse af Mifegyne for at kontrollere, at afstødningen er fuldstændig.

- metodens mulige svigt, førende til en afbrydelse af svangerskabet efter en anden metode.

I tilfælde af forekomsten af graviditet med en intra-uterin anordning in situ, skal denne anordning fjernes inden administration af Mifegyne.

Afstødningen kan forekomme inden administration af prostaglandin (i omkring 3% af tilfældene). Dette udelukker ikke kontrolbesøget for at kontrollere, at afstødningen er komplet, og uterus caviteten er tom.

- Risici relateret til metoden

- Svigt

Den ikke-negligérbare risiko for svigt, som forekommer i 1,3 til 7,5% af tilfældene gør kontrolbesøget obligatorisk med henblik på at kontrollere, at afstødningen er fuldstændt.

- Blødning

Patienten skal informeres om forekomsten af længerevarende vaginal blødning (op til 12 dage efter indtagelse af Mifegyne), som kan være kraftig. Blødning forekommer i næsten alle tilfælde og er ikke på nogen måde et bevis på fuldstændig afstødning.

Patienten bør informeres om ikke at rejse for langt væk fra det ordinerende center, så længe fuldstændig afstødning ikke er blevet registreret. Hun vil modtage præcise instruktioner om, hvem hun bør kontakte, og hvor hun skal henvende sig i tilfælde af, at nogen problemer opstår, i særdeleshed i tilfælde af meget kraftig vaginal blødning.

Et opfølgingsbesøg skal finde sted indenfor en periode på 10 til 14 dage efter administration af Mifegyne for med passende midler (klinisk undersøgelse, ultralydsscanning og Beta-HCG måling) at sikre, at afstødningen er fuldkommen, og at vaginal blødning er stoppet. I tilfælde af selv let fortsat blødning efter kontrolbesøget, bør blødningsophør kontrolleres inden for et par dage.

Hvis en igangværende graviditet mistænkes, kan det blive nødvendigt med yderligere en ultralydsscanning for at evaluere dens levedygtighed.

Vedholdende blødning på dette tidspunkt kan betyde ufuldstændig abort eller en ubemærket extra-uterin graviditet, og passende behandling bør tages under overvejelse.

I tilfælde af en igangværende graviditet diagnosticeret efter kontrolbesøget foreslås afbrydelse med en anden metode over for kvinden.

Da kraftig blødning krævende hæmostatisk curettage forekommer i 0 til 1,4% af tilfældene under den medicinske metode til svangerskabsafbrydelse, bør der udvises speciel forsigtighed over for patienter med hæmostatiske lidelser med hypokoagulabilitet eller med anæmi. Afgørelsen om at anvende den medicinske eller den kirurgiske metode bør foretages i samarbejde med speciallæger i henhold til typen af hæmostatisk lidelse og graden af anæmi.

## 2. Blødning og dilatation af cervix uteri forud for kirurgisk svangerskabsafbrydelse

For fuld virkning af behandlingen, skal brugen af Mifegyne efterfølges af kirurgisk afbrydelse 36 til 48 timer senere og ikke derudover.

### • Risici relateret til metoden

#### - Blødning

Kvinden vil blive informeret om risikoen for vaginal blødning, som kan være kraftig, efter indtagelse af Mifegyne. Hun bør informeres om risikoen for abort inden kirurgi (selvom den er minimal); hun vil blive informeret om, hvor hun skal henvende sig med henblik på kontrol af fuldstændigheden af udstødningen eller i ethvert nødstilfælde.

#### - Andre risici

Som i forbindelse med det kirurgiske indgreb.

## 3. I alle tilfælde

Brugen af Mifegyne kræver rhesus-bestemmelse og følgelig forebyggelse af rhesus alloimmunisering såvel som andre almene foranstaltninger, der normalt tages under enhver afbrydelse af graviditet.

Under kliniske afprøvninger forekom graviditeter efter udstødning af embryo, men før første menstruation.

For at undgå mulig udsættelse af en efterfølgende graviditet for mifepriston anbefales det, at konception undgås under den næste menstruationscyklus. Pålidelige antikonceptionsforholdsregler bør derfor påbegyndes så tidlig som muligt efter administration af mifepriston.

## Forsigtighedsregler

### 1. I alle tilfælde

I tilfælde af mistanke om akut binyresvigt, anbefales det at indgive dexametason. 1 mg dexametason modvirker en dosis på 400 mg mifepriston.

Grundet den antiglukortikoide aktivitet af mifepriston kan virkningen af langtidskortikosteroidbehandling, inklusive inhalerede kortikosteroider hos astmatiske patienter, blive nedsat i løbet af de 3 til 4 dage, der følger efter indtagelse af Mifegyne. Behandlingen bør justeres.

En nedsættelse af metodens virkning kan teoretisk forekomme grundet de antiprostaglandine egenskaber ved non-steroide, anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) inklusive aspirin (acetylsalicylsyre). Brug fortrinsvis ikke-NSAI analgetika.

## 2. Medicinsk afbrydelse af intra-uterin graviditet under udvikling

Sjældne alvorlige kardiovaskulære hændelser er blevet rapporteret efter intramuskulær administration af prostaglandinanalogen sulproston (trukket tilbage i 1992). Ingen sådanne tilfælde er blevet rapporteret, mens analoger af PGE<sub>1</sub> (gemeprost eller misoprostol) er blevet anvendt. Af disse grunde og som en forsigtighedsregel anbefales den medicinske metode ikke til brug hos kvinder over 35 år, og som ryger mere end 10 cigaretter om dagen.

### Metode for administration af prostaglandin

Under indtagelsen og i tre timer efter indtagelsen, bør patienterne overvåges på behandlingscentret, som skal være udstyret med passende udstyr.

## 3. Ved den sekventielle anvendelse af Mifegyne - Prostaglandin, uanset indikationen

Forsigtighedsreglerne relateret til de anvendte prostaglandiner bør følges, hvor det er relevant.

### 4.5 Interaktioner

Der er ikke foretaget undersøgelser for at undersøge mulige interaktioner mellem mifepriston og andre lægemidler.

### 4.6 Graviditet og amning

Hos dyr (se afsnit 5.3, Prækliniske oplysninger) udelukker den abortfremkaldende virkning af mifepriston en ordentlig bedømmelse af enhver teratogen virkning af molekylet.

Med subabortive doser blev der observeret isolerede tilfælde af misdannelser hos kaniner, men ikke hos rotter og mus, hvor der var for få til at det kunne betragtes som signifikant eller tillægges mifepriston.

Hos mennesket tillader de få rapporterede tilfælde af misdannelser ikke en vurdering af årsagssammenhæng med mifepriston alene eller i forbindelse med prostaglandin. Data er derfor begrænsede til at afgøre, om molekylet er teratogent i mennesker.

Følgelig:

- kvinder bør informeres om, at grundet risikoen for svigt ved den medicinske metode til afbrydelse af svangerskabet og den ukendte risiko for fostret, er kontrolbesøget obligatorisk (se afsnit 4.4, Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).
- skulle svigt af metoden blive diagnosticeret ved kontrolbesøget (*levedygtig fortsat graviditet*), og patienten stadig er enig, bør en anden metode til afbrydelse af svangerskabet anvendes.
- skulle patienten ønske at fortsætte sit svangerskab, er de tilgængelige data for begrænsede til at retfærdiggøre en systematisk afbrydelse af et svangerskab, hvor fosteret har været eksponeret. I det tilfælde vil der blive etableret en omhyggelig ultrasonografisk overvågning af graviditeten.

## Amning

Mifepriston er en lipofil forbindelse og kan teoretisk udskilles i moderens brystmælk. Ingen data er imidlertid tilgængelige. Derfor bør brug af mifepriston undgås under amning.

### 4.7 Trafikfarlighed

Ingen.

### 4.8 Bivirkninger

#### Oftest rapporterede bivirkninger

- Urogenitale
- Blødning

Kraftig blødning forekommer i omkring 5% af tilfældene og kan kræve hæmostatisk curettage i op til 1,4% af tilfældene.

- Meget almindeligt med uterine kontraktioner eller kramper (10 til 45%) i timerne efter indtagelse af prostaglandin.
- Under induktion af andet trimester svangerskabsafbrydelse eller ve-induktion ved føtal død in utero i løbet af tredje trimester, er uterusruptur sjældent blevet rapporteret efter indtagelse af prostaglandin. Rapporterne forekom i særdeleshed hos multipara kvinder, eller hos kvinder med et år efter kejsersnit.
- Gastrointestinale
  - Kramper, lette eller moderate.
  - Kvalme, opkastning.
- Bivirkninger relateret til brugen af prostaglandiner: kvalme, opkastning eller diarré og sjældent hypotension (0,25%).

#### Andre bivirkninger

- Overfølsomhed og hud
  - Overfølsomhed: hududslet sjældent (0,2%), enkelte tilfælde af urticaria.
  - Enkelte tilfælde af erythroderma, erythema nodosum, epidermal nekrolyse er også blevet rapporteret.
- Andre systemer

Sjældne tilfælde af hovedpine, malaise, vagussyptomer (hedeture, svimmelhed, kulderystelser er blevet rapporteret) og feber.



4.9 Overdosering  
Efter omfattende klinisk brug er der ikke rapporteret tilfælde af akut forgiftning.

I tilfælde af uheldsbetinget massiv indtagelse kan tegn på binyresvigt forekomme. Tegn på akut forgiftning kan kræve specialistbehandling, inklusive administration af dexametason.

4.10 Udlevering  
BEGR

## 5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation  
G 03 XB 01: Urogenitalsystem og kønshormoner - ANDRE KØNSHORMONER OG MODULATORER AF REPRODUKTIV FUNKTION / ANTIPROGESTOGEN

5.1 Farmakodynamiske egenskaber  
Mifepriston er et syntetisk steroid med en antiprogesteron virkning som et resultat af konkurrence med progesteron ved progesteronreceptorerne.

Ved doser strækkende sig fra 3 til 10 mg/kg oralt hæmmer det virkningen af endogent eller exogent progesteron hos forskellige dyrearter (rotter, mus, kaniner og aber). Denne virkning er manifesteret i form af svangerskabsafbrydelse hos gnavere.

Hos kvinder, modvirker mifepriston de endometriske og myometriske virkninger af progesteron ved doser større end eller lig med 1 mg/kg. Under graviditet gør det myometriet følsomt for den kontraktionsinducerende virkning af prostaglandiner. Under det første trimester tillader mifepriston dilatation og åbning af cervix uteri. Medens kliniske data har vist, at mifepriston letter dilatation af cervix, foreligger der ingen data, der indikerer, at dette resulterer i en sænkning af raten for tidlige eller sene komplikationer ved dilatationsproceduren.

I tilfælde af en tidlig svangerskabsafbrydelse, fører kombinationen af en prostaglandin analog brugt ved et sekventielt regimen efter mifepriston til en øgning i antallet af heldige udfald til omkring 95 procent og fremskynder udstødningen af fosteret.

I kliniske forsøg, afhængig af den anvendte prostaglandin og tidspunktet for anvendelse, varierer resultaterne en smule.

Succesraten er op til 95,7%, når misoprostol anvendes oralt ved op til 49 dage med amenorrhea, og med gemprost anbragt vaginalt, når den op på 98,7% ved op til 49 dage med amenorrhea og 94,8% ved op til 63 dage med amenorrhea.

Ifølge de kliniske forsøg og den anvendte prostaglandin varierer svigtraten. Svigt forekommer i 1,3 til 7,5% af tilfældene, der får sekventiel Mifegyne fulgt af en prostaglandin analog, hvoraf:

- 0 til 1,5% fortsatte graviditeter
- 1,3 til 4,6% delvise aborter med ufuldstændig udstødning

- 0 til 1,4% hæmostatisk curettage

Kombinationer af mifepriston med andre prostaglandinanaloger er ikke blevet undersøgt.

Under svangerskabsafbrydelse af medicinske grunde *udover første trimester*, reducerer mifepriston, givet som en 600 mg dosis 36 til 48 timer inden den første administration af prostaglandin, induktion-abort intervallet og nedsætter også de krævede prostaglandindoser for at inducere abort.

Ved anvendelse som ve-fremkaldende middel ved føtal død in utero inducerer mifepriston alene udstødning i omkring 60% af tilfældene indenfor 72 timer efter første indtagelse. I det tilfælde vil administrationen af prostaglandiner eller oxycytosiske stoffer ikke være påkrævet.

Mifepriston binder sig til glukokortikoidreceptorerne. Det binder sig ikke til mineralokortikoidreceptorer; derfor er risikoen for akut binyresvigt under indtagelse af mifepriston ubetydelig. Hos dyr hæmmer det virkningen af dexametason ved doser på 10 til 25 mg/kg. Hos mennesket er den anti-glukokortikoide virkning manifesteret ved en kompensatorisk stigning af ACTH og kortisol ved en dosis lig med eller større end 4,5 mg/kg.

Mifepriston har en svag anti-androgen virkning, som kun viser sig hos dyr ved længere tids administration af meget høje doser.

## 5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af en enkelt dosis på 600 mg absorberes mifepriston hurtigt. Peak koncentration på 1,98 mg/l nås efter 1,30 timer (gennemsnit for 10 forsøgspersoner).

Der er en non-liniær dosis-responskurve. Efter en fordelingsfase er eliminationen først langsom med en halveringstid mellem 12 og 72 timer, og derefter hurtigere med en halveringstid for eliminationen på 18 timer. Med radioreceptor assayteknik er den terminale halveringstid op til 90 timer, omfattende alle metabolitter af mifepriston, som er i stand til at binde sig til progesteronreceptorer.

Efter administration af lave doser mifepriston (20 mg oralt eller intravenøst) er den absolutte biotilgængelighed 69%.

I plasma er mifepriston 98% bundet til plasmaproteiner: albumin og hovedsageligt alfa-1-syre-glykoprotein (AAG), til hvilket bindingen er mættelig. Grundet denne specifikke binding er fordelingsvolumen og plasmaclearance for mifepriston omvendt proportional med plasmakoncentrationen for AAG.

N-demetylering og terminal hydroxylering af 17-propynylkæden er de primære metaboliske veje for hepatiske oxidativ metabolisme.

Mifepriston udskilles hovedsagelig med fæces. Efter administration af en 600 mg mærket dosis, bliver 10% af den totale radioaktivitet udskilt i urinen og 90% i fæces.

### 5.3 Prækliniske oplysninger

I toksikologiske undersøgelser på rotter og aber af op til 6 måneders varighed, frembragte mifepriston virkninger relateret til dets antihormonale (antiprogesterone, antiglukokortikoide og antiandrogene) aktivitet.

I toksikologiske undersøgelser af reproduktionssystemet, virker mifepriston som en potent abortfremkalder. Ingen teratogen virkning af mifepriston blev observeret hos rotter og mus, der overlevede føtal eksponering. Hos kaniner, der overlevede føtal eksponering, forekom der imidlertid isolerede tilfælde af svære abnormaliteter (kranielle deformiteter, hjerne- og rygmarvsdeformiteter). Antallet af føtale anomalier var ikke statistisk signifikant, og ingen dosis-virkning blev observeret. Hos aber tillod den abortfremkaldende virkning af mifepristone ikke et tilstrækkeligt antal fostre at overleve for en konklusiv vurdering.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Indholdsstoffer

Kiselsyre, majsstivelse, povidon, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose.

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

### 6.5 Emballage

3 tabletter i blisterpakning (PVC/aluminium).

### 6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Ikke relevant.

## 7. Registreringsindehaver

EXELGYN

6, rue Christophe Colomb

F-75008 PARIS

Frankrig

## 8. Markedsføringstilladelse nr.

30741

## 9. Dato for første markedsføringstilladelse

27. august 1999

## 10. Revision af produktresumé

## **Appendix 6**

### **Product Labeling for Finland**

- **The text enclosed is in Finnish and English. It refers to the SPC dated 15.10.1999 that was submitted with the first requested corrections. Further corrections were asked for (more of semantic type) and the last SPC revision dated January 2000 has been submitted. (Pages 95-104) It corresponds to the European SPC of July 6, 1999.**
- **Outer Package Label (Page 94)**
- **No Patient's Information Leaflet required in Finland**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

Helsinki 31.1.2000  
Hnro 25149/1999

Finland

HAKEMUS

Exelgyn, Ranska on 17.3.1999 hakenut myyntilupaa seuraavalle  
lääkevalmisteelle:

**MIFEGYNE 200 mg tabletti**

Lääkelaitos on myöntänyt luvan mainitun valmisteen myyntiin tai muutoin  
kulutukseen luovuttamiseen liitteessä 1 mainitulla koostumuksella sekä  
samassa liitteessä mainituin pakkauksin. Valmiste on todettu tarkoituksen-  
mukaiseksi edellyttäen, että sitä suositellaan käytettäväksi vain sillä tavoin  
kuin 10.1.2000 päivätyssä valmisteyhteenvedossa on esitetty.

Lupaan liitetyt ehdot:

- 1) Valmistetta saadaan toimittaa vain lääkemääräyksellä.
- 2) Valmistetta ja prostaglandiinihoitoa voidaan määrätä ja käyttää  
raskauden keskeyttämiseen kansallisen lainsäädännön ja asetusten  
mukaisesti vain sellaisessa julkisessa tai yksityisessä sairaalassa tai  
lääkärikeskuksessa, jolla on lupa suorittaa raskauden keskeytyksiä.  
Valmistetta tulee käyttää lääkärin tai tehtävään koulutetun terveyden-  
hoitohenkilökunnan läsnäollessa. Jos edellä mainitut lait tai asetukset niin  
edellyttävät, potilaan tulee allekirjoittaa suostumus vahvistukseksi siitä,  
että hänet on perehdytetty menetelmään ja sen riskeihin. Ensimmäisen  
käyntikerran ajoituksessa tulee ottaa huomioon tietyissä maissa voimassa  
oleva vaatimus raskauden keskeytystä edeltävästä harkinta-ajasta.

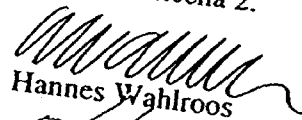
Asia on käsitelty Lääkelaitoksen lääkelautakunnassa.  
14064

Myyntilupa on voimassa 31.1.2005 asti. Lupa lakkaa olemasta voimassa,  
jos lääkelain 23 §:ssä tarkoitettua vuosimaksua ei ole suoritettu  
määräajassa.

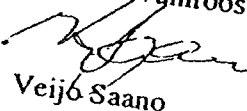
Lääkelaki 21 §  
Lääkelaitoksen määräys nro 2/98

Tähän päätökseen tyytymätön saa hakea muutosta valittamalla  
korkeimpaan hallinto-oikeuteen. Valitusosoitus liitteenä 2.

Ylijohtaja

  
Hannes Wahlroos

Ylilääkäri

  
Veijo Saano

Ylijohtaja  
Farmakologinen osasto  
Farmaseuttinen osasto

Lääkeinformaatioyksikkö  
Myyntilupasihteeristö  
Terveydenhuollon tuus

Mannerheimintie 166  
PL 55  
00221 Helsinki

**PÄÄTÖS**

Exelgyn  
Catherine Basset  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
France

**LIITTEET**

Liite 1 ja 2

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

**MIFEGYNE 200 mg tabletti**

Exelgyn Ranska

**PRO 1 TABL.**

Mifepristonum	200.0 mg
Silica colloidalis anhydrica	3.0 mg
Amylum maydis	102.0 mg
Povidonum	12.0 mg
Magnesii stearas	3.0 mg
Cellulosum microcristallinum	30.0 mg
Aqua purificata	-
Spiritus denaturatus	-

Pakkauskoko:

3

Läpipainopakkaus

## VALITUSOSOITUS

Tästä päätöksestä saa valittaa korkeimpaan hallinto-oikeuteen 30 päivän kuluessa päätöksen tiedoksisaannista. Valitusaikaa laskettaessa tiedoksisaantipäivää ei oteta lukuun.

Valituskirjelmässä, joka on osoitettava korkeimmalle hallinto-oikeudelle, on ilmoitettava:

- päätös, johon haetaan muutosta;
- miltä kohdin päätökseen haetaan muutosta ja mitä muutoksia siihen vaaditaan tehtäväksi;
- perusteet, joilla muutosta vaaditaan;
- valittajan nimi ja kotikunta. Jos valittajan puhevaltaa käyttää hänen laillinen edustajansa tai asiamiehensä tai jos valituksen laatijana on joku muu henkilö, myös tämän nimi ja kotikunta on ilmoitettava;
- postiosoite ja puhelinnumero, johon asiaa koskevat ilmoitukset valittajalle voidaan toimittaa.

Valittajan, tämän laillisen edustajan tai asiamiehen on omakätisesti allekirjoitettava valituskirjelämä.

Valituskirjelmään on liitettävä:

- tämä päätös alkuperäisenä tai jäljennöksenä;
- todistus siitä, minä päivänä päätös on annettu tiedoksi, tai muu selvitys valitusajan alkamisen ajankohdasta;
- asiakirjat, joihin valittaja vetoaa vaatimuksensa tueksi, jollei kysymys ole asiakirjoista, jotka on toimitettu Lääkelaitokselle sen käsitellessä asiaa.

Asiamiehen on lisäksi liitettävä valituskirjelmään valtakirja. Asianajajan ja yleisen oikeusavustajan tulee kuitenkin esittää valtakirja ainoastaan, jos valitusviranomaisen niin määrää.

Valituskirjelämä liitteineen on toimitettava valitusajan kuluessa korkeimman hallinto-oikeuden kirjaamoon. Kirjelmän voi jättää myös valittajan asiamies. Omalla vastuullaan valitusasiakirjat voi lähettää myös postitse tai lähetin välityksellä. Postiin valitusasiakirjat on lähetettävä niin ajoissa, että ne ehtivät perille viimeistään valitusajan viimeisenä päivänä ennen viraston aukioloajan päättymistä.

Korkeimman hallinto-oikeuden postiosoite on PL 180, 00131 Helsinki ja käyntiosoite Unioninkatu 16, Helsinki.



Helsinki, 31 January 2000  
Application number 25149/1999

**APPLICATION** Exelgyn, France has applied 17.3.1999 for a marketing authorization for the following medicinal product:

**MIFEGYNE 200 mg tablet**

**DECISION AND JUSTIFICATION** The National Agency for Medicines has granted an authorization for the sale and other release for consumption of the product mentioned above provided the composition and pack sizes stated in Annex 1 are followed. The product is considered appropriate provided it is recommended for use only as described in the summary of product characteristics dated 15.10.1999.

Conditions of the marketing authorisation:

- 1) The preparation is medicinal product subject to medicinal prescription
- 2) For termination of pregnancy, the preparation and the prostaglandin only be prescribed and administered in accordance with the countries laws and regulations. As a consequence, they can only be prescribed by a medical doctor and in public or private hospital or centre (having approval to undertake termination of pregnancy). The preparation will be administered in the presence of the medical practitioner or of a delegate health professional. If required by the afore me mentioned laws and regulations, the patient should sign a letter of informed consent to certify that she has been fully informed about the method and its risks. The time of the first visit should take into account the requirement of some count for a period of reflection prior to the abortion procedure.

The matter has been dealt with by the National Agency for Medicines Committee on Safety, Efficacy and Quality of Medicines.

**AUTHORIZATION NUMBER** 14064

**PERIOD OF VALIDITY** The marketing authorization will be valid until 31.1.2005. The authorization will expire if the annual fee referred to in § 23 of the Medicines Act has not been paid in due time.

**RULES OF LAW APPLIED** Medicines Act § 21  
Administrative Regulation of the National Agency for Medicines No. 2/98

**APPEAL** Applicants dissatisfied with this decision may appeal to the Supreme Administrative Court. Appeal instructions are given in Annex 2

Director General Hannes Wahlroos

MIF 009117 Senior Medical Officer Veijo Saano

**DECISION**

**Exelgyn  
Catherine Basset  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
France**

**ENCLOSURES**

**Annexes 1 and 2**

**MIFEGYNE 200 mg tablet**

Exelgyn France

**PRO 1 TABL.**

Mifepristonum	200.0 mg
Silica colloidalis anhydrica	3.0 mg
Amylum maydis	102.0 mg
Povidonum	12.0 mg
Magnesii stearas	3.0 mg
Cellulosum microcristallinum	30.0 mg
Aqua purificata	-
Spiritus denaturatus	-

Package size:

3 Blister

## APPEAL

The petition of appeal should be addressed to the registry office of the Supreme Administrative Court within thirty days from the day the appellant has been notified of the decision. The day on which the appellant received the decision is not included in the period of appeal.

The petition of appeal should include the following information:

- the decision against which the appeal is made
- the motion for amendment
- justifications for the motion for amendment
- the name and municipality of residence of the appellant. If the petition of appeal is made by a legally authorized representative of the appellant or other compiler, the name and municipality of residence must be notified
- the telephone number and postal address to which all notifications concerning the matter may be delivered

The petition of appeal must be signed either by the appellant or the legally authorized representative.

Annexes to be included in the petition of appeal:

- the original or a legally certified copy of this decision
- a certificate indicating the date on which the appellant has been notified by the decision or other clarification indicating the start of the appeal period
- the documents to which the appellant is appealing unless they are documents which have already earlier been delivered to the National Agency for Medicines

The representative of the appellant should attach a power of attorney to the petition of appeal. The attorney and the legal adviser should present the power of attorney only in that case if it is requested by the authority.

The appeal documents may be submitted to the registry office of the Supreme Administrative Court within the period of appeal. The representative of the appellant may also deliver the appeal documents or they may be mailed or sent by a messenger at the sender's own risk. They should be mailed in good time to guarantee that they arrive at the latest on the last day of the period of appeal before the closing time of the registry office.

The postal address of the Supreme Administrative Court is P.O.Box 180, SF-00131 HELSINKI and the street address is Unioninkatu 16.

ULKOPAKKAUKSEN NIMILIPPU (OUTER PACKAGE LABEL)

- 1) MIFEGYNE® 200 mg tabletti / tablett  
MIFEPRISTONUM  
3 tablettia / tabletter  
Vnr: 45 55 50  
MTnr 14064 FIN
- 2) MIFEGYNE® 200 mg tabl.  
MIFEPRISTONUM  
Exelgyn  
Käyt.ennen / Använd.före:  
Eränro / Satsnr
- 3) EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Pariisi / Paris  
RANSKA/FRANKRIKE
- 4) Nautitaan suun kautta / För oral användning  
Käyttöohjeet pakkausselosteessa.  
Bruksanvisningar i bipacksedeln.  
Reseptilääke / Receptbelagt läkemedel  
LÄÄKETTÄ EI SAA JÄTTÄÄ LASTEN ULOTTUVILLE.  
FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN.
- 5) Nämä tabletit tulee ottaa lääkkeen määränneen lääkärin tai muun pätevän henkilön läsnäollessa.  
Dessa tabletter bör intas i närvaro av den läkare som har ordinerat medicinen eller av en annan kompetent person.
- 6) Koostumus/Deklaration:  
Mifepriston. 200 mg  
Constit. q.s.  
  
EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb 75008 Pariisi
- 7) ERÄNRO / SATSNR:  
Käytettävä ennen / Användes före:

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MIFEGYNE® 200 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 200 mg mifepristonia.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltaiset, sylinterimäiset, kaksoiskuperat tabletit, joissa merkintä "167 B" tabletin toisella puolella.

### 4. KLIINiset TIEDOT

MIFEGYNE®-valmistetta ja prostaglandiinihoitoa voidaan määrätä ja käyttää raskauden keskeyttämiseen kansallisen lainsäädännön ja asetusten mukaisesti vain sellaisessa julkisessa tai yksityisessä sairaalassa tai lääkärikeskuksessa, jolla on lupa suorittaa raskauden keskeytyksiä. Valmistetta tulee käyttää lääkärin tai tehtävään koulutetun terveydenhoitohenkilökunnan läsnäollessa.

Jos edellä mainitut lait tai asetukset niin edellyttävät, potilaan tulee allekirjoittaa suostumus vahvistukseksi siitä, että hänet on perehdytetty menetelmään ja sen riskeihin.

Ensimmäisen käyntikerran ajoituksessa tulee ottaa huomioon tietyissä maissa voimassa oleva vaatimus raskauden keskeytystä edeltävästä harkinta-ajasta.

#### 4.1 Terapeuttiset indikaatiot

- 1- Varhaisessa kehitysvaiheessa olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys lääkehoidolla.

Prostaglandiiniainalogin kanssa hoitosarjana viimeistään 49. päivän kuluttua kuukautisten poisjäämisestä.

- 2- Kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana suoritettavaa kirurgista raskauden keskeytystä.

- 3- Prostaglandiiniainalogihoitoa varten valmistava lääke lääketieteellisistä syistä suoritettavassa raskauden keskeytyksessä (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden jälkeen).

- 4- Synnytyksen käynnistäminen kohdussa kuolleen sikiön poistamiseksi.

Potilaille, joille ei voida antaa prostaglandiinia tai oksitoksiinia.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### 1- Varhaisessa kehitysvaiheessa olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys lääkehoidolla

Antotapa on seuraava:

600 mg mifepristonia (so. 3 tablettia à 200 mg) nautitaan suun kautta kerta-annoksena, ja 36 - 48 tunnin kuluttua annetaan prostaglandiiniainalogihoito: 400 mikrog misoprostolia suun kautta tai 1 mg gemeprostia emättimeen.

### 2- Kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana suoritettavaa kirurgista raskauden keskeytystä

200 mg mifepristonia (1 tabletti), ja sen jälkeen 36 - 48 tunnin kuluttua (aikarajaa ei saa ylittää) raskauden kirurginen keskeytys.

### 3- Prostaglandiiniainalogihoitoa varten valmistava lääkehoito lääketieteellisistä syistä suoritettavassa raskauden keskeytyksessä

600 mg mifepristonia (so. 3 tablettia à 200 mg) nautitaan suun kautta kerta-annoksena, 36 - 48 tuntia ennen prostaglandiinilääkitystä, joka toistetaan tarvittaessa.

### 4- Synnytyksen käynnistäminen kohdussa kuolleen sikiön poistamiseksi

Kahtena peräkkäisenä päivänä nautitaan 600 mg kerta-annos mifepristonia (so. 3 tablettia à 200 mg) suun kautta.

Synnytys tulee käynnistää tavallisilla menetelmillä, mikäli se ei ole alkanut 72 tunnin kuluessa ensimmäisestä mifepristoniannoksesta.

## 4.3 Kontraindikaatiot

Tätä valmistetta EI SAA KOSKAAN määrätä seuraavissa tapauksissa.

### Kaikki seuraavat indikaatiot

- krooninen lisämunaisten vajaatoiminta
- todettu allergisuus mifepristonille tai valmisteen jollekin muulle aineosalle
- vaikea astma, johon hoito ei ole tehonnut

### Indikaatiolla: Varhaisessa kehitysvaiheessa olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys lääkehoidolla

- raskautta ei ole todennettu ultraäänitutkimuksilla tai biologisilla testeillä
- raskaus on kestänyt 50 päivää tai kauemmin kuukautisten poisjäämisestä
- mahdollinen kohdun ulkopuolinen raskaus
- valitun prostaglandiiniainalogin kontraindikaatio

Indikaatiolla: Kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana suoritettavaa kirurgista raskauden keskeytystä:

- raskautta ei ole todennettu ultraäänitutkimuksilla tai biologisilla testeillä
- raskaus on kestänyt 84 päivää tai kauemmin kuukautisten poisjäämisestä (lainsäädännön vaatimusten mukaisesti)
- mahdollinen kohdun ulkopuolinen raskaus

Prostaglandiiniainalogihoitoa varten valmistava lääkehoito lääketieteellisistä syistä suoritettavassa raskauden keskeytyksessä (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden jälkeen)

- valitun prostaglandiiniainalogin kontraindikaatiot

Synnytyksen käynnistäminen kohdussa kuolleen sikiön poistamiseksi

Mikäli prostaglandiiniyhdistelmähoito on tarpeen, viitataan valitun prostaglandiiniainalogin kontraindikaatioihin.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

*Koska lääkespesifisiä tutkimuksia ei ole, MIFEGYNE®-valmistetta ei suositella potilaille, jotka kärsivät:*

- *munuaisten vajaatoiminnasta*
- *maksan vajaatoiminnasta*
- *aliravitsemuksesta*

##### 1- Varhaisessa kehitysvaiheessa olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys lääkehoidolla

Menetelmä vaatii potilaalta aktiivista hoitoon osallistumista ja sen vaatimuksiin perehtymistä:

- hoitokuuriin on välttämätöntä yhdistää prostaglandiinihoito, joka annetaan toisella käyntikerralla,
- tarkastuskäynti (3. käyntikerta) 10 - 14 päivää MIFEGYNE-valmisteen nauttimisesta on välttämätön, jotta täydellinen keskenmeno voidaan varmistaa,
- jos hoitokuuri ei tehoa, on käytettävä muuta menetelmää raskauden keskeyttämiseksi.

Jos raskaus alkaa käytettäessä kohdunsisäistä ehkäisintä, ehkäisin on poistettava ennen MIFEGYNE®-valmisteen käyttöä.

Raskauden keskeytyminen voi tapahtua jo ennen prostaglandiinihoitoa (noin 3 % tapauksista). Tämä ei poista tarkastuskäynnin tarpeellisuutta, jotta täydellinen keskenmeno ja kohdun tyhjentyminen voidaan varmistaa.



- Menetelmään liittyvät riskit

- Epäonnistumiset

Hoito epäonnistuu 1,3 - 7,5 % tapauksista, joten epäonnistumisriski ei ole merkityksetön, minkä vuoksi tarkastuskäynti on välttämätön, jotta täydellisestä keskenmenosta voidaan varmistua.

- Verenvuoto

Potilaalle tulee kertoa pitkäaikaisesta ja mahdollisesti runsaasta emättimen verenvuodosta (jopa 12 päivää MIFEGYNE®-valmisteen nauttimisesta). Verenvuotoa esiintyy lähes aina, mutta se ei kuitenkaan takaa täydellistä keskenmenoa.

Potilaan ei tule matkustaa kauaksi hoitokeskuksen sijaintipaikasta ennen kuin raskauden täydellinen keskeytyminen on todettu. Hän saa tarkat ohjeet siitä, kenen puoleen hänen tulee kääntyä ja minne mennä ongelmatilanteissa, kuten emättimen erityisen runsaan verenvuodon takia.

Tarkastuskäynnin tulee tapahtua 10 - 14 päivän kuluttua MIFEGYNE®-lääkityksen jälkeen. Tällöin tarkistetaan asianmukaisin toimenpitein (kliininen tutkimus, ultraäänitutkimus, beeta-HCG-mittaus), onko raskaus keskeytynyt ja onko emättimen verenvuoto lakannut. Mikäli verenvuoto jatkuu (heikkonakin) tarkastuskäynnin jälkeen, sen loppuminen on varmistettava muutaman päivän kuluessa.

Jos raskauden epäillään edelleen jatkuvan, voidaan tarvita uusi ultraäänitutkimus sikiön elinkelpoisuuden arvioimiseksi.

Jatkuva emättimen verenvuoto tässä vaiheessa saattaa merkitä epätäydellistä keskenmenoa tai huomaamatta jäänyttä kohdun ulkopuolista raskautta, joihin potilaan täytyy saada asianmukainen hoito.

Jos raskauden on tarkastuskäynnillä tehdyssä tutkimuksessa todettu jatkuvan tarkastuskäynnin jälkeisessä diagnoosissa, potilaalle ehdotetaan toista keskeytysmenetelmää.

Erityistä huolta on pidettävä potilaista, jotka kärsivät veren hyytymishäiriöistä ja siihen liittyvästä alentuneesta hyytymisestä tai anemiasta, koska 0 - 1,4 % lääkehoidolla tehdyistä raskauden keskeytyksistä esiintyy runsasta verenvuotoa, jonka tyrehdyttämiseen tarvitaan kaavintaa. Lääkehoidon tai kirurgisen menetelmän käytöstä on päätettävä erikoislääkärin konsultoiden ottaen huomioon hyytymishäiriön laatu ja anemian vaikeusaste.

## 2- Kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kirurgista raskauden keskeytystä

Jotta hoito olisi kaikkein tehokkainta, tulee kirurgisesti suoritettun raskauden keskeytyksen tapahtua 36 - 48 tuntia MIFEGYNE®-valmisteen nauttimisesta.

- Menetelmään liittyvät riskit

- Verenvuoto

Potilaalle selvitetään MIFEGYNE-valmisteen nauttimisesta johtuva, mahdollisesti runsaankin emättimen verenvuodon riski. Hänelle selvitetään myös, että keskenmeno voi tapahtua jo ennen kirurgista toimenpidettä (todennäköisyys vähäinen). Hänelle selvitetään minne mennä varmistamaan raskauden keskeytyminen tai minne ottaa yhteyttä hätätilanteessa.

- Muut riskit

Kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvät riskit.

### 3- Kaikissa tilanteissa

MIFEGYNE®-valmisteen käyttö vaatii Rh-tekijän määrittämistä ja sen tuloksena mahdollisesti todetun Rh-allo-immuunireaktion ehkäisyä samoin kuin muita yleisesti tunnettuja raskauden keskeytykseen liittyviä toimenpiteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaaksi tulemistä todettiin jo sikiön poistumisen ja kuukautisten uudelleen alkamisen välisenä aikana.

Jotta vältetään mifepristonihoidon vaikutus alkavaan raskauteen, suositellaan yhdynnän välttämistä hoitoa seuraavan kuukautiskierron aikana. Luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö tulisi aloittaa mahdollisimman pian mifepristonilääkityksen jälkeen.

### Käyttöön liittyvät varoitoimet

#### 1- Kaikissa tilanteissa

Jos potilaan epäillään sairastavan akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa, suositellaan deksametasonilääkitystä. 1 mg deksametasonia toimii vastavaikuttajana 400 mg annokselle mifepristonialle.

Pitkäaikaisen kortikosteroidihoidon teho, mukaan lukien astmapotilaiden hengitysteiden kautta annettavien kortikosteroidien, voi alentua MIFEGYNE®-valmisteen nauttimista seuraavina 3 - 4 päivänä mifepristonin antiglukokortikoidisen vaikutuksen johdosta. Tässä tapauksessa hoitoa tulee muuttaa.

Hoidon tehon aleneminen voi teoreettisesti olla mahdollista ei-steroidisten tulehduslääkkeiden (NSAID), mukaan lukien aspiriini (asetyyliisalisyylihappo), antiprostaglandiinisten ominaisuuksien johdosta. On suositeltavaa käyttää muita kuin NSAID-analgeetteja.

#### 2- Varhaisessa kehitysvaiheessa olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys lääkehoidolla

Vakavia sydämen ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöitä on raportoitu sulprostoni-prostaglandiiniin analogin (poistettiin markkinoilta 1992) lihaksensisäisen käytön jälkeen. Yhtään vastaavaa tapausta ei ole raportoitu sen jälkeen kun PGE<sub>1</sub>-analogeja (gemeprostia tai misoprostolia) on käytetty. Näistä syistä ja varotoimenpiteenä lääkehoidolla tapahtuvaa keskeytystä ei suositella, mikäli potilas on yli 35-vuotias ja polttaa enemmän kuin 10 savuketta päivässä.

### Prostaglandiinihoitomenetelmä

Hoidon aikana ja kolme tuntia sen jälkeen potilasta tulee tarkkailla hoitokeskuksessa, joka on varustettu asianmukaisin tarkkailulaittein.

#### 3- MIFEGYNE®-prostaglandiini-hoitosarja, millä tahansa indikaatiolla

Prostaglandiineja koskevia tarpeellisia varotoimenpiteitä tulee noudattaa.

#### 4.5 Interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut interaktiot

Mahdollisia mifepristonin ja muiden lääkeaineiden välisiä interaktioita ei ole tutkittu.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Eläimillä (ks. kohtaa 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta), mifepristonin keskenmenon aiheuttava vaikutus estää kunnolla arvioimasta molekyylin epämuodostumia aiheuttavaa vaikutusta.

Kaneissa (mutta ei rotissa tai hiirissä) havaittiin yksittäisiä epämuodostumatapauksia käytettäessä annoksia, jotka eivät aiheuttaneet keskenmenoa, mutta tapauksia oli liian vähän, jotta niitä olisi voitu pitää merkitsevinä tai mifepristonista aiheutuneina.

Ihmisissä raportoidut muutamat epämuodostumatapaukset eivät riitä osoittamaan syy-yhteyttä pelkkään mifepristonin käyttöön tai sen käyttöön prostaglandiinien kanssa. Aineistoa siitä, aiheuttaako molekyyli ihmiselle epämuodostumia, on näin ollen liian niukasti.

Tästä seuraa, että:

- potilaalle on selvitettävä, että johtuen lääkehoidollisen raskauden keskeytysmenetelmän epäonnistumisriskistä sekä lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista tuntemattomista riskeistä sikiölle, tarkastuskäynti on pakollinen (ks. kohtaa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- mikäli hoitomenetelmän todetaan tarkistuskäynnillä epäonnistuneen (*elinkelpoinen raskaus käynnissä*) ja mikäli potilas suostuu, raskaus tulee keskeyttää toisella menetelmällä.
- mikäli potilas haluaa jatkaa raskautta, käytettävissä olevat tiedot ovat liian rajoitettuja, jotta systemaattinen raskauden keskeyttäminen olisi perusteltua. Raskauden kehittymistä tulee siinä tapauksessa huolellisesti tarkkailla ultraäänitutkimuksilla.

#### Imetys

Mifepristoni on rasvahakuinen ja -liukoinen yhdiste, joka voi erittyä äidinmaitoon. Tästä ei kuitenkaan ole olemassa kliinisiä tietoja. Tämän perusteella mifepristonin käyttöä imetyksen aikana tulisi välttää.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tavallisimmin raportoidut haittavaikutukset

- Virtsa- ja sukuelimet
  - Verenvuoto  
Runsasta verenvuotoa esiintyy noin 5 %:ssa tapauksista ja jopa 1,4 %:ssa tapauksista saattaa kaavinta olla tarpeellinen.
  - Kohdun supistuksia tai kouristuksia esiintyy hyvin tavallisesti (10 - 45 %) prostaglandiinihoidon jälkeisinä tunteina.
  - Tapauksissa, joissa raskaus on keskeytetty 4.-6. raskauskuukauden aikana tai kohtuun kuollut sikiö on poistettu synnyttämällä 7.-9. raskauskuukauden aikana, on joskus raportoitu kohdun repeämiä prostaglandiinihoidon jälkeen. Tapaukset ovat koskeneet erityisesti monisyntyttäjiä tai niitä, joilla on keisarinleikkausarpi.
- Mahasuolikanava
  - Heikkoja tai kohtalaisen voimakkaita kouristuksia.
  - Pahoinvointia, oksennusta.
- Prostaglandiiniin käytöstä johtuvia haittavaikutuksia: pahoinvointi, oksennus tai ripuli ja harvoin matala verenpaine (0,25 %)

### Muita haittavaikutuksia

- Yliherkkyys- ja ihoreaktiot
  - Yliherkkyys: ihottumat harvinaisia (0,2 %), yksittäisiä urtikariatapauksia.
  - Yksittäisiä erythrodermia-, kyhmyruusu- ja epidermaalaisia nekrolyysitapauksia on myös raportoitu.
- Muut elimet  
Harvoja tapauksia: päänsärkyä, pahanolon tunnetta, epämääräisiä oireita (kuumia aaltoja, huimausta, ja vilunväristyksiä on raportoitu) sekä kuumetta.

## 4.9 Yliannostus

Laajan kliinisen käytön jälkeen akuuttia myrkytystä ei ole raportoitu.

Merkkejä lisämunaisten vajaatoiminnasta saattaa esiintyä, jos lääkeainetta otetaan vahingossa sisäisesti suuria määriä. Akuutin myrkytyksen oireet voivat vaatia erityishoitoa, johon kuuluu myös deksametasonihoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

TOINEN SUKUPUOLIHORMONEISTA, JOKA VAIKUTTAA SUVUNJATKAMISTOIMINTAAN - ANTIPROGESTAGEENI (GO3 X B01: Virtsa- ja sukuelimet ja sukupuolihormonit).

Mifepristoni on synteettinen antiprogestageeninen steroidi, joka kilpailee progesteronin kanssa progesteronireseptoreista.

Suun kautta annettavat 3 - 10 mg/kg annokset estävät endogeenisen ja eksogeenisen progesteronin vaikutuksen eri eläinlajeissa (rotta, hiiri, kani ja apina). Tämä vaikutus näkyy jyrksijöissä raskauden keskeytymisenä.

Naisissa vähintään 1 mg/kg annoksina mifepristoni toimii progesteronin vastavaikuttajana kohdun limakalvolla ja kohtulihaksessa. Raskauden aikana se herkistää kohtulihaksen prostaglandiiniin aiheuttamille supistuksille. Se mahdollistaa ensimmäisen kolmen raskauskuukauden aikana kohdunkaulan pehmentämisen ja avaamisen. Vaikka kliinisten tutkimusten tulokset ovatkin osoittaneet, että mifepristoni helpottaa kohdunkaulan avaamista, ei ole näyttöä siitä, että se vähentäisi avaamistoimenpiteen aiheuttamien varhaisten tai myöhäisten komplikaatioiden esiintymistä.

Kun raskaus keskeytetään varhaisessa vaiheessa, prostaglandiiniinanalogsarjan yhdistäminen mifepristonihoidon lisää onnistumisastetta noin 95 %:iin tapauksista ja nopeuttaa sikiön poistumista.

Kliinisten tutkimusten tulokset vaihtelevat huomattavasti riippuen käytetystä prostaglandiiniinista ja käyttöajankohdasta.

Onnistumisaste on jopa 95,7 %, kun misoprostolia käytetään viimeistään 49. päivänä kuukautisten poisjäämisestä, ja käytettäessä gemeprosta emättimeen, aste nousee 98,7 %:iin käytettynä viimeistään 49. päivänä kuukautisten poisjäämisestä ja 94,8 %:iin käytettynä viimeistään 63. päivänä kuukautisten poisjäämisestä.

Epäonnistumisaste vaihtelee kliinisten tutkimusten mukaan riippuen käytetystä prostaglandiiniinista. Hoito epäonnistuu 1,3 - 7,5 %:ssa tapauksista, joissa annetaan hoitosarjana MIFEGYNE®-valmiste ja sen jälkeen prostaglandiiniinalogi. Tapauksista:

- 0 - 1,5 %:ssa raskaus jatkuu
- 1,3 - 4,6 %:ssa osittainen keskenmeno, sikiö ei poistunut kokonaan
- 0 - 1,4 %:ssa tehtiin kaavinta

Mifepristonin ja muiden prostaglandiiniinalogien yhdistelmiä ei ole tutkittu.

Lääketieteellisistä syistä suoritettavassa raskauden keskeytyksessä (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden jälkeen) 36 - 48 tuntia ennen ensimmäistä prostaglandiinihoitoa annettu 600 mg annos mifepristonin lyhentää keskenmenoon tarvittavaa aikaa ja pienentää myös sikiön poistumiseen tarvittavia prostaglandiiniannoksia.

Mifepristoni yksin käytettynä aiheuttaa sikiön poistumisen 72 tunnin aikana ensimmäisestä annoksesta noin 60 %:ssa tapauksista, kun sitä käytetään synnytyksen käynnistämiseen kohtuun kuolleen sikiön poistamiseksi. Tällöin prostaglandiineja tai oksitosiineja ei tarvita.

Mifepristoni sitoutuu glukokortikoidireseptoriin. Se ei sitoudu mineralokortikoidireseptoreihin; siksi akuutin lisämunaisten vajaatoiminnan riski mifepristonilääkityksen aikana on mitätön. Se ehkäisee eläimillä deksametasonin vaikutuksen annoksina 10 - 25 mg/kg. ACTH:n ja kortisolin pitoisuuden tasoittavan nousun vuoksi antiglukokortikoidinen vaikutus ihmiseen tulee 4,5 mg/kg annoksista lähtien.

Mifepristonilla on heikko antiandrogeninen vaikutus, joka ilmenee vain eläimissä hyvin suurten annosten pitkäaikaisessa käytössä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta nautitun 600 mg kerta-annoksen jälkeen mifepristoni imeytyy nopeasti. 1,98 mg/l huippupitoisuus saavutetaan 1,30 tunnin kuluttua (10 koehenkilön keskiarvo).

Annosvaste on ei-lineaarinen. Jakautumisvaiheen jälkeen poistuminen on aluksi hidasta, pitoisuus vähenee puoleen noin 12 - 72 tunnissa, ja sitten nopeammin antaen puoliintumisajaksi 18 tuntia. Radioaktiivisella reseptorimääritystekniikalla mitattu terminaalinen puoliintumisaika on korkeintaan 90 tuntia, mukaan lukien kaikki mifepristonin progesteronireseptoreihin sitoutumaan kykenevät hajoamistuotteet.

Alhaisten mifepristoniannosten käytön jälkeen (20 mg suun kautta tai laskimoon) absoluuttinen hyötyosuus on 69 %.

Veriplasmassa mifepristonista on 98 % sitoutunut plasman proteiineihin: albumiiniin ja pääasiallisesti happamaan alfa-1- glykoproteiiniin (AAG), johon sitoutuminen on saturoituvaa. Tämän spesifisen sitoutumistavan ansiosta mifepristonin jakautumistilavuus ja poistuminen plasmasta ovat käänteisessä suhteessa AAG:n pitoisuuteen plasmassa.

Maksassa tapahtuvan oksidatiivisen metabolian primääriset aineenvaihduntatiet ovat N-demetylaatio ja 17-propynylyketjun terminaalinen hydroksylaatio.

Mifepristoni erittyy pääasiassa ulosteisiin. Radioaktiivisesti merkityn 600 mg annoksen nauttimisen jälkeen 10 % kokonaisaktiivisuudesta poistui virtsan ja 90 % ulosteiden mukana.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotille ja apinoille tehdyissä enintään 6 kk kestäneissä toksikologisissa tutkimuksissa mifepristoni aiheutti vaikutuksia, jotka liittyvät sen antihormonaaliseen (antiprogestatiiviseen, antiglukokortikoidiseen ja antiandrogeniseen) aktiivisuuteen.

Lisäänymistoksisuustutkimuksissa mifepristoni esiintyi tehokkaana keskenmenon aiheuttavana aineena. Niistä rotista ja hiiristä, jotka sikiöaikana olivat altistuneet mifepristonille, ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kuitenkin kaneilla, jotka olivat sikiöaikana altistuneet lääkeaineelle, esiintyi vaikeita yksittäisiä epämuodostumatapauksia (kalloholvissa, aivoissa, selkäytimessä). Epämuodostumien määrä sikiöissä ei ollut tilastollisesti merkitsevä eikä vaikutuksen yhteyttä annokseen havaittu. Sikiöaikana mifepristonille altistuneiden eloonjääneiden apinoiden määrä oli liian pieni, jotta tuloksista olisi voitu tehdä lopullisia arvioita.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi, maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa.

### 6.2 Yhteensopimattomuus

Ei ole tiedossa.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

**6.4 Säilytys**

Ei erityisohjeita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

3 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC / alumiini).

**6.6 Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohteet**

Ei erityisohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIISI  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

14064

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10 01 2000

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

## **Appendix 7**

### **Product Labeling for Germany**

- **Appendix (Anlage) includes the Label which corresponds to the European SPC (Pages 114-127)**
- **Outer Package Information (Page 128)**
- **Patient Information (Pages 129-141)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**





*Germany*  
**BfArM**

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM - Seestraße 10 - D-13353 Berlin

Einschreiben

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
Frankreich

Hauptsitz und Postanschrift:

Seestraße 10  
D-13353 Berlin  
Telefon: (030) 45 48 - 30  
Telefax: (030) 45 48 - 32 07

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (030) 45 48 - 30

Berlin

19. Aug. 1999

Z18.01-7143-02

4548 4234

Zulassung des Fertigarzneimittels:  
Mifegyne 200 mg Tablette

Zulassungsnummer:  
46038.00.00

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Ihren Antrag haben wir Ihnen die Zulassung für das vorbezeichnete Arzneimittel, wie aus dem beiliegenden Zulassungsbescheid ersichtlich, erteilt.

Die für Sie zuständige Landesbehörde, Ministerium für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales, Postfach 10 24 53, 66024 Saarbrücken in der Bundesrepublik Deutschland ist von unserer Entscheidung unterrichtet worden.

Auf die Verpflichtung zur Anzeige oder Neuzulassung gemäß § 29 AMG weisen wir hin. Wir machen weiterhin darauf aufmerksam, daß der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 49 Abs. 6 AMG verpflichtet ist, zwei Jahre nach dem dort genannten Zeitpunkt einen Erfahrungsbericht für das o. g. Arzneimittel vorzulegen. Hinweise zur Erstellung dieses Erfahrungsberichtes sind in der Anlage beigefügt.

Für diese Amtshandlung werden nach der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln Kosten (Gebühren und Auslagen) erhoben. Die Höhe der Kosten werden wir nachträglich in einem gesonderten Bescheid mitteilen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

*J. Liborius*  
Liborius

Anlagen

Außenstellen

Genesimer Straße 38  
D-10785 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 52 10

Oudenarder Straße 16-20  
D-13347 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 41 33

Werner-Voll-Damm 62  
D-12101 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 53 09

Platz der Luftbrücke 1-3  
D-12101 Berlin

106

MIF 009133

**Hinweise zur Erstellung eines Erfahrungsberichtes nach § 49  
Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

Nach § 49 Abs. 6 AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, für ein Arzneimittel, das aufgrund der Rechtsverordnung nach § 49 Abs. 4 Nr. 1 AMG der automatischen Verschreibungspflicht unterliegt, der zuständigen Bundesoberbehörde - hier dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - einen Erfahrungsbericht vorzulegen.

Entsprechend der geltenden Fassung dieser Vorschrift nach dem Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717) ist dieser Erfahrungsbericht nach Ablauf von zwei Jahren nach Erteilung der Zulassung für das betreffende Arzneimittel einzureichen.

Bei einer Verlängerung der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 Abs. 5 AMG durch erneute Bestimmung der entsprechenden Position in der Rechtsverordnung nach § 49 Abs. 4 Nr. 1 AMG ist der Erfahrungsbericht für das betreffende Arzneimittel (bei wiederholter Vorlage entsprechend aktualisiert) zwei Jahre nach dieser erneuten Bestimmung einzureichen.

Sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 AMG unterliegen, in mehreren Darreichungsformen und/oder Stärken eines Arzneimittels enthalten, so ist für jede dieser Darreichungsformen und/oder Stärken ein gesonderter Erfahrungsbericht vorzulegen.

Wir bitten, jeden Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG aus verwaltungstechnischen Gründen in zweifacher Ausfertigung einzureichen.

Der Erfahrungsbericht soll eine erneute Nutzen/Risiko-Abschätzung für das jeweilige Arzneimittel ermöglichen, und zwar zum einen aufgrund der nach der Zulassung des Arzneimittels in der praktischen Anwendung gewonnenen Erkenntnisse und zum anderen aufgrund der in weiteren präklinischen und klinischen Studien gewonnenen Daten.

Der Erfahrungsbericht ist - unter Berücksichtigung von § 49 Abs. 6 Satz 2 (bei Tierarzneimitteln ggf. außerdem Satz 3 und 4) AMG - in folgende Abschnitte zu gliedern:

1. Zulassungsstatus
  - 1.1 Aktueller Stand der Zulassung unter Berücksichtigung aller Änderungen seit Erteilung der Zulassung
  - 1.2 Auflagen und Aufлагenerfüllung
  - 1.3 Aktueller Stand der Gebrauchsinformationen (Packungsbeilage, Fachinformation)
2. Angaben über bestehende Zulassungen in weiteren Staaten mit Angabe der dortigen Zulassungsbedingungen
3. Abgabemengen des Arzneimittels im Geltungsbereich des AMG
4. Abgabemengen des Arzneimittels in weiteren Staaten
5. Auflistung durchgeführter Studien
  - 5.1 Präklinische Studien
  - 5.2 Klinische Studien
  - 5.3 Sogenannte Beobachtungsstudien
6. Übersicht über Art und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen des Arzneimittels
  - 6.1 - aus klinischen Studien
  - 6.2 - aus Beobachtungsstudien
  - 6.3 - aus Spontanerfassung
7. Zusammenfassende Bewertung der Erkenntnisse mit Schlußfolgerung

Zu 1.

Hier ist mitzuteilen, zu welchem Zeitpunkt nach Erteilung der Zulassung des Arzneimittels sich Änderungen in den Angaben nach §§ 22 bis 24 AMG ergeben haben. Wir bitten, dies in Form einer zusammenfassenden Übersicht über alle bisher eingereichten Änderungsanzeigen gemäß § 29 AMG nach Datum und Inhalt zu dokumentieren.

Außerdem ist ggf. bitte über die mit der Zulassung angeordneten Auflagen und deren Erfüllung zu berichten.

Der zum Berichtszeitpunkt aktuelle Stand der Packungsbeilage (§ 11 AMG) sowie der Fachinformation (§ 11a AMG) ist anzugeben. Jedem Erfahrungsbericht ist bitte je ein Muster der gültigen Packungsbeilage und Fachinformation beizufügen.

Zu 2.

Hier ist mitzuteilen, in welchen weiteren Staaten sich das Arzneimittel im Verkehr befindet. Der Zeitpunkt der jeweiligen Zulassung ist anzugeben. Falls in anderen Staaten eine Rücknahme oder Versagung der Zulassung erfolgte, ist der entsprechende Tatbestand mit Angabe des jeweiligen Staates und der Gründe mitzuteilen, die dazu führten.

Der aktuelle Stand der jeweiligen Zulassungsbedingungen in den weiteren Staaten ist darzulegen. Hierbei interessiert insbesondere, für welche Anwendungsgebiete mit welchen Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen das Arzneimittel sich dort im Verkehr befindet und ob es dort der Verschreibungspflicht unterliegt.

Zu 3.

Die Abgabemengen sind in Anzahl der je Halbjahr abgegebenen Packungen, aufgeschlüsselt nach Packungsgrößen, anzugeben. Die Musterpackungen sind dabei zu berücksichtigen.

Ist das Arzneimittel auch exportiert worden, bitten wir, die Exportmengen, nach Staaten aufgeschlüsselt, gesondert auszuweisen.

Unter Zugrundelegung einer mittleren Dosierung und Anwendungsdauer bitten wir um eine Schätzangabe, wie viele Patienten mit dem Arzneimittel behandelt worden sind.

Zu 4.

Hier werden Angaben in Analogie zu 3. erbeten.

Zu 5.

Die Auflistung der Studien, die in Ergänzung zu den in der Dokumentation zum Zulassungsantrag enthaltenen Studien durchgeführt wurden, soll - bezogen auf das jeweilige Anwendungsgebiet - strukturiert werden nach Design, Stichprobenumfang, Behandlungsdauer, Zielparametern etc. und ergänzt werden durch Anlagen, die Studienplan und Abschlußbericht, gegebenenfalls in Form einer Publikation, enthalten. Sollten Studien publiziert worden sein, die nicht im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt wurden, so sind diese gesondert aufzuführen; eine Kopie der Publikation ist als Anlage beizufügen. Bei der Auflistung der Studien sollte Vollständigkeit angestrebt werden.

Zu 6.

Hier ist die "Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes über die Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 5 des Arzneimittelgesetzes" vom 25. Juli 1991 (BAnz. S. 5389) zu beachten.

Gegliedert nach 6.1, 6.2 und 6.3, ist in einer Übersicht die Anzahl der beobachteten Fälle unerwünschter Wirkungen, aufgeteilt nach Studien für die Fälle 6.1 und 6.2 und aufgeschlüsselt nach Art der unerwünschten Wirkungen, mitzuteilen.

Dabei ist kenntlich zu machen, welche unerwünschten Wirkungen bereits dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mitgeteilt wurden, damit eine doppelte Erfassung solcher Fälle vermieden werden kann.

Für den Fall, daß unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien oder Beobachtungsstudien auftreten, sind Schätzungen zur Häufigkeit des Auftretens vorzunehmen.

Sollte für das Arzneimittel in anderen Staaten eine Zulassung bestehen oder sollte das Arzneimittel in andere Staaten exportiert werden bzw. worden sein, wird um Angaben entsprechend 6.1, 6.2 und 6.3 gebeten. Die Darstellung ist nach Staaten aufzugliedern und nach obigen Ausführungen zu strukturieren.

Zu 7.

In der zusammenfassenden Bewertung soll in Form einer gutachterlichen Äußerung dargestellt werden, inwieweit sich die Beurteilung des Arzneimittels gegenüber dem Stand zum Zeitpunkt der Zulassung geändert hat.

Hier ist insbesondere zu diskutieren, ob und inwieweit sich das bei Erteilung der Zulassung bestehende Nutzen/Risiko-Verhältnis durch neu aufgetretene unerwünschte Wirkungen verändert hat.

Falls die unter 6. aufgeführten unerwünschten Wirkungen bislang nicht in den zu dem Arzneimittel gehörenden Gebrauchsinformationen (Packungsbeilage und Fachinformation) Erwähnung fanden, ist dies zu begründen.

Hauptsitz und Postanschrift:

Seestraße 10  
D-13353 Berlin  
Telefon: (030) 45 48 - 30  
Telefax: (030) 45 48 - 32 07

AB\*

ZULASSUNGSBESCHEID

AZ

für ein Fertigarzneimittel zur Anwendung am Menschen

AP

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der Angaben des Antragstellers wird gemäß § 25 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445) folgende Zulassung erteilt:

AC

Zulassungsnummer:

46038.00.00

AD

Bezeichnung des Arzneimittels:

Mifegyne 200 mg Tablette

AE

Darreichungsform:

Tablette

AF

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

AI

Antragsteller:

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
Frankreich

AA

\*) Der EDV-Schlüssel ist nicht Bestandteil der Zulassung



Außenstellen

Genthiner Straße 38  
D-10785 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 52 10Oudenarder Straße 16-20  
D-13347 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 41 77Werner-Voll-Damm 62  
D-12101 Berlin  
Telefax: (030) 45 48 - 32 07Platz der Luftbrücke 1-3  
D-12101 Berlin

111

AJ

AK

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

AL

arzneilich wirksamer Bestandteil:

Mifepriston 200 mg

AS

sonstige Bestandteile:

Hochdisperses Siliciumdioxid 3 mg

Maisstärke 102 mg

Povidon (K = 30) 12 mg

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) 3 mg

Mikrokristalline Cellulose 30 mg

AV

Verkaufsabgrenzung:

Verschreibungspflichtig

AN

Zum Zulassungsbescheid gehören folgende Anlagen:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Wortlaut der für das Behältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben
- Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben
- Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Hinweis

Die Zuordnung der Packungsgrößen zu den in der Anlage zur Zuzahlungsverordnung vom 09.09.1993 (BGBl. I S. 1557) aufgeführten Maßzahlen ist vom pharmazeutischen Unternehmer vorzunehmen. Sie wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht geprüft und ist nicht Bestandteil des Zulassungsbescheides.

AO

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, 13353 Berlin, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

13353 Berlin, den 18. Aug. 1999

Im Auftrag



Dr. Mohrbutter  
Dir. u. Prof.



APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL



BA           Anlage  
zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 46038.00.00

---

BB           Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1.       Bezeichnung des Arzneimittels

Mifegyne 200 mg Tablette

BD 2.       Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 200 mg Mifepriston

BE 3.       Darreichungsform

Tablette

hellgelb, zylindrisch, bikonvex, mit einseitiger  
Prägung "167 B".

BG 4.       Klinische Angaben

Zur Schwangerschaftsunterbrechung dürfen Mifegyne und ein Prostaglandin ausschließlich in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden.\*

Daher dürfen diese Arzneimittel ausschließlich von Ärzten verordnet werden in einem staatlichen oder privaten Krankenhaus oder Zentrum/einer Praxis (mit offizieller Ermächtigung zur Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen). Diese Arzneimittel werden im Beisein von Ärzten oder von diesen ermächtigten medizinischen Fachpersonal angewandt.

Wenn es durch bestehende Gesetze und Verordnungen gefordert ist, bestätigt die Patientin mit der Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung, daß sie über die Methode und ihre Risiken ausführlich informiert wurde.

Zum Zeitpunkt des ersten Arztbesuches sollte berücksichtigt werden, daß in einigen Ländern eine Bedenkzeit vor der Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs gefordert wird.

\* in der Bundesrepublik Deutschland insbesondere nach § 47a Arzneimittelgesetz, den Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes, des Strafgesetzbuches (§§ 218 ff. StGB) und entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

BH 4.1 Anwendungsgebiete

1. Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft
  - bis zum 49. Tag der Amenorrhoe in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin.
2. Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch während des ersten Trimenons
3. Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinanaloga bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch (*jenseits des ersten Trimenons*)
4. Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Fetus bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht angewendet werden können.

BN 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

1. Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten zu je 200 mg) werden als orale Einmaldosis eingenommen, anschließend wird nach 36 bis 48 Stunden ein Prostaglandinanaloga, z. B. Misoprostol 400 µg per os oder Gemeprost 1 mg vaginal, verabreicht.

2. Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch

200 mg Mifepriston (d.h. 1 Tablette)  
Nach 36 bis 48 Stunden (jedoch nicht später als 48 Stunden) erfolgt die instrumentelle Unterbrechung der Schwangerschaft.
3. Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinanaloga bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten zu je 200 mg) werden als orale Einzeldosis 36 bis 48 Stunden vor der geplanten Prostaglandin-Applikation eingenommen.  
Letztere wird so oft wie erforderlich wiederholt.
4. Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Fetus

Je 600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten zu je 200 mg) als orale Einzeldosis an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Falls die Wehen nicht innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Mifepriston-Verabreichung auftreten, wird die Geburt mit den herkömmlichen Methoden eingeleitet.

BI 4.3 Gegenanzeigen

Mifegyne darf in folgenden Situationen NIEMALS verordnet werden:

Bei allen Indikationen:

- chronische Nebenniereninsuffizienz
- bekannte Allergie gegenüber Mifepriston oder einem anderen Bestandteil des Arzneimittels
- schweres und unzureichend behandeltes Asthma bronchiale

Bei der Indikation "Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft":

- intakte Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- Schwangerschaftsdauer ab dem 50. Tag seit Amenorrhoe
- Verdacht auf eine extrauterine Schwangerschaft
- Vorliegen einer Kontraindikation für das gewählte Prostaglandinanalogen

Bei der Indikation "Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellem Schwangerschaftsabbruch":

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- Schwangerschaft ab dem 84. Tag seit Amenorrhoe (entsprechend den rechtlichen Bestimmungen)
- Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft

Bei der Indikation "Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch" (jenseits des ersten Trimenons):

- Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandinanalogen

Bei der Indikation "Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Fetus":

Falls eine Kombination mit Prostaglandinanaloga erforderlich ist, sind die für das jeweilige Prostaglandinanalogen geltenden Kontraindikationen zu beachten.

BK 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wegen fehlender spezieller Studien sollte Mifegyne nicht bei Patientinnen angewendet werden mit:

- Nierenversagen
- Leberversagen
- Unterernährung

1. Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft

Bei dieser Methode muß die Frau eine aktive Rolle übernehmen und sollte daher über die Erfordernisse im Zusammenhang mit dieser Methode informiert werden:

- Nach der Einnahme von Mifegyne müssen bei einem zweiten Arztbesuch Prostaglandinanaloga verabreicht werden.
- Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von Mifegyne ist eine Kontrollvisite (d.h. ein dritter Arztbesuch) erforderlich, um zu überprüfen, ob eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.
- Es besteht die Möglichkeit, daß die Methode nicht zum gewünschten Ergebnis führt, und der Schwangerschaftsabbruch dann mit einer anderen Methode erfolgen muß.

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

Die Ausstoßung kann unter Umständen bereits vor der Prostaglandin-Applikation stattfinden (in ca. 3 % der Fälle). In diesem Falle ist dennoch eine Kontrollvisite erforderlich, um sicherzustellen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat und die Gebärmutterhöhle leer ist.

- Mit der Methode verbundene Risiken

- Mißerfolge

Aufgrund des nicht unerheblichen Risikos von Mißerfolgen in 1,3-7,5 % der Fälle ist eine Kontrollvisite zwingend erforderlich, um sicherzustellen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.

- Blutungen

Die Patientin muß darüber informiert werden, daß es bis zu 12 Tage nach Einnahme von Mifegyne zu länger anhaltenden, zum Teil starken vaginalen Blutungen kommen kann. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und stellen auf keinen Fall einen Nachweis einer vollständigen Ausstoßung dar.

Die Patientin muß darauf hingewiesen werden, sich nicht allzu weit vom Behandlungszentrum zu entfernen, so lange keine komplette Ausstoßung stattgefunden hat. Sie erhält genaue Anweisungen, an wen sie sich wenden und wohin sie sich begeben muß, falls Probleme auftreten, insbesondere im Falle schwerer vaginaler Blutungen.

Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Verabreichung von Mifegyne muß zwingend eine Nachsorgeuntersuchung stattfinden, um mittels geeigneter Verfahren (klinische Untersuchung, Ultraschalluntersuchung, Beta-hCG-Bestimmung) zu bestätigen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat und die vaginale Blutung zum Stillstand gekommen ist. Bei anhaltendem (auch leichtem) Bluten muß sichergestellt werden, daß diese Blutung innerhalb weniger Tage nach der Kontrollvisite zurückgeht.

Falls der Verdacht besteht, daß die Schwangerschaft weiterbesteht, kann eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich werden, um zu überprüfen, ob die Schwangerschaft noch intakt ist.

Das Andauern von vaginalen Blutungen zu diesem Zeitpunkt kann ein Hinweis auf einen inkompletten Abort oder eine bislang unbemerkte extrauterine Schwangerschaft sein. In diesem Falle ist eine geeignete Therapie in Betracht zu ziehen.

Falls bei der Kontrollvisite eine weiterbestehende Schwangerschaft diagnostiziert wird, wird der Frau eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruchs angeboten.

Da beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in 0 bis 1,4 % der Fälle starke Blutungen auftreten, die eine Ausschabung zur Blutstillung erforderlich machen, ist bei Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen (Störung der Blutstillung, verminderte Gerinnbarkeit des Blutes) oder Anämie besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung, ob ein Schwangerschaftsabbruch medikamentös oder instrumentell erfolgen sollte, ist von entsprechenden Fachärzten unter Berücksichtigung des Typs der hämorrhagischen Diathese sowie des Ausmaßes der Anämie zu treffen.

2. Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch

Um die volle therapeutische Wirksamkeit zu erzielen, ist es zwingend erforderlich, den instrumentellen Schwangerschaftsabbruch spätestens 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung von Mifegyne durchzuführen.

• Mit der Methode verbundene Risiken

- Blutung

Die Patientin muß informiert werden, daß nach Mifepriston-Einnahme ein Risiko von teilweise starken Blutungen besteht. Darüber hinaus sollte sie darüber informiert werden, daß es in seltenen Fällen bereits vor dem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch zur Ausstoßung kommen kann. Ihr soll mitgeteilt werden, wohin sie sich begeben muß, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen, oder bei Auftreten anderer Notfälle.

- Weitere Risiken

Diese entsprechen den Risiken des instrumentellen Eingriffs.

### 3. In allen Fällen

Bei Verwendung von Mifegyne ist eine Bestimmung des Rhesusfaktors zur Vermeidung einer Rhesus-Inkompatibilität erforderlich. Darüber hinaus sind sämtliche allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, die üblicherweise bei einem Schwangerschaftsabbruch angewandt werden.

Im Verlaufe klinischer Studien traten zwischen fetaler Ausstoßung und Wiedereintreten der Menses Schwangerschaften auf.

Um eine mögliche Exposition einer entstehenden Schwangerschaft mit Mifepriston zu vermeiden, ist es erforderlich, daß während des nächsten Menstruationszyklus eine Konzeption verhindert wird. Daher empfiehlt es sich, so früh wie möglich nach der Verabreichung von Mifepriston mit einer zuverlässigen kontrazeptiven Maßnahme zu beginnen.

#### Vorsichtsmaßnahmen

##### 1. In allen Fällen

Bei Verdacht auf eine akute Nebenniereninsuffizienz empfiehlt sich die Verabreichung von Dexamethason. 1 mg Dexamethason antagonisiert eine Mifepriston-dosis von 400 mg.

Aufgrund der Antiglukokortikoid-Wirkung von Mifepriston kann in den ersten drei bis vier Tagen nach Einnahme von Mifegyne die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie, auch bei inhalativer Kortikoid-Applikation, verringert sein. In diesem Falle ist eine Dosisanpassung der Kortikosteroide erforderlich.

Theoretisch können nicht-steroidale antientzündliche Arzneistoffe (NSAID), einschließlich Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin), aufgrund ihrer Anti-prostaglandin-Eigenschaften die Wirkung der Methode abschwächen. Als Analgetika sollten daher vorzugsweise Nicht-NSAIDs eingesetzt werden.

##### 2. Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft

In seltenen Fällen traten nach intramuskulärer Verabreichung des Prostaglandins Sulproston ernste kardiovaskuläre Komplikationen auf (Rücknahme im Jahr 1992). Seit der Verwendung von PGE<sub>1</sub>-Derivaten (Gemeprost oder Misoprostol) wurden keine derartigen Zwischenfälle mehr gemeldet. Aus diesem Grund und als besondere Vorsichtsmaßnahme sollten daher bei Frauen über 35 Jahren, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, keine medikamentösen Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt werden.

### Hinweis zur Prostaglandin-Verabreichung

Während sowie bis drei Stunden nach der Prostaglandin-Einnahme müssen die Patientinnen in dem Behandlungszentrum beobachtet werden, das über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

3. Bei sequentieller Anwendung von Mifegyne und Prostaglandinen, unabhängig von der Indikation

In diesem Falle sind die Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, die für die eingesetzten Prostaglandine gelten.

- BM 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bislang keine Studien durchgeführt, die mögliche Wechselwirkungen zwischen Mifepriston und anderen Wirkstoffen untersucht haben.

- BL 4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit") ist es aufgrund des abortiven Effekts von Mifepriston nicht möglich, zuverlässig zu beurteilen, ob der Wirkstoff teratogene Wirkungen hat. Bei Applikation subabortiver Dosen konnten am Kaninchen Einzelfälle von Mißbildungen beobachtet werden, die allerdings aufgrund der geringen Anzahl nicht signifikant waren und daher nicht auf die Applikation von Mifepriston zurückgeführt werden können. Bei Ratten und Mäusen traten keine Mißbildungen auf.

Die wenigen beim Menschen registrierten Fälle von Malformationen lassen es nicht zu, einen kausalen Zusammenhang mit Mifepriston als Monotherapie oder in Kombination mit Prostaglandinen herzustellen. Das Datenmaterial ist somit zu gering, um festzustellen, ob der Wirkstoff beim Menschen teratogen wirkt.

Fazit:

- Die Patientinnen müssen informiert werden, daß angesichts des Risikos eines Mißerfolgs des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des unbekanntes Risikos für den Fetus eine Kontrollvisite zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").



- Falls bei der Kontrollvisite ein Mißerfolg der Methode festgestellt wird (*fortschreitende Schwangerschaft*), sollte der Patientin, sofern sie nach wie vor einen Schwangerschaftsabbruch wünscht, eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruchs angeboten werden.
- Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist zu bedenken, daß das existierende Datenmaterial zu begrenzt ist, um die systematische Beendigung einer exponierten Schwangerschaft zu rechtfertigen. In diesem Falle ist ein engmaschiges Monitoring mittels Ultraschall-Untersuchungen erforderlich.

### Stillzeit

Mifepriston ist eine lipophile Verbindung und kann theoretisch in die Muttermilch übertreten. Entsprechende Daten liegen jedoch nicht vor. Daher sollte die Anwendung von Mifepriston in der Stillzeit vermieden werden.

BQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

BJ 4.8 Nebenwirkungen

### Am häufigsten beobachtete Nebenwirkungen

- Urogenital

- Blutungen

In zirka 5 % der Fälle treten starke Blutungen auf, die in bis zu 1,4 % der Fälle eine Ausschabung zur Blutstillung erforderlich machen.

- Sehr häufig treten in den Stunden nach Prostaglandinanaloga-Anwendung Uterus-Kontraktionen oder Krämpfe auf (in 10 bis 45 % der Fälle).

- In seltenen Fällen wurden Uterusrupturen registriert, die nach Verabreichung von Prostaglandinanaloga zur Induktion eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimenon oder zur Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Feten im dritten Trimenon auftraten.  
Betroffen waren hierbei insbesondere Multipara (Mehrgebärende) sowie Frauen mit einer Kaiserschnittnarbe.

- Gastrointestinal

- leichte oder mäßige Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen

- Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Prostaglandinen:

Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle, sowie in seltenen Fällen Hypotonie (0,25 % der Fälle).

Weitere Nebenwirkungen

- Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen

- Überempfindlichkeit: selten Hautausschläge (0,2 %); Einzelfälle von Urtikaria.
- Einzelfälle von Erythroderma, Erythema nodosum sowie epidermaler Nekrolyse.

- Sonstige

In seltenen Fällen treten Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Benommenheit, Schüttelfrost) und Fieber auf.

BO 4.9

Überdosierung

Im Rahmen der breiten klinischen Anwendung wurde bislang über keine Fälle von Intoxikation berichtet.

Im Falle einer versehentlichen übermäßigen Mifepriston-Einnahme können Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz auftreten. Bei Anzeichen für eine akute Mifepriston-Intoxikation sind daher entsprechende Therapiemaßnahmen zu ergreifen, die die Verabreichung von Dexamethason einschließen.

BF 5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ANDERE SEXUALHORMONE UND MODULATOREN DER REPRODUKTIONSFUNKTION/ANTIGESTAGEN (G03 X B 01: Urogenitales System und Geschlechtshormone).

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit Anti-gestagen-Wirkung, die auf einer kompetitiven Bindung von Progesteron an die Progesteron-Rezeptoren beruht.

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

Bei Frauen antagonisiert Mifepriston in Dosen  $\geq 1$  mg/kg KG die endometrialen und myometrialen Wirkungen des Progesterons. Während der Schwangerschaft steigert Mifepriston die Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber der kontraktionsauslösenden Wirkung der Prostaglandine. Im ersten Trimenon 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 des Erweiterungsvorgangs führen.

Bei der Unterbrechung einer Frühschwangerschaft steigert die Kombination von Mifepriston mit einem Prostaglandin, das im Rahmen eines sequentiellen Therapieschemas nach der Applikation von Mifepriston angewendet wird (Sequenzschema), die Erfolgsrate auf 95 % und beschleunigt die Ausstoßung der Leibesfrucht.

Die Daten aus klinischen Studien sind abhängig vom verwendeten Prostaglandin und dem Zeitpunkt der Applikation leicht abweichend.

Wenn Misoprostol bis zum 49. Tag der Amenorrhoe oral verabreicht wird, beträgt die Erfolgsrate 95,7 %, bei vaginaler Applikation von Gemeprost bis zum 49. Tag beträgt sie 98,7 %, bei Applikation bis zum 63. Tag 94,8 %.

Je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins werden unterschiedliche Mißerfolgsraten erzielt. Sequentialmethoden, bei denen zunächst Mifegyne und anschließend ein Prostaglandin verabreicht werden, weisen Mißerfolgsraten von 1,3 bis 7,5 % auf, darunter:

- bei 0 bis 1,5 % eine weiterbestehende Schwangerschaft
- bei 1,3 bis 4,6 % ein partieller Abort mit inkompletter Ausstoßung
- bei 0 bis 1,4 % Indikation für eine Ausschabung zur Blutstillung

Kombinationen von Mifepriston mit anderen Prostaglandinanaloga wurden bislang nicht untersucht.

Bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen nach Ablauf des ersten Trimenons führt eine 600 mg-Dosis Mifepriston bei Verabreichung von 36 bis 48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Applikation zu einer Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Induktion und Abort; gleichzeitig verringert sich die erforderliche Prostaglandin-Dosierung.

Bei Verwendung von Mifepriston für die Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Feten führt Mifepriston als Monotherapie 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 erforderlich.

Mifepriston bindet an die Glukokortikoid-Rezeptoren, nicht jedoch an die Mineralokortikoid-Rezeptoren; aus diesem Grunde ist das Risiko einer akuten Nebenniereninsuffizienz während der Mifepriston-Einnahme vernachlässigbar. Bei Tieren hemmt Mifepriston in Dosen von 10 bis 25 mg/kg KG die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen kommt es zu einer Antiglukokortikoid-Wirkung von Mifepriston ab Dosen von  $\geq 4,5$  mg/kg KG durch einen kompensatorischen Anstieg des ACTH- und Kortisol-Spiegels.

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

## B2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg wird Mifepriston rasch resorbiert. Die Spitzenkonzentration von 1,98 mg/l wird nach 1,30 Stunden erreicht (durchschnittlicher Meßwert von 10 Probanden).

Es gibt keine Dosislinearität. Nach der Distributionsphase ist die Elimination zu Beginn langsam, die Halbwertszeit liegt zwischen 12 und 72 Stunden. Danach erfolgt die Elimination beschleunigt, die Halbwertszeit liegt dann bei 18 Stunden. Mit Hilfe der Radio-rezeptorassay-Technik konnte die terminale Halbwertszeit, einschließlich aller Metaboliten von Mifepriston, die an den Progesteron-Rezeptor binden können, mit 90 Stunden gemessen werden.

Nach Applikation von niedrigen Dosierungen von Mifepriston (20 mg oral oder intravenös) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 69 %.

Die Plasmaproteinbindung von Mifepriston an Albumin und vor allem Alpha-1-saures Glykoprotein (AAG) liegt bei 98 %. Bei der Bindung an AAG handelt es sich um eine sättigbare Bindung. Aufgrund dieses speziellen Bindungsverhaltens ist das Plasmaverteilungsvolumen und die Plasmaclearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration von AAG.

Die N-Demethylierung und terminale Hydroxylierung der 17-Propynyl-Kette sind die primären Abbauege im oxidativen Lebermetabolismus.

Mifepriston wird überwiegend in den Faeces ausgeschieden. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis von 600 mg werden 10 % der Gesamt-Radioaktivität im Urin und 90 % im Stuhl eliminiert.

### B3 5.3

#### Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen, die über eine Dauer von 6 Monaten durchgeführt wurden, hatte Mifepriston Wirkungen, die aufgrund seiner anti-hormonellen (antiprogesteronen, antimineralokortikoiden und antiandrogenen) Aktivität zu erwarten waren.

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

- BR 6. Pharmazeutische Angaben
- B7 6.1 Hilfsstoffe  
Hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Povidon,  
Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose
- BS 6.2 Inkompatibilitäten  
Nicht zutreffend
- BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit  
3 Jahre
- BX 6.4 Besondere Lagerungshinweise  
Keine
- BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses  
Blisterpackung (PVC/Aluminium) zu je 3 Tabletten
- B4 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung  
Nicht zutreffend
- BZ 7. Pharmazeutischer Unternehmer  
EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
Frankreich
- B5 8. Zulassungsnummer:  
46038.00.00
- B6 9. Datum der Zulassung
10. Stand der Information  
...

WA Anlage  
zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 46038.00.00

---

WB Wortlaut der für das Behältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben

WC a) Wortlaut der für das Behältnis (Blister) vorgesehenen Angaben:

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris

Mifegyne 200 mg Tablette

Ch.-B.

Verwendbar bis:

WD b) Wortlaut der für die äußere Umhüllung (Faltschachtel) vorgesehenen Angaben:

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris

Mifegyne 200 mg Tablette  
Wirkstoff: Mifepriston

Tabletten

Zum Einnehmen

Packung mit 3 Tabletten

Zul.-Nr.

Ch.-B.

Verwendbar bis:

Verschreibungspflichtig

1 Tablette enthält: 200 mg Mifepriston

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Packungsbeilage beachten!

PA           Anlage  
zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 46038.00.00

---

PB           Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen  
Angaben

Liebe Patientin!

Bitte lesen Sie diese Gebrauchsinformation aufmerksam,  
weil sie wichtige Informationen darüber enthält, was  
Sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels beachten  
sollen. Wenden Sie sich bitte bei Fragen an Ihren Arzt  
oder Apotheker.

PC                           Gebrauchsinformation

PE           Bezeichnung des Arzneimittels

Mifegyne 200 mg Tablette

PF           Wirkstoff: Mifepriston

PJ           Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

PG           Arzneilich wirksamer Bestandteil:

200 mg Mifepriston

PH           Sonstige Bestandteile:

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat,  
Maisstärke, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid

P4           Darreichungsform und Inhalt

Packung mit 3 Tabletten

PI           Stoff- oder Indikationsgruppe und Wirkungsweise

Sexualhormon - Antigestagen - Modulator der  
Reproduktionsfunktion



Der in Mifegyne enthaltene Wirkstoff hemmt die Wirkung von Progesteron, das unter anderem zur Erhaltung einer Schwangerschaft notwendig ist. Daher kann durch eine Einnahme von Mifegyne eine Schwangerschaft abgebrochen werden. Zudem kommt es durch Mifegyne zu einer Erweichung und Erweiterung des Gebärmutterhalses (Cervix uteri).

PD

Pharmazeutischer Unternehmer

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
Frankreich

P5

Zur Schwangerschaftsunterbrechung dürfen Mifegyne und ein Prostaglandin (sowie sich anschließende Maßnahmen) ausschließlich in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden.\*

Daher dürfen diese Arzneimittel ausschließlich von Ärzten verordnet werden an einem staatlichen oder privaten Krankenhaus oder Zentrum/einer Praxis (mit offizieller Ermächtigung zur Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen). Diese Arzneimittel werden im Beisein von Ärzten oder von diesen ermächtigten medizinischen Fachpersonal angewandt.

Durch die Unterschrift auf der schriftlichen Einverständniserklärung bestätigen Sie, daß Sie über die Methode und ihre Risiken ausführlich informiert wurden.

Zum Zeitpunkt des ersten Arztbesuches sollten Sie berücksichtigen, daß in Deutschland eine 3tägige Bedenkzeit vor der Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs gefordert wird.

\* in der Bundesrepublik Deutschland insbesondere nach § 47a Arzneimittelgesetz, den Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes, des Strafgesetzbuches (§§ 218 ff. StGB) und entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

PK

### Anwendungsgebiete

1. Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft
  - bis zum 49. Tag nach dem Beginn Ihrer letzten Monatsblutung
  - in nachfolgender (sequentieller) Anwendung mit einem Prostaglandin (Arzneimittel, das die Kontraktion der Gebärmutter steigert). Das Prostaglandin wird 36 bis 48 Stunden nach der Einnahme von Mifegyne verabreicht.
2. Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch während der ersten drei Monate der Schwangerschaft.
3. Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinanaloga bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch (nach den ersten drei Monaten der Schwangerschaft).
4. Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung der Frucht bei intrauterinen (in der Gebärmutter erfolgten) Fruchttod.

Mifegyne ist angezeigt, wenn Prostaglandine oder Oxytocin (Arzneimittel, die die Kontraktionen der Gebärmutter steigern) nicht angewendet werden können.

PL

### Gegenanzeigen

*Wann darf Mifegyne nicht eingenommen werden?*

Mifegyne darf nicht eingenommen werden bei:

- chronischer Niereninsuffizienz
- bekannter Allergie gegenüber Mifepriston oder einem der sonstigen Bestandteile
- schweres und unzureichend behandeltes Asthma bronchiale.

Wenn Mifegyne zur medikamentösen Beendigung einer intakten intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, darf es nicht eingenommen werden:

- bei einer Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde

131

- wenn der Beginn Ihrer letzten Monatsblutung 50 Tage oder länger zurückliegt
- bei einem Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft (das befruchtete Ei hat sich z. B. in einem Eileiter und nicht in der Gebärmutter eingenistet)
- beim Vorliegen einer Gegenanzeige (Kontraindikation) für das gewählte Prostaglandinanalogen.

Wenn Mifegyne zur Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem instrumentellem Schwangerschaftsabbruch angewendet werden soll, darf es nicht eingenommen werden:

- bei einer Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- wenn der Beginn Ihrer letzten Monatsblutung 84 Tage oder länger zurückliegt (in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen rechtlichen Bestimmungen)
- bei einem Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft (das befruchtete Ei hat sich z. B. in einem Eileiter und nicht in der Gebärmutter eingenistet).

Wenn Mifegyne zur Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch (nach den ersten drei Monaten der Schwangerschaft) angewendet werden soll, sind die für das jeweilige Prostaglandinanalogen geltenden Gegenanzeigen zu beachten.

Wenn Mifegyne zur Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus angewendet werden soll, sind, falls eine Kombination mit einem Prostaglandinanalogen erforderlich ist, die für das jeweilige Prostaglandinanalogen geltenden Gegenanzeigen zu beachten: Bitte fragen Sie hierzu auch Ihren Arzt.

*Was müssen Sie in Schwangerschaft und Stillzeit beachten?*

Diese Methode der Schwangerschaftsunterbrechung kann auch unwirksam sein.

Daher ist eine Kontrolluntersuchung zwingend notwendig. Falls ein Mißerfolg der Methode festzustellen ist, wird Ihnen eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruches angeboten.

Sollte die Blutung aus der Scheide (vaginale Blutung) anhalten oder die nächste Monatsblutung ausbleiben, informieren Sie sobald wie möglich Ihren behandelnden Arzt/Ihr Behandlungszentrum/Ihre Klinik/Praxis, um zu entscheiden, was in diesem Fall zu tun ist.

Zwar liegen einige Berichte über Fehlbildungen vor, dennoch ist gegenwärtig nicht bestimmbar, ob im Falle einer weiterbestehenden Schwangerschaft nach Anwendung von Mifegyne (und eventuell der zusätzlichen Anwendung eines Prostaglandins) substanzbedingte, schädliche Wirkungen auf den Fetus existieren. Sollten Sie Ihre Meinung ändern und eine Weiterführung der Schwangerschaft wünschen, fragen Sie bitte Ihren Arzt/Ihr Behandlungszentrum/Ihre Klinik/Praxis. Bei einer Weiterführung der Schwangerschaft würde eine Schwangerschaftsvorsorge mit wiederholten Ultraschall-Untersuchungen erforderlich werden.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten über einen Übergang von Mifegyne in die Muttermilch vor. Daher sollte die Anwendung von Mifegyne in der Stillzeit vermieden werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

*Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?*

Bei Verdacht auf eine akute Nebenniereninsuffizienz empfiehlt sich die Verabreichung von Dexamethason. 1 mg Dexamethason hebt die Wirkung von einer Mifepristondosis von 400 mg auf.

Aufgrund der spezifischen Eigenschaften von Mifepriston kann in den ersten drei bis vier Tagen nach Einnahme von Mifegyne die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie, auch bei inhalativer Anwendung von Kortikoiden (z. B. Asthmaspray's, die Cortison enthalten), verringert sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Asthma leiden und mit Kortikoiden (Arzneimittel mit Cortison) behandelt werden, damit gegebenenfalls deren Dosierung angepaßt werden kann.

Falls Sie regelmäßig nicht-steroidale antientzündliche Arzneistoffe (Mittel zur Behandlung von Schmerzen und Rheuma), einschließlich Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) einnehmen, kann es durch diese Arzneimittel zu einer Wirkungsverminderung der Methode kommen.

Wenn Sie aufgrund der schmerzhaften Gebärmutterkrämpfe (Uteruskontraktionen) Schmerzmittel benötigen, nehmen Sie bitte keine nicht-steroidalen antientzündlichen Arzneimittel (Mittel zur Behandlung von Schmerzen und Rheuma), einschließlich Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) ein, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Falls nötig, wird er Ihnen ein besser geeignetes Arzneimittel verordnen.

*Wenn Mifegyne zur medikamentösen Beendigung einer intakten intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, gelten folgende Vorsichtsmaßnahmen:*

Als besondere Vorsichtsmaßnahme und aufgrund seltener ernster Herz und Gefäße betreffende (kardiovaskulärer) Komplikationen nach der Anwendung eines bestimmten Prostaglandins (Sulproston) sollte bei Ihnen kein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden, wenn Sie über 35 Jahre alt sind und mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen.

*Wenn nach der Einnahme von Mifegyne Prostaglandinanaloga verabreicht werden, gelten, unabhängig vom Anwendungsgebiet, folgende Vorsichtsmaßnahmen:*

In diesem Falle sind die Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, die für die eingesetzten Prostaglandinanaloga gelten. Bitte fragen Sie hierzu Ihren Arzt nach weiteren Informationen.

#### Hinweis zur Prostaglandin-Verabreichung

Während der Prostaglandin-Anwendung sowie drei Stunden danach werden Sie beim Arzt/im Behandlungszentrum/in der Klinik/Praxis zur Beobachtung bleiben, der/das/die über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

#### Warnhinweise

Es wird davon abgeraten, Mifegyne einzunehmen, wenn Sie an einem Nieren- oder Leberversagen (schwerste Erkrankung der Nieren oder der Leber) oder an Unterernährung leiden. Als Ausnahme gilt, wenn Ihr Arzt eine andere Entscheidung getroffen hat.

Wenn Mifegyne zur medikamentösen Beendigung einer intakten intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, gelten folgende Warnhinweise:

Diese Methode erfordert, daß Sie eine aktive Rolle übernehmen und daher sollten Sie über die Erfordernisse im Zusammenhang mit dieser Methode informiert werden:

- Nach der Einnahme von Mifegyne müssen bei einem zweiten Arztbesuch Prostaglandinanaloga verabreicht werden.
- Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von Mifegyne ist eine Kontrollvisite (d.h. ein dritter Arztbesuch) erforderlich, um zu überprüfen, ob eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.
- Es besteht die Möglichkeit, daß die Methode nicht zum gewünschten Ergebnis führt, und der Schwangerschaftsabbruch dann mit einer chirurgischen Methode (Ausschabung) erforderlich wird.

Falls trotz Verwendung eines Intrauterinpessars ("Spirale") eine Schwangerschaft eingetreten ist, muß das Intrauterinpessar ("Spirale") vor Verabreichung von Mifegyne entfernt werden.

#### Mit der Methode verbundene Risiken

- Mißerfolge  
Die medikamentöse Beendigung einer intakten Schwangerschaft mit Mifegyne und einem Prostaglandin führt nicht bei 100 % aller Anwendungen zum gewünschten Ergebnis. In der Regel kommt es in ca. 95 % der Fälle zum Schwangerschaftsabbruch.
- Blutungen  
Es kann bei Ihnen bis zu 12 Tage nach der Einnahme von Mifegyne zu länger anhaltenden, zum Teil starken Blutungen aus der Scheide kommen. Blutungen treten fast immer auf und sind keinesfalls ein Beweis für eine vollständige Ausstoßung.

Daher ist eine Kontrolluntersuchung zwingend erforderlich, um zu überprüfen, ob die Behandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde. Eine Wiederholung des Arztbesuches kann nötig sein, wenn ein Therapieversagen vermutet wird.

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, sich nicht allzu weit vom Behandlungszentrum zu entfernen, bis die Behandlung abgeschlossen ist.

Aufgrund des Risikos, daß während der medikamentösen Beendigung einer weiterbestehenden Schwangerschaft starke Blutungen auftreten können, wird Ihr Arzt entscheiden, ob ein Schwangerschaftsabbruch medikamentös oder chirurgisch durchgeführt werden sollte, wenn Sie an Blutgerinnungsstörungen (Störung der Blutstillung, verminderte Gerinnbarkeit des Blutes) oder Blutarmut (Anämie) leiden.

*Wenn Mifegyne zur Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch angewendet werden soll, gelten folgende Warnhinweise:*

Um die volle therapeutische Wirksamkeit zu erzielen, ist es zwingend erforderlich, den chirurgischen Schwangerschaftsabbruch spätestens 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung von Mifegyne durchzuführen. Eine Verlängerung oder Verkürzung des Zeitintervalls kann die Wirksamkeit der Behandlung herabsetzen.

Mit der Methode verbundene Risiken

- Blutung  
Nach Einnahme von Mifegyne besteht das Risiko - teilweise starke - Blutungen zu bekommen. In seltenen Fällen kann es bereits vor dem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch zur Ausstoßung kommen. Ihnen wird mitgeteilt, wohin sie sich begeben müssen, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen, oder bei Auftreten anderer Notfälle.
- Weitere Risiken  
Diese entsprechen den Risiken des chirurgischen Eingriffs.

Warnhinweise die für alle Indikationen gelten:

Bei Verwendung von Mifegyne ist ein Schutz vor einer Rhesus-Unverträglichkeit (Inkompatibilität) (wenn Sie Rhesus-negativ sind) erforderlich. Darüber hinaus sind sämtliche allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, die üblicherweise bei einem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.

Es ist möglich, unmittelbar nach dem Schwangerschaftsabbruch erneut schwanger zu werden. Daher ist es gegebenenfalls erforderlich, so früh wie möglich nach der Einnahme von Mifegyne mit einer zuverlässigen Verhütungsmaßnahme zu beginnen. Sie sollten im dem der Behandlung folgenden Menstruationszyklus nicht schwanger werden.

## Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche Wechselwirkungen zwischen Mifegyne und anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

Um Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln zu vermeiden, sollten Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, wenn Sie weitere Arzneimittel anwenden.

## Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Mifegyne nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Mifegyne sonst nicht richtig wirken kann.

Wieviele Tabletten und wie oft sollten Sie Mifegyne einnehmen?

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

### Medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft

Die Verordnung wird von Ihrem Arzt vorgenommen und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden 3 Tabletten Mifegyne mit ausreichend Flüssigkeit als Einzeldosis eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

1. Nach der Einnahme von Mifegyne können Sie nach Hause gehen. 36 bis 48 Stunden später müssen Sie zur Prostaglandineinnahme erneut erscheinen. Tritt ein Notfall ein, insbesondere starke Blutungen, wählen Sie die Ihnen ausgehändigte Telefonnummer. Blutungen treten üblicherweise 1 bis 2 Tage nach der Einnahme von Mifegyne auf. Möglicherweise kommt es vor Ihrem nächsten Behandlungstermin für die Prostaglandin-Einnahme zu einer Ausstoßung der Frucht. Dennoch muß die komplette Ausstoßung überprüft werden und daher müssen Sie sich unbedingt für diese Kontrolluntersuchung beim Arzt/Behandlungszentrum/bei der Klinik/Praxis vorstellen.
2. Sie müssen 36 bis 48 Stunden (2 Tage) später zum Arzt/zum Behandlungszentrum/zur Klinik/Praxis zurückkehren, um das Prostaglandin zu erhalten. Nachdem das Prostaglandin angewendet worden ist, sollten Sie, um Komplikationen auszuschließen, noch



3 Stunden beim Arzt/im Behandlungszentrum/in der Klinik/ Praxis bleiben, bevor Sie nach Hause gehen können. Sie werden gegebenenfalls eine Verordnung für eine geeignete Verhütungsmaßnahme erhalten. Die Frucht wird in den Stunden, in denen Sie beim Arzt/im Behandlungszentrum/in der Klinik/Praxis sind oder in den darauf folgenden Tagen ausgestoßen. Blutungen halten in der Regel bis zur Folgeuntersuchung an.

3. Darüber hinaus müssen sie innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von Mifegyne zum Arzt/Behandlungszentrum/zur Klinik/Praxis gehen, um die zwingend erforderliche Folgeuntersuchung durchführen zu lassen. Sollte Ihre Schwangerschaft dann noch bestehen oder die Ausstoßung nicht vollständig sein, wird Ihnen eine entsprechende Behandlung angeboten werden.

Daher sollten Sie sich nicht allzu weit vom Behandlungsort entfernen bis die Behandlung abgeschlossen ist.

Falls Sie aus irgendeinem Grund beunruhigt sein sollten, können Sie selbstverständlich entweder Kontakt mit dem Arzt/Behandlungszentrum/der Klinik/Praxis aufnehmen oder dahin vor dem vereinbarten Behandlungstermin zurückkehren. Sie werden eine Telefonnummer erhalten, die Sie anrufen können, wenn Sie in Sorge sind oder bei einem Notfall.

Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch

Die Verordnung wird von Ihrem Arzt vorgenommen und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es wird 1 Tablette Mifegyne mit ausreichend Flüssigkeit als Einzeldosis eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

1. Nach der Einnahme von Mifegyne können Sie nach Hause gehen. 36 bis 48 Stunden später müssen Sie wieder erscheinen, um den chirurgischen Eingriff durchführen zu lassen. Ihr Arzt wird Ihnen dies erklären. Es können Blutungen aus der Scheide (vaginale Blutungen) nach der Einnahme von Mifegyne vor der Operation auftreten. In seltenen Fällen kann es zu einer Ausstoßung der Frucht vor dem chirurgischen Eingriff kommen. Sie müssen dennoch zum Arzt/Behandlungszentrum/zur Klinik/Praxis zurückkehren, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen.

2. Sie werden eine Telefonnummer erhalten, die Sie im Notfall (oder für eine medizinische Beratung) anrufen können.
3. Sie müssen zum Arzt/Behandlungszentrum/zur Klinik/Praxis gehen, um den chirurgischen Eingriff vornehmen zu lassen. Nach dem operativen Eingriff sollten Sie einige Stunden beim Arzt/im Behandlungszentrum/in der Klinik/Praxis bleiben und ruhen. Sie können anschließend nach Hause gehen, wenn nötig mit einer Verschreibung eines Verhütungsmittels.

Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründetem Schwangerschaftsabbruch

Die Verordnung wird von Ihrem Arzt vorgenommen und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden 3 Tabletten Mifegyne als Einzeldosis mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

36 bis 48 Stunden (2 Tage) später müssen Sie erneut erscheinen, um das Prostaglandin einzunehmen. Die Einnahme des Prostaglandins wird so lange wiederholt bis der Abbruch vollständig ist.

Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus

Die Verordnung wird von Ihrem Arzt vorgenommen und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden je 3 Tabletten Mifegyne als Einzeldosis mit ausreichend Flüssigkeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.

Mifegyne wird als Einzeldosis eingenommen (siehe unter Punkt Dosierungsanleitung), nur in Fällen der Einleitung von Wehen zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus wird Mifegyne an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.

PW

### Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Mifegyne in zu großen Mengen eingenommen (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung) wurde?

Im Hinblick auf die Bedingungen der Einnahme ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Jedoch erfordert jeder Verdacht auf eine akute Vergiftung eine Behandlung in einer Einrichtung, die über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

PM

### Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Mifegyne auftreten?

Wie jedes Arzneimittel kann Mifegyne neben den gewünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) hervorrufen.

### Harn- und Geschlechtsorgane (urogenital)

- Blutungen  
In zirka 5 % der Fälle treten starke Blutungen auf, die in bis zu 1 % der Fälle eine Ausschabung zur Blutstillung erforderlich machen.
- Mit der Häufigkeit von 10 bis 45 % treten in den Stunden nach der Prostaglandinanaloga-Anwendung Gebärmutter (Uterus)-Kontraktionen oder Krämpfe auf, die oft schmerzhaft sind. Der Arzt/das Behandlungszentrum/die Klinik/Praxis kann Ihnen geeignete Schmerzmittel empfehlen.
- Nach Verabreichung von Prostaglandinanaloga zur Einleitung eines medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbruchs wurde in seltenen Fällen über Risse in der Gebärmutter (Uterusrupturen) berichtet. Betroffen waren hierbei insbesondere Frauen, die bereits mindestens 2 Schwangerschaften ausgetragen haben (Multipara) sowie Frauen mit einer Kaiserschnittnarbe.

### Magen-Darm-Bereich (gastrointestinal)

- leichte oder mäßige Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen

### Weitere Nebenwirkungen

- Allergien mit Symptomen wie Hautausschlägen oder Nesselsucht (Urtikaria) und andere Hautreaktionen
- Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagale Symptome (Hitze wallungen, Benommenheit, Schüttelfrost), Fieber

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Prostaglandinen: Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle, sowie in seltenen Fällen niedriger Blutdruck (Hypotonie) (0,25 % der Fälle).

Wenn Sie diese oder andere Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

PX Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels

PZ Eine Aufbewahrung der Tabletten durch die Patientin ist aufgrund der Einnahme- und Vertriebsvorschriften nicht vorgesehen.

Das Verfallsdatum dieses Arzneimittels ist auf der Packung aufgedruckt. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr nach diesem Datum!

Wenden Sie Mifegyne nicht an, wenn Sie Zeichen einer Beschädigung der Faltschachtel oder der Tabletten feststellen.

Bitte bewahren Sie das Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf!

P6 Stand der Information:

...

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

FA           Anlage  
zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 46038.00.00

---

FB           Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen  
Angaben

FC                           Fachinformation

Wortlaut identisch mit der "Zusammenfassung der  
Merkmale des Arzneimittels" zu diesem Bescheid.  
Die Fachinformation enthält die zusätzliche Angabe:

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen  
Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht  
allgemein bekannt ist und für die der pharmazeutische  
Unternehmer der zuständigen Bundesoberbehörde einen  
Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen hat.

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

## **Appendix 8**

### **Product Labeling for Greece**

- **Labeling which corresponds to European SPC (Pages 146-154)**
- **Patient Information (Pages 155-162)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 284  
155 62 ΧΟΛΑΡΓΟΣ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ : 2455001

29/1

ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ : 10054/18-10-99

ΗΜΕΡ. ΛΗΞΗΣ ΑΔΕΙΑΣ : 31-12-2004

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Π. ΒΛΑΧΟΣ  
Τηλέφωνο: 6545.525-7

### Α Π Ο Φ Α Σ Η

N

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

MIFEGYNE, Δισκία 200MG/TAB

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρ. 3 του Ν.1965/91
- β. Τις διατάξεις του αρ.3 & 6 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρ/κών ιδ/των".
- γ. Τη γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. 336/13-9-1999 (Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης Νο FR/H/137/01)

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

Χορηγούμε άδεια κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα MIFEGYNE με τα παρακάτω στοιχεία:

- |  |   |                             |
|--|---|-----------------------------|
| 1. Δραστική ουσία  | : | MIFEPRISTONE                |
| 2. Φαρμακοτεχνική μορφή                                  | : | Δισκία                      |
| 3. Μορφή/Περιεκτικότητα                                  | : | TAB 200 MG/TAB              |
| 4. Δραστική ουσία στην οποία αναφέρεται η περιεκτικότητα | : | MIFEPRISTONE                |
| 5. Συσκευασίες 245500101                                 | : | BT x 3 (σε BLISTER)         |
| 6. Κατηγορία προϊόντος                                   | : | Ιδιοσκεύασμα (01)           |
| 7. Οδός και τρόπος χορήγησης                             | : | Απο του στόματος χρήση      |
| 8. Επωνυμία δικαιούχου σήματος                           | : | (3995) EXELGYN FRANCE       |
| 9. Επωνυμία παρ/στή δραστ. α' ύλης                       | : |                             |
| 9α. Εναλλακτικός παρ/στής δραστ. α' ύλης                 | : |                             |
| 10. Επωνυμία παρασκευαστή                                | : |                             |
| 10. Επωνυμία συσκευαστή                                  | : |                             |
| 11. Επωνυμία υπευθύνου κυκλ/ρίας                         | : | (3995) EXELGYN FRANCE       |
| 12. Τρόπος διάθεσης                                      | : | Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση |
| Κατηγορία ναρκωτικού στην οποία ανήκει                   | : |                             |

ΚΩΔ.ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: 2455001

13. Διάρκεια ζωής-Συνθήκες φύλαξης

: 36 μήνες

14. Σύνθεση ανά

: 350 MG (TAB)

Δραστικές ουσίες  
MIFEPRISTONE

Ποσότητα  
200.00 MG

Εκδοχα  
SILICON DIOXIDE COLLOIDAL  
STARCH MAIZE  
POLYVIDONE  
CELLULOSE MICROCRYSTALLINE  
MAGNESIUM STEARATE

Ποσότητα  
3.00 MG  
102.00 MG  
12.00 MG  
30.00 MG  
3.00 MG

16. Περιληψη χαρακτηριστικών Προϊόντος: Οπως η συνημμένη.

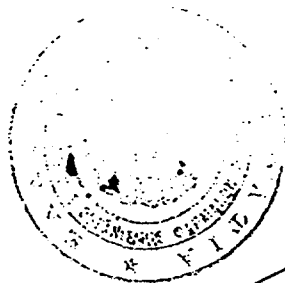
17. Φύλλο οδηγιών για το χρήστη: Οπως το συνημμένο.

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ:

1. Ετ. EXELGYN FRANCE  
6 RUE CHRISTOPHE COLOMB  
75008 PARIS FRANCE  
(για παραλαβή & χαρτοσήμανση)

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΚΑΘΗΓ.Χ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΥΓΕΙΑ  
Για τις Γραμ/τέλες

Γ. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρ.Ελέγχου Προϊόντων
  - α. Τμήμα Γεν. Αρχείου Προϊόντων
  - β. Τμήμα Μηχ.Ενημέρωσης
  - γ. Τμήμα Εκδόσης Αδειών & Κωδικοποίησης Αποφάσεων

ΔΒ/99-82



# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## MIFEGYNE tablets 200mg

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκίο MIFEGYNE 200MG

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200mg μifeπριστόνης

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Χρώματος ανοιχτού κίτρινου, κυλινδρικά, αμφίκυρτα δισκία φέροντα την ένδειξη «167 B» στη μία όψη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για τη διακοπή της κύησης, το MIFEGYNE και η προσταγλανδίνη μπορούν να συνταγογραφούνται και να χορηγούνται μόνο σύμφωνα με τη νομοθεσία και τους κανονισμούς της χώρας.

Επομένως, μπορούν να συνταγογραφηθούν μόνο από ιατρό σε δημόσιο ή ιδιωτικό νοσοκομείο ή κέντρο (με έγκριση να αναλαμβάνει τη διακοπή της κύησης). Το προϊόν θα χορηγείται τη παρουσία ιατρού ή ειδικού μέλους των επαγγελματιών υγείας.

Αν απαιτείται από τους προαναφερόμενους νόμους και κανονισμούς, η ασθενής θα πρέπει να υπογράψει επιστολή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση για να βεβαιώσει ότι έχει ενημερωθεί πλήρως σχετικά με τη μέθοδο και τους κινδύνους της.

Ο χρόνος της πρώτης επίσκεψης πρέπει να καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη την απαίτηση ορισμένων χωρών για περίοδο επανεξέτασης την απόφαση πριν τη διαδικασία της έκτρωσης.


#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- 1- Φαρμακευτική διακοπή προϋούσης ενδομήτριας κύησης.  
Σε διαδοχική χρήση με ανάλογο των προσταγλανδινών, έως 49 ημέρες αμηνόρροιας.
- 2- Μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο.
- 3- Προετοιμασία για τη δράση των ανάλογων των προσταγλανδινών σε περιπτώσεις διακοπής της κύησης για ιατρικούς λόγους (πέραν του πρώτου τριμήνου).
- 4- Πρόκληση τεχνητού τοκετού σε περιπτώσεις παλίνδρομης κύησης  
Σε ασθενείς στις οποίες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσταγλανδίνη ή ωκυτοκίνη.

#### 4.2 Δοσολογία και οδός χορήγησης

- 1- Φαρμακευτική διακοπή προϋούσης ενδομήτριας κύησης.  
Η μέθοδος χορήγησης έχει ως εξής :  
600mg μifeπριστόνης (δηλαδή 3 δισκία των 200mg) λαμβάνονται από το στόμα σε μία δόση και 36 έως 48 ώρες αργότερα ακολουθεί χορήγηση ενός ανάλογου

146



προσταγλανδίνης, ήτοι : 400μg μισοπροστόλης από το στόμα ή 1mg γεμειπρόστης από τον κόλπο.

- 2- **Μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο**  
200 mg μifeπριστόνης (ένα δισκίο), ακολουθούμενο 36 έως 48 ώρες αργότερα (αλλά όχι περισσότερο) από χειρουργική διακοπή της κύησης.
- 3- **Προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων των προσταγλανδινών σε περιπτώσεις διακοπής της κύησης για ιατρικούς λόγους.**  
600 mg μifeπριστόνης (δηλαδή 3 δισκία των 200mg) λαμβάνονται από το στόμα σε μία δόση, 36 έως 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χορήγηση προσταγλανδίνης η οποία θα επαναληφθεί όσο συχνά ενδείκνυται.
- 4- **Πρόκληση τεχνητού τοκετού σε περιπτώσεις παλίνδρομης κύησης.**  
600mg μifeπριστόνης (π.χ. 3 δισκία των 200mg) λαμβάνονται από το στόμα σε μία δόση, επί 2 συνεχείς ημέρες.  
Σε περίπτωση που ο τοκετός δεν αρχίσει εντός 72 ωρών ύστερα από την πρώτη λήψη μifeπριστόνης, πρέπει να προκαλείται με τις συνήθεις μεθόδους.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Το φάρμακο ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ να συνταγογραφείται στις εξής περιπτώσεις :

##### Σε όλες τις ενδείξεις

- χρόνιας ανεπάρκειας των επινεφριδίων
- γνωστής αλλεργίας στη μifeπριστόνη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος
- σοβαρού άσθματος το οποίο δεν ελέγχεται με θεραπεία

##### Στην ένδειξη για φαρμακευτική διακοπή προϋούσης ενδομήτριας κύησης

- κύηση μη επιβεβαιωμένη με υπερηχογράφημα ή βιολογικό έλεγχο
- κύηση 50 ημερών αμηνόρροιας ή περισσότερων
- υποψία εξωμήτριας κύησης
- ύπαρξη αντενδείξεων για το επιλεγόμενο ανάλογο προσταγλανδίνης.

##### Στην ένδειξη για μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν την τη χειρουργική διακοπή της κύησης.

- κύηση μη επιβεβαιωμένη με υπερηχογράφημα ή βιολογικό έλεγχο
- κύηση 84 ημερών αμηνόρροιας ή περισσότερων (ανάλογα με τις νομοθετικές απαιτήσεις).
- υποψία εξωμήτριας κύησης.

##### Προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων των προσταγλανδινών σε περιπτώσεις διακοπής της κύησης για ιατρικούς λόγους (μετά το πρώτο τρίμηνο)

- ύπαρξη αντενδείξεων για το επιλεγόμενο ανάλογο προσταγλανδίνης.

##### Πρόκληση τεχνητού τοκετού σε περιπτώσεις παλίνδρομης κύησης

Σε περίπτωση που χρειάζεται συνδυασμός προσταγλανδινών αναφερθείτε στις αντενδείξεις που αφορούν το επιλεγόμενο ανάλογο προσταγλανδίνης.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Προειδοποιήσεις

Λόγω απουσίας συγκεκριμένων μελετών, το MIFEGYNE δε συνιστάται σε ασθενείς με :

- νεφρική ανεπάρκεια
- ηπατική ανεπάρκεια
- υποσιτισμό

##### 1. Φαρμακευτική διακοπή προϋούσης ενδομητρίου κύησης

Η μέθοδος αυτή συνεπάγεται την ενεργό συμμετοχή της ασθενούς ή οποία πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τις απαιτήσεις της μεθόδου.

- την ανάγκη συνδυασμού της θεραπείας με προσταγλανδίνη η οποία χορηγείται κατά τη δεύτερη επίσκεψη
- την ανάγκη επίσκεψης ελέγχου (3η επίσκεψη) μέσα σε 10 έως 14 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE προκειμένου να επαληθευθεί πλήρης αποβολή
- την πιθανότητα αποτυχίας της μεθόδου με αποτέλεσμα να απαιτηθεί η διακοπή της κύησης με άλλη μέθοδο.
- Στην περίπτωση εγκυμοσύνης που λαμβάνει χώρα ενώ βρίσκεται στη θέση της ενδομήτριο συσκευή πρέπει να αφαιρείται πριν τη χορήγηση του MIFEGYNE

Είναι δυνατόν η αποβολή να συμβεί πριν την χορήγηση της προσταγλανδίνης (σε 3% των περιπτώσεων). Αυτό δεν απαλλάσσει την ασθενή από την υποχρέωση επίσκεψης ελέγχου με σκοπό την επαλήθευση της πλήρους αποβολής του περιεχομένου της μήτρας.

##### • Κίνδυνοι σχετικοί με τη μέθοδο

##### - Αποτυχίες

Λόγω του μη αμελητέου κινδύνου αποτυχίας ο οποίος παρουσιάζεται σε 1,3 έως 7,5% των περιπτώσεων, απαιτείται η επίσκεψη ελέγχου να είναι υποχρεωτική ώστε να ελεγχθεί ότι η αποβολή είναι πλήρης.

##### - Αιμορραγία

Η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για την επερχόμενη παρατεταμένη κολπική αιμορραγία (μέχρι 12 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE) που μπορεί να είναι βαριάς μορφής. Η αιμορραγία παρουσιάζεται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν αποτελεί απόδειξη πλήρους αποβολής.

Πρέπει να συνιστάται στην ασθενή να μην ταξιδεύει μακριά από το κέντρο το οποίο έχει ορίσει τη θεραπεία εφόσον δεν έχει διαπιστωθεί η πλήρης αποβολή. Πρέπει να της παρέχονται πλήρεις οδηγίες ως προς το πρόσωπο με το οποίο πρέπει να επικοινωνήσει και ποιο τμήμα να επισκεφθεί σε περίπτωση τυχόν προβλημάτων, πιο συγκεκριμένα σε περίπτωση βαριάς μορφής κολπικής αιμορραγίας.

Πρέπει να γίνεται επίσκεψη για παρακολούθηση μέσα σε 10 έως 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του MIFEGYNE προκειμένου να επαληθευτεί με κατάλληλα μέσα (κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα, και μέτρηση βήτα-HCG) ότι η αποβολή έχει ολοκληρωθεί και ότι η κολπική αιμορραγία έχει σταματήσει. Σε περίπτωση επίμονης αιμορραγίας (ακόμα και ελαφράς μορφής) μετά την επίσκεψη ελέγχου, η διακοπή της πρέπει να ελέγχεται εντός μερικών ημερών.

Αν υπάρχουν υποψίες συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης, απαιτείται εξέταση με υπερηχογράφημα προς αξιολόγηση της βιωσιμότητάς της.

Σε αυτό το σημείο επίμονη κολπική αιμορραγία μπορεί να σημαίνει ότι η αποβολή δεν ήταν πλήρης ή να είναι ένδειξη αδιάγνωστης εξωμητρίου εγκυμοσύνης οπότε πρέπει να μελετηθεί σχετικώς κατάλληλη θεραπεία.

Σε περίπτωση συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης της οποίας η διάγνωση πραγματοποιήθηκε μετά την επίσκεψη ελέγχου, θα προταθεί στην ασθενή η διακοπή της κύησης με άλλη μέθοδο.

Λόγω του ότι σημειώνεται βαριάς μορφής αιμορραγία ή οποία απαιτεί αιμοστατική απόξεση σε ποσοστό 0 έως 1,4% των περιπτώσεων κατά την φαρμακευτική μέθοδο διακοπής της κύησης, θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αιμοστατικές διαταραχές με υποπηκτικότητα ή αναιμία. Η απόφαση για την επιλογή της φαρμακευτικής ή της χειρουργικής μεθόδου πρέπει να γίνεται μετά από συζήτηση με ειδικούς ανάλογα με τον τύπο της αιμοστατικής διαταραχής και το βαθμό της αναιμίας.

## 2. Μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης

Για την πλήρη αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η χρήση του MIFEGYNE πρέπει να ακολουθείται μετά από 36 έως 48 ώρες, όχι περισσότερο, από χειρουργική διακοπή.

### • Κίνδυνοι σχετικοί με τη μέθοδο

#### - Αιμορραγία

Η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον κίνδυνο κολπικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής, μετά τη λήψη του MIFEGYNE. Πρέπει επίσης να ενημερώνεται σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής πριν τη χειρουργική επέμβαση (αν και ελάχιστος). Πρέπει επίσης να πληροφορείται πού θα πρέπει να πάει για έλεγχο της πληρότητας της αποβολής, ή σε περίπτωση εκτάκτου ανάγκης.

#### - Άλλοι κίνδυνοι

Πρόκειται για τους κινδύνους της χειρουργικής διαδικασίας.

## 3. Σε όλες τις περιπτώσεις

Η χρήση του MIFEGYNE απαιτεί τον προσδιορισμό της ομάδας Rhesus του αίματος και επομένως την πρόληψη της Rh άλλο-ανοσοποίησης καθώς και άλλα γενικά μέτρα που συνήθως λαμβάνονται κατά τη διακοπή της κύησης.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εγκυμοσύνη συνέβη μεταξύ της αποβολής του εμβρύου και της επανεμφάνισης της εμμήνου ρύσης.

Προς αποφυγή του κινδύνου κυήσεως μετά την λήψη της μifeπριστόνης συνιστάται να αποφεύγεται η σύλληψη έως την επόμενη έμμηνο ρύση. Πρέπει επομένως να αρχίσουν να χρησιμοποιούνται αξιόπιστες αντισυλληπτικές μέθοδοι το συντομότερο δυνατό μετά τη χορήγηση της μifeπριστόνης.

### Προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### 1- Σε όλες τις περιπτώσεις

Σε περίπτωση πιθανής οξείας ανεπάρκειας των επινεφριδίων, συνιστάται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Ένα (1) mg δεξαμεθαζόνης ανταγωνίζεται μία δόση μifeπριστόνης των 400mg.

Λόγω της αντιγλυκοκορτικοειδούς δράσης της μifeπριστόνης, η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας θεραπείας με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην περίπτωση ασθματικών ασθενών, μπορεί να μειωθεί κατά τις 3 έως 4 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE. Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα.

Η μείωση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου μπορεί, θεωρητικά, να σημειωθεί λόγω των αντιπροσταγλανδινικών ιδιοτήτων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAID), συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Να προτιμάται η χρήση αναλγητικών που δεν είναι μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

## 2- Φαρμακευτική διακοπή προϋούσης ενδομήτριας κύησης.

Σπάνια έχουν αναφερθεί καρδιαγγειακά επεισόδια μετά από ενδομυϊκή χορήγηση του αναλόγου της προσταγλανδίνης σουλπροστόνη (απεσύρθη το 1992). Δεν έχουν αναφερθεί παρόμοιες περιπτώσεις από τότε που χρησιμοποιούνται ανάλογα του PGE<sub>2</sub> (γμεπρόστη ή μισοπροστόλη). Για του λόγους αυτούς και ως ειδικό προφυλακτικό μέτρο, η ιατρική μέθοδος δεν συνιστάται για χρήση σε γυναίκες άνω των 35 ετών, οι οποίες καπνίζουν περισσότερο από 10 τσιγάρα την ημέρα.

### Μέθοδος χορήγησης προσταγλανδίνης

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης και κατά τις τρεις ώρες μετά τη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στο κέντρο θεραπευτικής αγωγής, το οποίο θα πρέπει να διαθέτει τον κατάλληλο εξοπλισμό.

## 3- Για τη διαδοχική χρήση του MIFEGYNE με προσταγλανδίνη όποια και να είναι η ένδειξη

Πρέπει να τηρούνται οι προφυλάξεις που αφορούν την κατά περίπτωση χρησιμοποιούμενη προσταγλανδίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης  
Δεν έχουν γίνει μελέτες έρευνας των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μifeπριστόνης και άλλων φαρμάκων.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

Στα ζώα (βλ. παρ. 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια), η πρόκληση έκτρωσης από την μifeπριστόνη αποκλείει την κατάλληλη αξιολόγηση τυχόν τερατογενούς ενέργειας του μορίου.

Σε υποεκτρωτικές δόσεις, οι μεμονωμένες περιπτώσεις διαμαρτιών στη διάπλαση που παρατηρήθηκαν στα κουνέλια αλλά όχι στους αρουραίους ή τα ποντίκια ήταν πολύ λίγες για να θεωρηθούν σημαντικές ή να αποδοθούν στη μifeπριστόνη.

Στον άνθρωπο, οι λίγες περιπτώσεις διαμαρτιών στη διάπλαση που έχουν αναφερθεί δεν επιτρέπουν την εκτίμηση της αιτιώδους σχέσης μόνο για τη μifeπριστόνη ή σε σχέση με την προσταγλανδίνη.

Επομένως, τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για να εξακριβωθεί αν το μόριο είναι τερατογόνο στον άνθρωπο.

Επομένως :

- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι λόγω κινδύνου αποτυχίας της φαρμακευτικής μεθόδου διακοπής της κύησης και λόγω του αγνώστου κινδύνου για το έμβρυο, η επίσκεψη ελέγχου είναι υποχρεωτική (βλ. παρ. 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Αν κατά την επίσκεψη ελέγχου διαπιστωθεί αποτυχία της μεθόδου (βιώσιμη συνεχιζόμενη κύηση), και αν η ασθενής συμφωνεί ακόμα, η διακοπή της κύησης πρέπει να συμπληρωθεί με άλλη μέθοδο.

- Αν η ασθενής επιθυμεί να συνεχισθεί η εγκυμοσύνη, τα διαθέσιμα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα ώστε γενικώς να δικαιολογείται η διακοπή της κύησης που έχει εκτεθεί στην μιφепριστόνη.  
Στην περίπτωση συνέχισης της κύησης πρέπει να ξεκινήσει προσεκτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της εγκυμοσύνης.

#### Γαλουχία

Η μιφепριστόνη είναι λιπόφιλη ένωση και θεωρητικά μπορεί να απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν όμως σχετικά στοιχεία. Επομένως πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της μιφепριστόνης κατά το θηλασμό.

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν είναι γνωστές.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ουρογεννητικό σύστημα
  - Αιμορραγία  
Σημειώνεται βαριάς μορφής αιμορραγία σε περίπου 5% των περιπτώσεων και μπορεί να απαιτηθεί αιμοστατική απόξεση σε ποσοστό έως και το 1,4% των περιπτώσεων.
  - Πολύ συνήθεις ωδίνες της μήτρας (10 έως 45%) κατά τις ώρες μετά τη λήψη της προσταγλανδίνης.
  - Κατά την έναρξη της διακοπής της κύησης κατά το δεύτερο τρίμηνο ή έναρξη τοκετού λόγω παλίνδρομης κύησης κατά το τρίτο τρίμηνο, έχει σπανίως αναφερθεί ρήξη της μήτρας μετά από τη λήψη προσταγλανδίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις σημειώθηκαν κυρίως σε πολύτοκες γυναίκες ή σε γυναίκες με ουλή από καισαρική τομή.
- Γαστρεντερικό σύστημα
  - Κολικοειδή άλγη κοιλίας ελαφράς ή μέτριας έντασης.
  - Ναυτία, έμετος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχέση με τη χρήση προσταγλανδίνης : ναυτία, έμετος ή διάρροια και σπανίως υπόταση (0,25%)

##### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Υπερευαισθησία και από το δέρμα
  - Υπερευαισθησία : δερματικά εξανθήματα ασυνήθιστα (0,2%), μεμονωμένες περιπτώσεις κνίδωσης.
  - Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ερυθροδερμίας, οζώδους ερυθήματος και επιδερμικής νεκρόλυσης.
- Άλλα συστήματα  
Σπάνιες περιπτώσεις κεφαλαλγίας, αδιαθεσίας, εκδηλώσεων εκ του παρασυμπαθητικού (έχουν αναφερθεί θερμές εξάψεις, ίλιγγος και ρίγη) και πυρετός.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εκτεταμένη κλινική χρήση, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας δηλητηριάσεως.

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης μεγάλης ποσότητας ενδέχεται να εμφανιστούν σημεία ανεπάρκειας επινεφριδίων. Συμπτώματα οξείας δηλητηριάσεως μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένη θεραπευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένης και της χορήγησης δεξαμεθαζόνης.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

**ΑΛΛΗ ΟΡΜΟΝΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ – ΑΝΤΙΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΟ (G03 X B01) :** ουρογεννητικό σύστημα και ορμόνες του φύλου.

Η μifeπριστόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με αντιπρογεσταγονική δράση ως αποτέλεσμα ανταγωνισμού με την προγεστερόνη στους υποδοχείς της προγεστερόνης.

Σε λαμβανόμενες από του στόματος δόσεις κυμαινόμενες από 3 έως 10mg/kg, αναστέλλει τη δράση της ενδογενούς ή εξωγενούς προγεστερόνης σε διαφορετικά είδη ζώων (αρουραίο, ποντικό, κουνέλι και πίθηκο). Η δράση αυτή εκδηλώνεται με διακοπή της κύησης στα τρωκτικά.

Στη γυναίκα, σε δόσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 1mg/kg, η μifeπριστόνη ανταγωνίζεται τις ενδομήτριες και μυομήτριες ενέργειες της προγεστερόνης. Κατά την κύηση ευαισθητοποιεί το μυομήτριο στη δράση έναρξης συστολής της προσταγλανδίνης. Κατά το πρώτο τρίμηνο, η προθεραπεία με μifeπριστόνη επιτρέπει τη διαστολή του τραχήλου της μήτρας. Ενώ αποδεικνύεται από κλινικά στοιχεία ότι η μifeπριστόνη διευκολύνει τη διαστολή του τραχήλου, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τα οποία να δείχνουν ότι αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας πρώιμων ή καθυστερημένων επιπλοκών στη διαδικασία διαστολής.

Σε περίπτωση πρώιμης διακοπής της κύησης, ο συνδυασμός αναλόγου της προσταγλανδίνης που χρησιμοποιείται σε διαδοχική αγωγή μετά τη μifeπριστόνη οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού επιτυχίας σε ποσοστό έως περίπου 95% των περιπτώσεων και επιταχύνει την αποβολή του κήματος.

Σε κλινικές μελέτες, ανάλογα με την προσταγλανδίνη που χρησιμοποιήθηκε και το χρόνο της εφαρμογής, τα αποτελέσματα ποικίλουν ελαφρά.

Το ποσοστό επιτυχίας είναι έως 95,7% όταν χρησιμοποιείται η μισοπροστόλη από το στόμα για έως 49 ημέρες αμηνόρροιας ενώ με τη γεμεπρόστη εφαρμοζόμενη στον κόλπο φτάνει στο 98,7% για έως 49 ημέρες αμηνόρροιας και 94,8% για έως 63 ημέρες αμηνόρροιας.

Το ποσοστό αποτυχίας ποικίλλει ανάλογα με τις κλινικές μελέτες και τον τύπο της προσταγλανδίνης που χρησιμοποιείται. Σημειώνεται αποτυχία σε 1,3 έως 7,5% των περιπτώσεων στις οποίες χορηγήθηκε διαδοχικά MIFEGYNE και στη συνέχεια ανάλογο προσταγλανδίνης, εκ των οποίων

- Ποσοστό 0 έως 1,5% συνεχιζόμενες κύσεις
- Ποσοστό 1,3 έως 4,6% μερικές αποβολές, με μη πλήρη αποβολή
- Ποσοστό 0 έως 1,4% αιμοστατική απόξεση

Δεν έχουν μελετηθεί συνδυασμοί της μifeπριστόνης με άλλα ανάλογα προσταγλανδίνης. Κατά τη διάρκεια διακοπής της κύησης για ιατρικούς λόγους πέραν του πρώτου τριμήνου, η χορήγηση 600mg μifeπριστόνης 36 έως 48 ώρες πριν από την πρώτη χορήγηση προσταγλανδινών μειώνει το διάστημα έναρξης – αποβολής, καθώς επίσης μειώνει τις δόσεις προσταγλανδίνης που χρειάζεται για την αποβολή.

Όταν χρησιμοποιείται για την έναρξη τοκετού σε περίπτωση παλίνδρομης κύησης, η μifeπριστόνη μόνη της προκαλεί την αποβολή σε περίπου 60% των περιπτώσεων εντός 72 ωρών μετά την πρώτη λήψη. Στην περίπτωση αυτή Δε χρειάζεται η χορήγηση προσταγλανδίνης ή παραγόντων που επιταχύνουν το τοκετό.

Η μifeπριστόνη δεσμεύεται στον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Δε δεσμεύεται με τους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών και επομένως ο κίνδυνος οξείας ανεπάρκειας των επινεφριδίων κατά τη λήψη της μifeπριστόνης είναι αμελητέος. Στα ζώα σε δόσεις 10 έως 25mg/kg αναστέλλει τη δράση της δεξαμεθαζόνης. Στον άνθρωπο η αντιγλυκοκορτικοειδής δράση εμφανίζεται σε δόση ίση με ή μεγαλύτερη από 4,5mg/kg με αντισταθμιστική αύξηση του ACTH και της κορτιζόλης

Η μifeπριστόνη έχει ασθενή αντιανδρογενετική δράση η οποία παρουσιάζεται μόνο στα ζώα κατά την παρατεταμένη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα εφάπαξ δόσης 600mg, η μifeπριστόνη απορροφάται ταχύτατα. Η μέγιστη συγκέντρωση 1,98mg/l επιτυγχάνεται μετά από μιάμιση ώρα (μέσος όρος 10 ατόμων).

Υπάρχει μη γραμμική ανταπόκριση στη δόση. Μετά τη φάση κατανομής, η αποβολή είναι αρχικά αργή, η συγκέντρωση δε μειώνεται κατά το ήμισυ μεταξύ 12 και 72 ωρών, και στη συνέχεια ταχύτερα δίνοντας ημιπερίοδο ζωής αποβολής 18 ωρών. Με τεχνικές ανάλυσης ραδιο-υποδοχέων, ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι έως 90 ώρες, συμπεριλαμβανομένων όλων των μεταβολιτών της μifeπριστόνης, που μπορεί να δεσμεύονται με υποδοχείς της προγεστερόνης.

Μετά τη χορήγηση χαμηλών δόσεων μifeπριστόνης (20mg από το στόμα ή ενδοφλεβίως), η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 69%.

Στο πλάσμα η μifeπριστόνη κατά 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος : λευκωματίνη και κυρίως άλφα -1-οξύ γλυκοπρωτεΐνη (AAG), η δέσμευση με την οποία έχει δυνατότητα κορεσμού. Λόγω της ειδικής αυτής δέσμευσης, ο όγκος κατανομής και η κάθαρση του πλάσματος είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα της άλφα 1 – οξύ γλυκοπρωτεΐνης (AAG).

N- απομεθυλίωση και η τερματική υδροξυξίωση της αλύσου 17-προπυνυλίου είναι πρωτεύοντες μεταβολικοί οδοί ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού.

Η μifeπριστόνη αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα. Μετά τη χορήγηση σεσημασμένης δόσης 600mg, 10% της συνολικής ραδιενέργειας αποβάλλεται στα ούρα και 90% στα κόπρανα.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες στους αρουραίους και τους πιθήκους διαρκείας έως 6 μηνών, η μifeπριστόνη προκάλεσε αποτελέσματα σχετικά με την αντι-ορμονική της δράση (αντιπρογεστερονική, αντιγλυκοκορτικοειδής και αντιανδρογενετική).



Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, η μifeπριστόνη ενεργεί ως ισχυρός παράγων έκτρωσης. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες ενέργειες της μifeπριστόνης στους αρουραίους και τα ποντίκια που επέζησαν μετά από εμβρυϊκή έκθεση. Σε κουνέλια τα οποία επέζησαν μετά από εμβρυϊκή έκθεση, όμως σημειώθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών ανωμαλιών (στον κρανιακό θόλο, στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό). Ο αριθμός εμβρυϊκών ανωμαλιών δεν ήταν στατιστικά σημαντικός και δεν παρατηρήθηκε δόσολογική συσχέτιση. Σε πιθήκους ο αριθμός των εμβρύων που επέζησαν της εκτρωτικής ενέργειας της μifeπριστόνης ήταν ανεπαρκής για οριστική εκτίμηση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Colloidal Silica Anhydrous, Maize Starch, Povidone, Magvesium Stearate, Microcrystalline Cellulose.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Καμία

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

3 δισκία σε συσκευασία blister (PVC- αλουμίνιο)

### **6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού**

Δεν εφαρμόζεται

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EXELGYN**

6, rue Christophe Colomb  
75008 Παρίσι, Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΣΤΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΕΟΦ / MifegSPC

# ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

## MIFEGYNE tablets 200mg

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
  - 1.1 Ονομασία  
MIFEGYNE
  - 1.2 Δραστική ουσία : Mifepristone  
Έκδοχα : Anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose & magnesium stearate.
  - 1.3 Φαρμακοτεχνική Μορφή  
Δισκία
  - 1.4 Περιεκτικότητα  
Κάθε δισκίο περιέχει 200mg mifepristone
  - 1.5 Περιγραφή – Συσκευασία  
3 δισκία σε συσκευασία blister
  - 1.6 Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία  
Το MIFEGYNE ανήκει στην κατηγορία των ορμονών του φύλου, ρυθμιστής της αναπαραγωγικής λειτουργίας, αντιπρογεστογόνο.
  - 1.7 Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας  
EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Παρίσι, ΓΑΛΛΙΑ  
Τέλεφαξ : 33 1 53 57 37 40
  - 1.8 Παρασκευαστής

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

- 2.1 Γενικά  
Το MIFEGYNE αποκλείει τις ενέργειες της προγεστερόνης, ορμόνης η οποία χρειάζεται για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Αυτή η αντιορμόνη μπορεί να προκαλέσει τη διακοπή της εγκυμοσύνης. Επίσης προκαλεί τη μαλάκυνση και τη διαστολή του εξωτερικού ανοίγματος της μήτρας (του τραχήλου της μήτρας).
- 2.2 Ενδείξεις
  - 1- Φαρμακευτική διακοπή προϊούσης ενδομήτριας κύησης.  
Σε διαδοχική χρήση με ανάλογο των προσταγλανδινών, έως 49 ημέρες αμηνόρροιας.

- 2- Μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο.
- 3- Προετοιμασία για τη δράση των ανάλογων των προσταγλανδινών σε περιπτώσεις διακοπής της κύησης για ιατρικούς λόγους (πέραν του πρώτου τριμήνου).
- 4- Πρόκληση τεχνητού τοκετού σε περιπτώσεις παλίνδρομης κύησης  
Σε ασθενείς στις οποίες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσταγλανδίνη ή ωκυτοκίνη.

### 2.3 Αντενδείξεις

#### ΠΟΤΕ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΑΥΤΗ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Δεν πρέπει να υποβληθείτε στη θεραπευτική αγωγή σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις, αν πάσχετε από :
  - Ανωμαλία στη λειτουργία των επινεφριδίων (ανεπάρκεια των επινεφριδίων),
  - Αλλεργία μετά από προηγούμενη χρήση του MIFEGYNE ή οποιουδήποτε από τα συστατικά του δισκίου,
  - Σοβαρό άσθμα το οποίο δεν ελέγχεται με συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή.
2. Για την φαρμακευτική διακοπή προόδου ενδομήτριας κύησης, δεν πρέπει να υποβληθείτε στη θεραπευτική αγωγή αν :
  - η διάγνωση της εγκυμοσύνης δεν έχει εξακριβωθεί οριστικά με βιολογικούς ελέγχους ή υπερηχογράφημα,
  - η πρώτη μέρα της τελευταίας περιόδου σας ήταν πριν από 50 ή περισσότερες μέρες,
  - αν υπάρχει υπόνοια για εξωμήτρια εγκυμοσύνη (εμφύτευση του ωαρίου στις σάλπιγγες αντί στη μήτρα),
  - λόγω της ανάγκης χρήσης προσταγλανδινών σε συνδυασμό με το MIFEGYNE, δεν θα πρέπει να υποβληθείτε στη θεραπεία αν :
    - είχατε στο παρελθόν κακή αντίδραση ή αλλεργία στις προσταγλανδίνες,
    - υποφέρετε ή υποφέρατε στο παρελθόν από καρδιαγγειακά προβλήματα όπως : στηθάγχη (πόνος στο θώρακα λόγω στεφανιαίας αρτηριακής νόσου), σύνδρομο ή νόσο του Raynaud (κυκλοφορικά προβλήματα στα άκρα), προβλήματα καρδιακού ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρής μορφής υψηλή αρτηριακή πίεση.
3. Για ασθενείς στις οποίες το MIFEGYNE χορηγείται για τη μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης
  - αν η διάγνωση της εγκυμοσύνης δεν έχει εξακριβωθεί οριστικά με βιολογικούς ελέγχους ή υπερηχογράφημα,
  - αν η πρώτη μέρα της τελευταίας περιόδου σας ήταν πριν από 84 ή περισσότερες μέρες, (σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία στη χώρα σας),
  - αν υπάρχει υπόνοια για εξωμήτρια εγκυμοσύνη.
4. Για χρήση πριν από προσταγλανδίνες για καθυστερημένη διακοπή της εγκυμοσύνης για ιατρικούς λόγους, οι αντενδείξεις για τη θεραπευτική αγωγή είναι εκείνες που αφορούν την προσταγλανδίνη που έχει επιλέξει ο γιατρός για την πρόκληση της αποβολής.
5. Για την πρόκληση τεχνητού τοκετού για την αποβολή νεκρού εμβρύου.

Αν χρειαστείτε προσταγλανδίνες για συμπλήρωση της ενέργειας του MIFEGYNE , θα πρέπει να ενημερωθείτε σχετικά με τις αντενδείξεις του φαρμάκου το οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί (μπορείτε να ζητήσετε περισσότερες πληροφορίες από το γιατρό σας).

## 2.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Το MIFEGYNE και τα ανάλογα προσταγλανδινών (καθώς και η παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής) μπορούν μόνο να συνταγογραφηθούν και να χορηγηθούν για τη διακοπή της εγκυμοσύνης σύμφωνα με τις νομοθετικές ρυθμίσεις της χώρας μας.

Επομένως, μπορούν να συνταγογραφηθούν μόνο από γιατρό σε δημόσιο νοσοκομείο ή ιδιωτική κλινική ή κέντρο (όπου υπάρχει έγκριση να αναλαμβάνονται διακοπές της εγκυμοσύνης) σύμφωνα με τις εθνικές νομοθετικές απαιτήσεις.

Η υπογραφή βεβαίωσης συγκατάθεσης μετά από πληροφόρηση θα βεβαιώνει ότι έχετε ενημερωθεί πλήρως σχετικά με την ιατρική μέθοδο διακοπής της εγκυμοσύνης με το MIFEGYNE και μια προσταγλανδίνη και επίσης όσον αφορά τους σχετικούς κινδύνους.

Εκτός αν ο γιατρός σας αποφασίσει διαφορετικά, δε συμβουλεύουμε τη χρήση του MIFEGYNE αν πάσχετε από τα εξής :

- νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (σοβαρή νόσο του ήπατος ή των νεφρών ),
- υποσιτισμό

- 1) Για την φαρμακευτική εναλλακτική λύση στη χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης Στη μέθοδο αυτή απαιτείται η δική σας ενεργός συμμετοχή και θα πρέπει να ενημερωθείτε σχετικά με τις απαιτήσεις της μεθόδου :
- συνδυασμός της θεραπευτικής αγωγής με άλλο φάρμακο (προσταγλανδίνη) η οποία θα χορηγηθεί κατά δεύτερη επίσκεψη,
  - θα πρέπει να επισκεφθείτε την κλινική για επίσκεψη ελέγχου (3<sup>η</sup> επίσκεψη) εντός 10 έως 14 ημερών μετά τη λήψη του MIFEGYNE για να γίνει έλεγχος για πλήρη αποβολή,
  - διακοπή της εγκυμοσύνης με άλλη χειρουργική μέθοδο αν η θεραπευτική αγωγή αποτύχει.

Στην περίπτωση εγκυμοσύνης που λαμβάνει χώρα ενώ βρίσκεται στη θέση της ενδομήτριος συσκευής, αυτή πρέπει να αφαιρείται πριν τη χορήγηση του MIFEGYNE

- Κίνδυνοι σχετικοί με τη μέθοδο

### Αποτυχίες

Η φαρμακευτική μέθοδος διακοπής της εγκυμοσύνης με MIFEGYNE και μια προσταγλανδίνη δεν έχει επιτυχία 100%. Η επιτυχία είναι συνήθως περίπου 95%.

### Αιμορραγία

Μερικές φορές μπορεί να έχετε βαριάς μορφής ή και παρατεταμένη κοιλιακή αιμορραγία (έως 12 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE). Η αιμορραγία σημειώνεται σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις και οπωσδήποτε δεν αποτελεί απόδειξη πλήρους αποβολής.

Επομένως η επίσκεψη ελέγχου είναι υποχρεωτική για να γίνει έλεγχος της επιτυχίας και ανοχής της θεραπευτικής αγωγής. Η επίσκεψη αυτή μπορεί να πρέπει να επαναληφθεί σε περίπτωση αποτυχίας της αγωγής.

Επομένως θα σας συμβουλεύσουν να μην ταξιδέψετε μακριά από το κέντρο θεραπείας σας έως ότου συμπληρωθεί η αγωγή.

Λόγω του κινδύνου βαριάς μορφής αιμορραγίας κατά την φαρμακευτική μέθοδο διακοπής της εγκυμοσύνης, αν πάσχετε από τυχόν διαταραχές της αιμορραγίας με υποπηκτικότητα (συγγενή ανωμαλία, κ.λ.π.) ή αναιμία, η απόφαση για χρήση της φαρμακευτικής ή χειρουργικής μεθόδου θα πρέπει να γίνει από το θεράποντα γιατρό σας.

**2) Για ασθενείς στις οποίες χορηγείται το MIFEGYNE για τη διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης**

Για την πλήρη αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής, η χρήση του MIFEGYNE πρέπει υποχρεωτικά να ακολουθείται από χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης μετά από 36 έως 48 ώρες και όχι αργότερα.

Τυχόν μικρότερη ή μεγαλύτερη περίοδος χρόνου μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της αγωγής.

**3) Σε όλες τις περιπτώσεις**

Η χρήση του MIFEGYNE απαιτεί τον προσδιορισμό της ομάδας Rhesus του αίματος και επομένως την πρόληψη της Rh άλλο-ανοσοποίησης (αν έχετε αρνητικό Rhesus) καθώς και άλλα γενικά μέτρα που συνήθως λαμβάνονται κατά τη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Μπορεί να μείνετε έγκυος ξανά αμέσως μετά τη συμπλήρωση της διακοπής της εγκυμοσύνης και επομένως θα πρέπει να αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέτρα το συντομότερο δυνατό μετά τη λήψη των δισκίων MIFEGYNE. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος την επόμενη έμμηνο ρύση μετά την αγωγή.

## **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**1) Σε όλες τις περιπτώσεις**

Λόγω των ειδικών ιδιοτήτων της μifeπριστόνης, η αποτελεσματικότητα μακροπρόθεσμης θεραπείας με κορτικοστεροειδή μπορεί να μειωθεί κατά τις 3 έως 4 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε άσθμα και αν παίρνετε κορτιζόνη για να ρυθμιστεί αναλόγως η θεραπευτική αγωγή σας.

Αν παίρνετε επί τακτικής βάσεως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Αν χρειαστεί να πάρετε παυσίτονα λόγω επώδυνων συσπάσεων της μήτρας, δεν πρέπει να πάρετε αντιφλεγμονώδη ή ασπιρίνη χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας. Αν χρειαστεί θα σας συνταγογραφηθεί καταλληλότερη θεραπευτική αγωγή.

**2) Φαρμακευτική εναλλακτική λύση στη χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης**

Ως ειδικό προληπτικό μέτρο και λόγω σπάνιων σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων που έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση ορισμένων τύπων προσταγλανδινών, η φαρμακευτική μέθοδος δε συνιστάται για χρήση αν είστε ηλικίας άνω των 35 ετών και καπνίζετε περισσότερο από 10 τσιγάρα την ημέρα.

Μέθοδος χορήγησης προσταγλανδινών :

Κατά τη λήψη και για τρεις ώρες μετά τη λήψη, θα παρακολουθήσετε στο ιατρικό κέντρο το οποίο θα πρέπει να έχει τον απαραίτητο εξοπλισμό παρακολούθησης.

- 3) Για τη διαδοχική χρήση MIFEGYNE – προσταγλανδίνης, όποια κι αν είναι η ένδειξη Οι σχετικές με τις προσταγλανδίνες προφυλάξεις πρέπει να τηρούνται όπου εφαρμόζεται. Μπορείτε να ζητήσετε περισσότερες πληροφορίες από το γιατρό σας.

## 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα

ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ ΤΥΧΟΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΤΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ Ή ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ ΣΑΣ ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.

### ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Αυτή η μέθοδος διακοπής της εγκυμοσύνης μπορεί να αποτύχει.

Επομένως η επίσκεψη ελέγχου είναι υποχρεωτική. Σε περίπτωση αποτυχίας θα σας προσφερθεί άλλη μέθοδος διακοπής της εγκυμοσύνης.

Σε περίπτωση επιμονής της κολπικής αιμορραγίας ή σε περίπτωση που παραλειφθεί η επόμενη περίοδος ενημερώστε το θεράποντα γιατρό του νοσοκομείου (ή της κλινικής) το συντομότερο δυνατό για να εξακριβωθούν τα κατάλληλα μέτρα ανάλογα με την περίπτωση. Ο κίνδυνος για το έμβρυο σε περίπτωση συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστός. Αν αλλάξετε γνώμη και θέλετε να συνεχίσετε με την εγκυμοσύνη, ρωτήστε το γιατρό σας. Θα σας γίνει πρόταση προγεννητικής παρακολούθησης με επαναλαμβανόμενα υπερηχογραφήματα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την απέκκριση του MIFEGYNE στο μητρικό γάλα. Η χρήση του MIFEGYNE πρέπει να αποφεύγεται κατά το θηλασμό.

ΚΑΤΑ ΚΑΝΟΝΑ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΠΑΝΤΟΤΕ ΝΑ ΕΝΗΜΕΡΩΝΕΤΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ Ή ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ ΣΑΣ ΑΝ ΘΗΛΑΖΕΤΕ, ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΦΑΡΜΑΚΟ.

### ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΩΝ

Δεν είναι γνωστές.

### ΑΘΛΗΜΑΤΑ

Τίποτα δε σας εμποδίζει να ασκείστε εκτός αν δεν αισθάνεστε καλά λόγω παρενεργειών του φαρμάκου.

## 2.6 Δοσολογία

- Για την φαρμακευτική διακοπή της προϊούσης ενδομήτριας εγκυμοσύνης:  
Ο γιατρός θα σας δώσει την παρακάτω συνταγή και θα πρέπει να πάρετε το φάρμακο επί παρουσία του γιατρού, της νοσοκόμας ή της μαίας:

3 δισκία MIFEGYNE τα οποία πρέπει να πάρετε ως μία δόση, με λίγο νερό

### Πρακτικός οδηγός:

1. Μετά τη λήψη του MIFEGYNE, μπορείτε να επιστρέψετε στο σπίτι σας, με ραντεβού σε 36 έως 48 ώρες αργότερα. Θα σας δοθεί αριθμός τηλεφώνου για ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εκτάκτου ανάγκης, πιο συγκεκριμένα σε περίπτωση βαριάς αιμορραγίας. Η αιμορραγία συνήθως αρχίζει 1 έως 2 ημέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE.

Περιστασιακά, η αποβολή μπορεί να σημειωθεί πριν το επόμενο σας ραντεβού για τη λήψη της προσταγλανδίνης. Θα πρέπει, όμως να επιβεβαιωθεί η πλήρης αποβολή και πρέπει να επισκεφθείτε το ιατρικό κέντρο για να γίνει αυτός ο έλεγχος.

2. Στη συνέχεια θα πρέπει να επιστρέψετε στο νοσοκομείο ή την κλινική μετά από 2 μέρες για να πάρετε την προσταγλανδίνη.

Μετά τη λήψη της προσταγλανδίνης, θα πρέπει να ξεκουραστείτε στο νοσοκομείο ή την κλινική για περίπου 3 ώρες και στη συνέχεια μπορείτε να επιστρέψετε στο σπίτι σας. Αν χρειάζεται, θα σας δοθεί συνταγή για αντισυλληπτική μέθοδο.

Το έμβρυο θα αποβληθεί κατά τις ώρες που θα είστε στην κλινική ή εντός των επόμενων ημερών. Η αιμορραγία συνήθως συνεχίζεται έως την επίσκεψη παρακολούθησης.

3. Πρέπει να επιστρέψετε στο νοσοκομείο ή την κλινική για υποχρεωτική επίσκεψη παρακολούθησης 10 έως 14 μέρες μετά τη λήψη του MIFEGYNE. Σε περίπτωση που η εγκυμοσύνη συνεχίζεται ή η αποβολή δεν ήταν πλήρης, θα σας συνταγογραφηθεί κατάλληλη αγωγή.

Επομένως δεν πρέπει να ταξιδέψετε μακριά από το κέντρο έως ότου συμπληρωθεί η όλη διαδικασία.

Φυσικά, αν υπάρχει λόγος ανησυχίας, μπορείτε να επικοινωνήσετε με το νοσοκομείο ή να επιστρέψετε στο νοσοκομείο ή στο κέντρο πριν το ραντεβού. Θα σας δώσουν αριθμό τηλεφώνου με τον οποίο μπορείτε να επικοινωνήσετε σε περίπτωση ανησυχίας ή ανάγκης.

- Για τη μαλάκυνση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης:

#### Πρακτικός οδηγός :

1. Η αγωγή αποτελείται από χορήγηση από το στόμα ενός δισκίου MIFEGYNE στην κλινική τη παρουσία γιατρού ή νοσοκόμας.
2. Μετά τη χορήγηση του MIFEGYNE, μπορείτε να επιστρέψετε στο σπίτι και θα έχετε ραντεβού σε 36 έως 48 ώρες αργότερα για τη χειρουργική επέμβαση.

Θα σας το εξηγήσει ο γιατρός σας.

Μπορεί να σημειωθεί κολπική αιμορραγία μετά τη λήψη του MIFEGYNE, πριν τη χειρουργική επέμβαση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να σημειωθεί αποβολή πριν τη χειρουργική επέμβαση. Θα πρέπει να πάτε στην κλινική για να συμπληρωθεί ο έλεγχος και να εξακριβωθεί ότι η αποβολή ήταν πλήρης.

3. Θα σας δοθεί αριθμός τηλεφώνου για να επικοινωνήσετε σε περίπτωση ανάγκης (ή αν χρειάζεστε ιατρική βοήθεια).
4. Θα πρέπει να επιστρέψετε στο νοσοκομείο ή την κλινική για τη χειρουργική επέμβαση. Μετά την επέμβαση, θα πρέπει να μείνετε εκεί μερικές ώρες να ξεκουραστείτε. Στη συνέχεια μπορείτε να επιστρέψετε στο σπίτι σας, και αν χρειάζεται θα σας δοθεί συνταγή για αντισυλληπτική μέθοδο.

- Για διακοπή της εγκυμοσύνης για ιατρικούς λόγους :

- 3 δισκία MIFEGYNE σε μία δόση τη παρουσία γιατρού, νοσοκόμας ή μαίας,
- θα σας δώσουν ραντεβού να επιστρέψετε στο νοσοκομείο μετά από 36 έως 48 ώρες (2 μέρες) για να πάρετε προσταγλανδίνη της οποίας η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί έως τη συμπλήρωση της αποβολής.

- Για την πρόκληση τοκετού για την αποβολή νεκρού εμβρύου

- 3 δισκία MIFEGYNE ημερησίως για 2 διαδοχικές μέρες.

## ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από το στόμα.

## ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Σύμφωνα με την ιατρική συνταγή.

### ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Το MIFEGYNE χορηγείται ως μια δόση (βλέπε παραπάνω) εκτός της περίπτωσης πρόκλησης τοκετού για την αποβολή νεκρού εμβρύου οπότε η αγωγή συνταγογραφείται συνήθως για 2 διαδοχικές μέρες.

#### 2.7 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με τις συνθήκες χορήγησης, είναι απίθανη η υπερδοσολογία. Οποιοδήποτε όμως σημείο οξείας τοξίκωσης απαιτεί θεραπευτική αγωγή σε εξειδικευμένο περιβάλλον.

#### 2.8 Τι πρέπει να γνωρίζει η Ασθενής σε περίπτωση παράλειψης μιας ή περισσότερων Δόσεων.

Δεν εφαρμόζεται

#### 2.9 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

ΟΠΩΣ ΟΛΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΕΤΣΙ ΚΑΙ ΤΟ MIFEGYNE ΜΠΟΡΕΙ, ΣΕ ΜΕΡΙΚΑ ΑΤΟΜΑ, ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΕΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.

- Σημειώνεται βαριάς μορφής αιμορραγία σε περίπου 5% των περιπτώσεων και μπορεί να απαιτηθεί αιμοστατική απόξεση σε περίπου 1% των περιπτώσεων.
- Σημειώνονται συχνά συσπάσεις της μήτρας οι οποίες συχνά είναι επώδυνες.  
Σε 10 έως 45% των περιπτώσεων σημειώνονται κατά τις ώρες μετά τη λήψη της προσταγλανδίνης: (θα σας δώσουν στην κλινική κατάλληλα παυσίπονα).
- Κατά τη θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης για ιατρικούς λόγους, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ρήξης της μήτρας μετά τη λήψη προσταγλανδίνης. Οι αναφορές αφορούν ειδικά πολύτοκες ή γυναίκες με ουλή από καισαρική τομή.
- Γαστρεντερικές ενέργειες όπως ναυτία, εμετός, διάρροια σημειώνονται συχνά μετά τη χορήγηση προσταγλανδινών.
- Σπάνιες περιπτώσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης
- Άλλες σπάνιες παρενέργειες :  
Αλλεργία όπως δερματικά εξανθήματα ή κνίδωση και άλλες δερματικές διαταραχές.  
Πονοκέφαλος, ίλιγγος, πυρετός.

ΑΝ ΝΟΜΙΖΕΤΕ ΟΤΙ ΕΧΕΤΕ ΑΥΤΕΣ ΤΙΣ ΔΥΣΑΡΕΣΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ Η ΟΠΟΙΕΣΔΗΠΟΤΕ ΑΛΛΕΣ, ΕΝΗΜΕΡΩΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ Η ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ ΣΑΣ (Η ΤΗ ΝΟΣΟΚΟΜΑ).

#### 2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο Ασθενής για την Ημερομηνία Λήξης του Προϊόντος

- Να μη χρησιμοποιείτε τα δισκία μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.



- 2.11 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις για τη φύλαξη του Προϊόντος**  
Τα δισκία MIFEGYNE πρέπει να φυλάσσονται σε συνηθισμένη θερμοκρασία δωματίου  
- Μη χρησιμοποιείτε το MIFEGYNE αν προσέξετε σημεία ζημιάς στο κουτί ή στα δισκία

**2.12 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ**  
Ιούλιος 1999.

### **3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να τα αλλοιώσουν και να τα καταστήσουν επιβλαβή για την υγεία σας.
- Μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε ή που έχουν ήδη λήξει.
- Κρατείστε όλα τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά.

### **4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

## **Appendix 9**

### **Product Labeling for the Netherlands**

**- Label which corresponds to European SPC (Pages 167-176)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

Netherlands

COLLEGE  
TER BEOORDELING VAN  
GENEESMIDDELEN



Bezoekadres	Visitors address
Kalvermarkt 53	Kalvermarkt 53
Telefoon 070 356 74 00	Tel +31 (0)70 356 74 00
Fax 070 356 75 15	Fax +31 (0)70 356 75 15
Postadres	Correspondence address
Postbus 16229	P.O. Box 16229
2500 BE Den Haag	2500 BE The Hague
	The Netherlands
Internet	Internet
www.cbg-meb.nl	www.cbg-meb.nl

Exelgyn  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris  
France

VERZ. 26 AUG. 1999

Den Haag, 25 augustus 1999

Uw brief : 26-7;16-8-1999  
 Uw kenmerk : --  
 Ons kenmerk : Coll. 9913304/14662/RM/CS/ 9915195  
 Zaaknummer : 9905163001  
 Onderwerp : Mifegyne  
 RVG 24206  
 MRP N° FR/H/137/01

Hierbij deel ik u mede dat het College het geneesmiddel

Mifegyne, tabletten 200 mg

RVG 24206

in het register heeft ingeschreven.

./.

Het desbetreffende registerblad doe ik u hierbij toekomen. Aan het registerblad is een bijlage gehecht, bevattende de gegevens bedoeld in artikel 2, eerste lid, onder m van het Besluit registratie geneesmiddelen (deel I B van het registratiedossier), zoals deze door het College zijn goedgekeurd.

**SPC**

The Secretariat of the Board has made the following amendments in the SPC submitted with your letter of 16 August 1999:

- In section 4.4 Waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik, in the 7th/8th line under the box ("de methode kan mislukken en dat de zwangerschap dan met een andere methode dient te worden onderbroken") the word "onderbroken" has been replaced by "afgebroken".
- In section 5.1 Farmacodynamische eigenschappen, in line 25 "2sequentiële" has been corrected into "sequentiële".
- In section 8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen, the registration number has been added ("RVG 24206").

Consequently, this SPC has been issued.

Furthermore, the Board has the following comments on the package leaflet and labelling.

**Package leaflet**

In het register ingeschreven onder

1. Please add the registration number: "RVG 24206".

Wees extra voorzichtig met Mifegyne

2. In line 7, "voorbehoedsmiddel" should be corrected into "voorbehoedsmiddel".

Dosering

Bij het verweken en verwijderen van de ...

3. In the third line under "2. Chirurgische ingreep", "voorbeho" should be corrected into "voorbehoedsmiddel".

Labelling

Kartonnen doos

4. See point 1.

Blister

5. The active substance should be mentioned in Dutch.

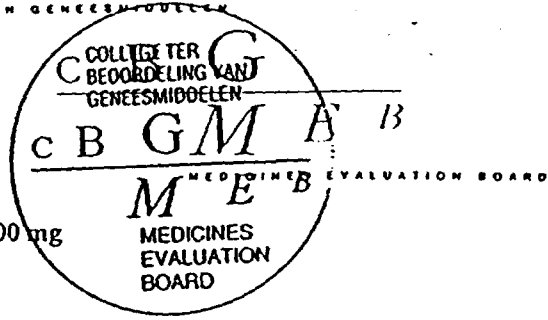
Namens het College ter beoo  
van geneesmiddelen,



Drs. A.H.R. de Meijer  
adjunct-secretaris

Bijlage: 1  
Coll.P2c/AN056

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL



registratienummer RVG 24206

benaming van het geneesmiddel Mifegyne, tabletten 200 mg  
het betreft een farmaceutische specialité

Farmaceutische vorm tablet

hoeveelheid werkzaam(zame) bestanddeel(delen) per doseringseenheid of de concentratie MIFEPRISTONUM 200 mg/stuk

naam en woonplaats registratiehouder Exelgyn, Frankrijk

fabrikant

datum van inschrijving 25 augustus 1999

Houdbaarheidsgegevens:

Verpakking strip  
Materiaal PVC/Al  
Houdbaarheidsperiode 3 jaar  
Bewaartemperatuur maximaal 40 °C

Kanaliseringswijze Uitsluitend recept

Den Haag, 25 augustus 1999

Dr. A.F.A.M. Schobben  
plv. voorzitter

Drs. A.H.R. de Meijer  
adjunct-secretaris

16 AUG. 1999

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MIFEGYNE<sup>®</sup>, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg mifepriston.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele, cilindrische, biconvexe tabletten, met éénzijdig de inscriptie "167 B".

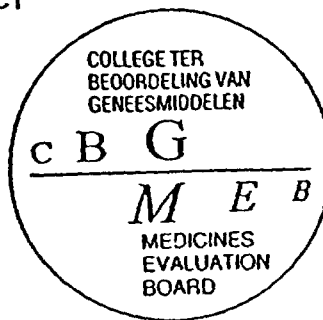
4. KLINISCHE GEGEVENS

Voor de afbreking van een zwangerschap mogen MIFEGYNE<sup>®</sup> en het prostaglandine enkel worden voorgeschreven en toegediend conform de nationale wetgeving en reglementering.

Derhalve mogen ze enkel worden voorgeschreven door een arts die in dienst is van een openbare of particulier ziekenhuis of centrum (dat officieel toestemming heeft voor het uitvoeren van zwangerschapsafbrekingen). Het product wordt toegediend in aanwezigheid van de arts of een gemachtigde gezondheidswerker.

Indien opgelegd door de bovenvermelde wetten en reglementering, dient de patiënte een toestemmingsformulier te tekenen waarmee ze te kennen geeft dat ze volledig werd ingelicht over de methode en de risico's ervan.

Bij de timing van het bezoek dient rekening te worden gehouden met het feit dat bepaalde landen een bezinningsperiode opleggen alvorens mag worden overgegaan tot de abortus.



4.1 Therapeutische indicaties

1) Medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap.

In combinatie met een prostaglandineanaloog, tot 49 dagen amenorroe.

2) Verweking en dilatatie van de baarmoederhals voorafgaand aan een chirurgische zwangerschapsafbreking tijdens het eerste trimester

3) Voorbereiding tot de werking van de prostaglandineanalogen bij een afbreking van de zwangerschap om medische redenen (na het eerste trimester).

4) Inductie van de weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood.

Bij patiënten bij wie prostaglandine of oxytocine niet kan worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

1) Medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap

Het doseringsschema bestaat uit:

600 mg mifepriston (ofwel 3 tabletten van 200 mg) in één enkele inname per os, 36 tot 48 uur later gevolgd door de toediening van een prostaglandineanaloog: 400 µg misoprostol per os of 1 mg gemeproost langs vaginale weg.

**2) Verweking en dilatatie van de baarmoederhals voorafgaand aan een chirurgische zwangerschapsafbreking tijdens het eerste trimester**

200 mg mifepriston (één tablet), gevolgd door een chirurgische zwangerschapsafbreking 36 tot 48 uur later (maar niet later dan 48 uur).

**3) Voorbereiding tot de werking van prostaglandineanalogen bij een afbreking van de zwangerschap om medische redenen (na het eerste trimester)**

600 mg mifepriston (hetzij 3 tabletten van 200 mg) in één enkele inname per os, 36 tot 48 uur voor de geplande toediening van het prostaglandine, die zo vaak mag worden herhaald als nodig.

**4) Inductie van de weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood.**

600 mg mifepriston (ofwel 3 tabletten van 200 mg) in één enkele inname per os 2 dagen na elkaar.

Als er geen weeën binnen 72 uur na de eerste toediening van mifepriston ontstaan, dienen de weeën te worden geïnduceerd met de gebruikelijke technieken.

#### 4.3 Contra-indicaties

*Dit geneesmiddel MAG NOOIT worden voorgeschreven in de volgende situaties:*

**Bij alle indicaties**

- chronische bijnierinsufficiëntie
- bekende allergie voor mifepriston of voor één van de andere bestanddelen van de tablet
- ernstig astma, welke nog niet behandeld is of onbehandelbaar blijkt te zijn

**Bij de indicatie: "Medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap"**

- zwangerschap niet bevestigd door laboratoriumonderzoek of echografie
- zwangerschap van 50 dagen amenorroe of meer
- vermoeden van extra-uteriene zwangerschap
- in geval van een contra-indicatie voor het uitgekozen prostaglandineanaloog

**In de indicatie: "Verweking en dilatatie van de baarmoederhals voor een chirurgische zwangerschapsafbreking tijdens het eerste trimester"**

- zwangerschap niet bevestigd door laboratoriumonderzoek of echografie,
- zwangerschap van 84 dagen amenorroe of meer (naargelang de van kracht zijnde wetgeving)
- vermoeden van extra-uteriene zwangerschap

**Voorbereiding tot de werking van de prostaglandineanalogen bij een afbreking van de zwangerschap om medische redenen (na het eerste trimester)**

- de contra-indicaties van het geselecteerde prostaglandineanaloog

**In de indicatie: "Inductie van de weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood".**

Mocht een combinatietherapie met een prostaglandine noodzakelijk zijn, zijn de contra-indicaties van het geselecteerde prostaglandineanaloog van toepassing.

#### 4.4 Waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij het gebruik

##### *Waarschuwingen*

Bij gebrek aan specifieke studies wordt MIFEGYNE® niet aangeraden bij patiënten met:

- nierinsufficiëntie
- leverinsufficiëntie
- ondervoeding

##### 1) Medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap

De vrouw dient actief betrokken te zijn, en moet geïnformeerd zijn dat:

- de behandeling dient te worden gecombineerd met een prostaglandine, dat bij een tweede bezoek zal worden toegediend
- ze op controle dient te komen (3<sup>de</sup> bezoek) 10 tot 14 dagen na de inname van MIFEGYNE® teneinde na te gaan of de vrucht volledig afgedreven is
- de methode kan mislukken en dat de zwangerschap dan met een andere methode dient te worden afgebroken.

Als de patiënte zwanger is geworden ondanks de aanwezigheid van een spiraaltje, dient dit te worden verwijderd alvorens MIFEGYNE® toe te dienen.

Soms wordt de vrucht afgedreven nog voor de toediening van prostaglandines (in ongeveer 3% van de gevallen). In dat geval dient de patiënte toch nog op controle te komen om na te gaan of de vrucht volledig is afgedreven en of de baarmoeder leeg is.

- Risico's van de methode

##### Mislukkingen

Gezien het niet te verwaarlozen risico van mislukkingen (1,3 tot 7,5% van de gevallen) dient de arts bij het controlebezoek na te gaan of de vrucht volledig is afgedreven.

##### Bloeding

De patiënte moet worden ingelicht over de mogelijkheid van optreden van een langdurige (tot 12 dagen na inname van MIFEGYNE®) en soms overvloedige vaginale bloeding. Een bloeding treedt nagenoeg steeds op en getuigt geenszins van een volledige afdrijving.



De patiënte dient het advies te krijgen niet te ver van de plaats van behandeling weg te gaan zolang niet is vastgesteld dat de afdriving volledig is. Men dient haar instructies te geven met wie ze contact kan opnemen of waar ze naartoe kan gaan in geval van problemen, met name bij zeer zwaar vaginaal bloedverlies.

De patiënte dient binnen 10 tot 14 dagen na de inname van MIFEGYNE® op consult te komen om met de geijkte middelen (lichamelijk onderzoek, echografie, bepaling van de bèta-HCG-concentratie) na te gaan of de afdriving volledig is en of de vaginale bloeding gestopt is. Als de patiënte na het controlebezoek nog steeds bloed verliest, dient men na enkele dagen opnieuw te controleren of het gestopt is.

Bij vermoeden van voortbestaan van de zwangerschap kan een echografie noodzakelijk zijn om uit te maken of de vrucht levensvatbaar is.

Als de patiënte op dat ogenblik nog vaginaal bloed verliest, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van onvolledige abortus of een onopgemerkte extra-uteriene zwangerschap. Een gepaste behandeling is dan noodzakelijk.

Als de patiënte nog zwanger blijkt te zijn na het consult, dient men de patiënte voor te stellen de zwangerschap te beëindigen met een andere techniek.

Gezien het risico van soms ernstige bloedingen waarvoor een hemostatische curettage vereist is (0 tot 1,4% van de gevallen bij zwangerschapsafbreking met geneesmiddelen) dienen de patiënten met stollingsstoornissen of anemie bijzonder goed te worden gevolgd. De beslissing tot medische of chirurgische zwangerschapsafbreking dient te worden genomen in overleg met specialisten naargelang de aard van de stollingsstoornis en de mate van de anemie.

## 2) Verweking en dilatatie van de baarmoederhals voorafgaand aan een chirurgische zwangerschapsafbreking

Om ten volle doeltreffend te zijn, dient men maximaal 36 tot 48 uur na toediening van MIFEGYNE® de zwangerschap chirurgisch te beëindigen.

### • Risico's van de methode

#### Bloeding

De patiënte dient te worden ingelicht over het risico van soms overvloedige vaginale bloeding na inname van MIFEGYNE®. Ze moet ook worden gewaarschuwd voor de (weliswaar kleine) mogelijkheid van vruchtafdriving voordat chirurgische onderbreking van de zwangerschap heeft plaatsgevonden. Ze moet ook weten tot wie ze zich kan wenden om na te gaan of de afdriving volledig is, of in geval van een noodsituatie.

#### Andere risico's

De risico's van elke chirurgische ingreep.

## 3) In alle gevallen

Bij gebruik van MIFEGYNE® moet de rhesusfactor worden bepaald, dient rhesusallo-immunisatie te worden voorkomen en dienen andere algemene maatregelen te worden genomen die gewoonlijk bij een zwangerschapsafbreking worden genomen.

In klinische studies hebben zich zwangerschappen voorgedaan tussen de vruchtafdrijving en het hervatten van de menstruatie.

Om mogelijke blootstelling van een volgende zwangerschap aan mifepriston te voorkomen, verdient het aanbeveling bevruchting te voorkomen tijdens de volgende menstruele cyclus. Derhalve dient zo snel mogelijk na de toediening van mifepriston te worden gestart met een betrouwbare contraceptieve methode.

*Voorzorgen bij het gebruik van MIFEGYNE®*

#### **1) In alle gevallen**

Bij vermoeden van acute bijnierinsufficiëntie dient dexamethason te worden gegeven. 1 mg dexamethason antagoneert een dosis van 400 mg mifepriston.

Doordat mifepriston de werking van de glucocorticosteroiden tegengaat, zou de doeltreffendheid van een langetermijnbehandeling met corticosteroiden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met astma) kunnen verminderen gedurende 3 tot 4 dagen na de inname van MIFEGYNE®. De behandeling dient te worden aangepast.

Theoretisch kunnen niet-steroidale antiflogistica (NSAID's) zoals aspirine (acetylsalicylzuur) door hun prostaglandineremmende eigenschappen de doeltreffendheid van de methode verminderen. Gebruik bij voorkeur andere pijnstillers dan NSAID's.

#### **2) Medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap**

Zeldzame ernstige cardiovasculaire problemen werden gerapporteerd na intramusculaire toediening van het prostaglandineanaloog sulproston (uit de handel genomen in 1992). Dergelijke gevallen werden niet meer gerapporteerd sinds het gebruik van PGE<sub>1</sub>-analogen (gemeproston of misoprostol). Daarom en als speciale voorzorgsmaatregel verdient de methode met geneesmiddelen geen aanbeveling bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en bij vrouwen die meer dan 10 sigaretten per dag roken.

#### **Methode van toediening van de prostaglandines:**

Tijdens de toediening en gedurende drie uur na de toediening moeten de patiënten ter observatie in het medisch centrum blijven; het medisch centrum moet beschikken over de juiste monitoringsapparatuur.

#### **3) bij het gecombineerd gebruik van MIFEGYNE® - prostaglandine, ongeacht de indicatie**

De voorzorgen behorend bij de gebruikte prostaglandine dienen, waar relevant, te worden nageleefd.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen studies uitgevoerd ter evaluatie van mogelijke interacties tussen mifepriston en andere geneesmiddelen.

#### **4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Bij dieren (zie rubriek 5.3. "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek") heeft mifepriston een aborterend effect zodat het eventuele teratogene effect van de stof niet goed kan worden geëvalueerd.

In doses die geen abortus opwekken, werden geïsoleerde gevallen van misvormingen waargenomen bij konijnen, maar niet bij ratten en muizen. Het aantal gevallen was evenwel te klein om als significant te worden beschouwd of om te kunnen worden toegeschreven aan mifepriston.

De enkele gevallen van misvormingen die bij de mens werden gerapporteerd, zijn ontoereikend om een oorzakelijk verband met mifepriston alleen of met de combinatie mifepriston - prostaglandines vast te stellen. De gegevens zijn dus te beperkt om uit te maken of mifepriston teratogeen werkt bij de mens.

Hieruit volgt:

- gezien het risico van mislukking van de methode met geneesmiddelen van zwangerschapsafbreking en het onbekende risico voor de foetus is het absoluut noodzakelijk dat de patiënte zich op het controlebezoek aanmeldt (zie rubriek 4.4.: "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").
- als bij het controlebezoek blijkt dat de methode mislukt is (*actieve levensvatbare zwangerschap*) en als de patiënte nog steeds haar zwangerschap wil beëindigen, dient een andere methode van zwangerschapsafbreking te worden toegepast.
- als de patiënte haar zwangerschap wil voortzetten, zijn de huidige gegevens te beperkt om een stelselmatige beëindiging van de zwangerschap te rechtvaardigen. In dat geval verdient een zorgvuldige echografische monitoring van de zwangerschap aanbeveling.

#### *Borstvoeding*

Mifepriston is een lipofiele stof en kan dus theoretisch in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij gebrek aan gegevens verdient het aanbeveling mifepriston niet te gebruiken tijdens borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken**

Geen bekend.

#### **4.8 Bijwerkingen**

*De meest voorkomende bijwerkingen*

##### • Urogenitaal

- bloedingen: ernstige bloedingen komen voor in ongeveer 5% van de gevallen; in tot 1,4% van de gevallen kan dan een hemostatische curettage vereist zijn
- zeer frequent baarmoedercontracties of -krampen (10 tot 45% van de gevallen) de eerste uren na de inname van prostaglandines
- bij een zwangerschapsafbreking tijdens het tweede trimester of bij inductie van weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood tijdens het derde trimester werden zeldzame gevallen van baarmoederruptuur gerapporteerd na de inname van prostaglandines, vooral bij multiparae of bij vrouwen met een litteken van een keizersnede.

- Gastro-intestinaal
  - lichte tot matige buikkrampen
  - nausea en braken
- Bijwerkingen die te wijten zijn aan het gebruik van de prostaglandines:
  - nausea, braken of diarree en zelden hypotensie (0,25%)

*Andere bijwerkingen*

- Overgevoeligheid en huid:
  - overgevoeligheid: zelden huidrash (0,2%), enkele gevallen van urticaria
  - enkele gevallen van erythrodermie, erythema nodosum en necrose van de epidermis werden gerapporteerd.
- Andere orgaanstelsels

Zeldzame gevallen van hoofdpijn, zich niet lekker voelen, vagale symptomen (warmteopwellingen, duizeligheid en rillingen werden gerapporteerd) en koorts.

#### 4.9 Overdosering

Na grootschalig klinisch gebruik werden geen gevallen van acute intoxicatie gerapporteerd.

Bij overdosering zouden tekenen van bijnierinsufficiëntie kunnen optreden. In geval van tekenen van een acute intoxicatie moet de patiënte een gespecialiseerde behandeling krijgen, waaronder toediening van dexamethason.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ANDERE GESLACHTSHORMONEN EN MODULATOREN VAN DE VOORTPLANTINGSFUNCTIE/ANTI-PROGESTAGEEN (G03 x B01: urogenitaal stelsel en geslachtshormonen).

Mifepriston is een synthetisch steroïd dat een antiprogestatieve werking heeft door competitie met progesteron voor de progesteronreceptoren.

In doses van 3 tot 10 mg/kg per os inhibeert mifepriston de werking van endogeen of exogeen progesteron bij diverse diersoorten (ratten, muizen, konijnen en apen). Deze werking uit zich bij knaagdieren in een beëindiging van de dracht.

In doses van 1 mg/kg of meer gaat mifepriston bij vrouwen de effecten van progesteron op het endometrium en het myometrium tegen. Tijdens de zwangerschap sensibiliseert mifepriston het myometrium voor de contractiestimulerende effecten van de prostaglandines. Tijdens het eerste trimester zorgt een voorbehandeling met mifepriston voor een verwijding en opening van de baarmoederhals. Hoewel klinische gegevens hebben uitgewezen dat mifepriston de verwijding van de baarmoederhals bevordert, zijn er geen aanwijzingen dat dit resulteert in een vermindering van het aantal vroege of late complicaties bij het dilatatieproces.