

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mifegyne, tabletten 200 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 200 mg mifepriston.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele, cilindrische, biconvexe tabletten, met een diameter van 11 mm en met "167 B" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Voor zwangerschapsafbreking mogen het antiprogesteron mifepriston en de prostaglandineanaloog uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden volgens de nationale wetgeving en reglementering van het land.

4.1 Therapeutische indicaties

1-Medicamenteuze afbreking van een ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap.

In combinatie met een prostaglandineanaloog, tot 63 dagen amenorroe (zie rubriek 4.2).

2-Verzachting en dilatatie van de cervix uteri voor de chirurgische afbreking van de zwangerschap tijdens het eerste trimester.

3-Voorbereiding van de werking van prostaglandineanalogen voor de afbreking van zwangerschap om medische redenen (*na het eerste trimester*).

4-Opwekking van weeën bij overlijden van de foetus *in utero*.

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor prostaglandine of oxytocine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1- Medicamenteuze afbreking van een ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap

De toedieningswijze is als volgt:

- Tot 49 dagen van amenorroe:

Mifepriston wordt ingenomen als een enkele orale dosis van 600 mg (3 tabletten van elk 200 mg), na 36 tot 48 uur gevolgd door de toediening van de prostaglandineanaloog: misoprostol 400 µg oraal of gemeprostat 1 mg vaginaal.

Samenvatting van de Productkenmerken

Als alternatief kan 200 mg mifepriston (1 tablet van 200 mg) worden gebruikt als een enkele orale dosis, na 36 tot 48 uur gevolgd door toediening van de prostaglandineanaloog gemeprost 1 mg vaginaal. (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Dosisaanpassing naar een hogere dosis (600 mg) is nodig bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

- Tussen 50-63 dagen van amenorroe:

Mifepriston wordt ingenomen als een enkele orale dosis van 600 mg (3 tabletten van elk 200 mg), na 36 tot 48 uur gevolgd door de toediening van de prostaglandineanaloog gemeprost 1 mg vaginaal.

In plaats hiervan kan ook 200 mg mifepriston (1 tablet van 200 mg) gebruikt worden in een enkele orale dosis, 36 tot 48 uur later gevolgd door de toediening van de prostaglandineanaloog gemeprost 1 mg vaginaal (zie rubriek 5.1. Farmacodynamische eigenschappen).

Dosisaanpassing naar een hogere dosis (600 mg) is nodig bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Informatie over de dosering van misoprostol of gemeprost vindt u in de respectievelijke productinformatie.

2- Verzachting en dilatatie van de cervix uteri voor de chirurgische afbreking van de zwangerschap tijdens het eerste trimester

Mifepriston wordt ingenomen als een enkele orale dosis van 200 mg (1 tablet), na 36 tot 48 uur (maar niet later) gevolgd door chirurgische afbreking van de zwangerschap.

3- Voorbereiding van de werking van prostaglandineanalogen voor de afbreking van zwangerschap om medische redenen

Mifepriston wordt ingenomen als een enkele orale dosis van 600 mg (3 tabletten van elk 200 mg), 36 tot 48 uur voor de geplande toediening van prostaglandine, die zo vaak als geïndiceerd zal worden herhaald.

4- Opwekking van weeën bij overlijden van de foetus *in utero*

Mifepriston wordt ingenomen als een enkelvoudige orale dagelijkse dosis van 600 mg (3 tabletten van elk 200 mg) op twee achtereenvolgende dagen.

De weeën moeten met de gebruikelijke methoden worden opgewekt indien ze niet binnen de 72 uur na de eerste toediening van mifepriston begonnen zijn.

Braken binnen 45 minuten na de inname kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van mifepriston: orale inname van een nieuwe dosis mifepriston 600 mg (bijv. tabletten van 200 mg) wordt in dit geval aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van mifepriston bij adolescenten.

Wijze van toediening

Mifepriston tabletten zijn uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik en mogen niet via een andere route worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Dit product MAG NOOIT voorgeschreven worden in de volgende situaties.

Voor alle indicaties:

- chronische adrenale insufficiëntie,
- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),
- niet door therapie gecontroleerde ernstige astma,
- erfelijke porfyrie.

Voor de indicatie: medicamenteuze afbreking van een ontwikkelende zwangerschap

- niet door echografie of biologische testen bevestigde zwangerschap,
- zwangerschap voorbij 63 dagen amenorroe,
- vermoedelijke extra-uteriene zwangerschap,
- contra-indicatie voor de geselecteerde prostaglandineanaloog.

Voor de indicatie: verzachting en dilatatie van de cervix uteri voor de chirurgische afbreking van de zwangerschap:

- niet door echografie of biologische test bevestigde zwangerschap,
- zwangerschap van 84 dagen of meer van amenorroe,
- vermoedelijke extra-uteriene zwangerschap.

Voor de indicatie: voorbereiding van de werking van prostaglandineanalogen voor de afbreking van zwangerschap om medische redenen (*na het eerste trimester*):

- contra-indicatie voor de geselecteerde prostaglandineanaloog.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Vanwege zijn abortieve eigenschappen mag mifepriston nooit worden gebruikt bij een zwangere vrouw die haar zwangerschap wil voldragen.

De duur van zwangerschap moet worden bepaald aan de hand van het gesprek met de patiënte en het klinische onderzoek. Echografie van de baarmoeder wordt aanbevolen.

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen, waaronder toxische epidermale necrolyse en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, gemeld in samenhang met mifepriston (zie rubriek 4.8). Als bij een patiënt een ernstige cutane bijwerking optreedt, moet de behandeling met mifepriston onmiddellijk worden gestaakt. Herbehandeling met mifepriston wordt niet aanbevolen.

De farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van mifepriston 200 mg werden onderzocht bij vrouwen met een matig ernstige leverfunctiestoornis versus gezonde vrouwen met een normale leverfunctie. Statistische analyses van totale AUC ∞ en C $_{max}$ voor mifepriston, N-gedemethyleerde metaboliet, gehydroxyleerde metaboliet en di-gedemethyleerde metaboliet vertoonden zowel een

daling in totale piek als in blootstelling bij patiënten met matige leverfunctiestoornis, in vergelijking tot gezonde deelnemers. Deze daling in blootstelling is mogelijk te verklaren door een daling in absorptie en/of eiwitbinding. De mogelijke gevolgen van een matig ernstige leverfunctiestoornis op de hoeveelheid ongebonden mifepriston kon echter niet worden vastgesteld. Daarom zijn de klinische gevolgen van de toediening van 200 mg mifepriston aan patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis onbekend.

Bij gebrek aan specifieke studies is mifepriston niet aanbevolen bij patiënten met:

- ondervoeding
- leverinsufficiëntie
- nierinsufficiëntie.

1- Medicamenteuze afbreking van een ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap

Deze methode vereist een actieve betrokkenheid van de vrouw. Zij moet geïnformeerd worden over de vereisten van de methode:

- de noodzaak van het combineren van behandeling met een prostaglandineanaloog die moet worden toegediend tijdens een tweede bezoek 36–48 uur na de toediening van dit geneesmiddel,
- de noodzaak van een vervolfbezoek (3de bezoek) binnen 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston om te controleren of er sprake is van volledige afdrijving,
- de mogelijke mislukking van de methode, die aanleiding zou geven tot een zwangerschapsafbreking met een andere methode.

In het geval van een zwangerschap met een spiraaltje *in situ*, moet het spiraaltje voor de toediening van mifepriston verwijderd worden.

- Risico's van de methode

- Mislukking

Er is sprake van een niet te verwaarlozen risico van aanhoudende zwangerschap. Dit doet zich voor in 1,3 tot 7,5% van de gevallen en maakt het controlebezoek noodzakelijk om te verifiëren of er sprake is van een volledig afdrijving. In het zeldzame geval dat de expulsie niet volledig is, kan een chirurgische ingreep noodzakelijk zijn. De effectiviteit van medicamenteuze wijze van zwangerschapsafbreking vermindert met pariteit, en dus met toenemende leeftijd van de vrouw.

- Bloedingen

De patiënte moet geïnformeerd worden over het optreden van langdurige vaginale bloedingen (gemiddeld ongeveer 12 dagen of langer na de inname van mifepriston). Deze bloedingen kunnen overvloedig zijn. Bloedingen treden in vrijwel alle gevallen op en zijn in geen geval een bewijs van een volledige afdrijving. De bloeding kan zeer snel na inname van misoprostol optreden, maar soms ook later:

- Bij 60% vindt de afdrijving plaats binnen 4 uur na inname van misoprostol.
- Bij de resterende 40% vindt de afdrijving plaats binnen 24 tot 72 uur na inname van misoprostol.

De afdrijving treedt zelden op vóór de toediening van de prostaglandineanaloog (rond de 3% van de gevallen). Dit maakt het controlebezoek om na te gaan of de afdrijving volledig en de baarmoeder leeg is niet overbodig.

De patiënte moet geïnformeerd worden dat zij niet ver uit de buurt van het behandelcentrum mag reizen zolang geen volledige afdrijving vastgesteld is. Zij moet nauwkeurige instructies krijgen over wie zij moet

raadplegen en waar zij naartoe kan in het geval van problemen, in het bijzonder in het geval van zeer ernstige vaginale bloedingen. Dit zijn bloedingen die langer aanhouden dan 12 dagen en/of die zwaarder zijn dan de normale menstruatiebloeding.

Binnen een periode van 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston moet een controlebezoek plaatsvinden om op de juiste wijze (klinisch onderzoek in combinatie met bèta-HCG-meting of echografie) na te gaan of de afdriving volledig is geweest en de vaginale bloeding gestopt is. In het geval van aanhoudende (zelfs lichte) bloedingen na het controlebezoek, moet na enkele dagen gecontroleerd worden of de bloedingen gestopt zijn. Indien men een aanhoudende zwangerschap vermoedt, kan een bijkomende echografie nodig zijn.

Het aanhouden van vaginale bloedingen voorbij dit punt kan op een onvolledige afdriving wijzen, of op een niet-gediagnosticeerde ectopische zwangerschap; in dit geval moet men een gepaste behandeling overwegen.

Aangezien in 0 tot 1,4% van de gevallen tijdens de medicamenteuze zwangerschapsafbreking ernstige bloedingen optreden die een hemostatische curettage vereisen, verdienen patiënten met hemostatische aandoeningen met hypocoagulabiliteit of met anemie bijzondere aandacht. De beslissing om de medicamenteuze of de chirurgische methode te gebruiken, moet met specialisten overlegd worden, afhankelijk van het type van de hemostatische aandoening en de ernst van de anemie.

In het geval van een na het vervolgbezoek gediagnosticeerde aanhoudende zwangerschap, zal men de vrouw een zwangerschapsafbreking door middel van een andere methode voorstellen.

Infectie:

Ernstige gevallen (waaronder dodelijke gevallen) van toxische en septische shock na infectie met atypische pathogenen (*Clostridium sordellii* of *Escherichia coli*) zijn gemeld na medicamenteuze abortus met 200 mg mifepriston gevolgd door niet-geautoriseerde vaginale of buccale toediening van misoprostoltabletten. Artsen moeten zich bewust zijn van deze potentieel dodelijke complicatie.

2-Verzachting en dilatatie van de cervix uteri voor de chirurgische afbreking van de zwangerschap

Opdat de therapie volledig effectief zou zijn, moet het gebruik van Mifegyne na 36 tot 48 uur en niet later gevolgd worden door chirurgische afbreking.

- Risico's van de methode

- Bloedingen

De vrouw moet geïnformeerd worden over het risico van vaginale bloedingen die ernstig kunnen zijn, na het gebruik van Mifegyne. Zij moet geïnformeerd worden over het risico van abortus voor de chirurgie (hoewel dit minimaal is). Zij moet weten waar zij heen moet om de volledigheid van de afdriving te laten controleren, of in noodgevallen.

Aangezien bij ongeveer 1% van de patiënten ernstige bloedingen optreden die curettage vereisen, verdienen patiënten met hemostatische aandoeningen, hypocoagulabiliteit of ernstige anemie bijzondere aandacht.

- Overige risico's

De risico's van de chirurgische ingreep.

Voorzorgen voor het gebruik

1- In alle gevallen

Bij vermoedens van acute adrenale insufficiëntie is de toediening van dexamethason aanbevolen. 1 mg dexamethason antagoneert een dosis van 400 mg mifepriston.

Vanwege de antiglucocorticoïde werking van mifepriston kan de effectiviteit van een corticosteroïde behandeling op lange termijn, met inbegrip van de inhalatie van corticosteroïden door astmatische patiënten, afnemen gedurende drie tot vier dagen na de inname van Mifegyne. De behandeling moet worden aangepast.

Rhesus-allo-immunisatie

Voor de medicamenteuze zwangerschapsafbreking is een resusbepaling noodzakelijk en vervolgens de preventie van resus-allo-immunisatie, evenals andere algemene maatregelen die doorgaans tijdens een zwangerschapsafbreking worden genomen.

Start van anticonceptie na medicamenteuze beëindiging van de zwangerschap

In klinische proeven traden zwangerschappen op tussen de afrijving van het embryo en de hervatting van de menstruatie. Daarom wordt aanbevolen onmiddellijk met anticonceptie te starten zodra een beëindiging van een zwangerschap via een medicamenteuze procedure medisch is bevestigd.

Overig

De bij prostaglandineanalogen behorende voorzorgsmaatregelen moeten eveneens worden gevolgd.

2- Medicamenteuze afbreking van een ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap

Zeldzame maar ernstige cardiovasculaire voorvallen (myocardinfarct en/of samentrekking van de kransslagaderen en ernstige hypotensie) zijn gemeld na gebruik van prostaglandineanaloog. Om deze reden moeten vrouwen met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. ouder dan 35 jaar met chronisch roken, hyperlipidemie, diabetes) of met een gediagnosticeerde cardiovasculaire aandoening voorzichtig behandeld worden.

3- Voor het sequentiële gebruik van Mifegyne - Prostaglandine, ongeacht de indicatie

De bij prostaglandine behorende voorzorgsmaatregelen moeten worden gevolgd waar relevant

Methode voor de toediening van prostaglandine

Tijdens de inname en drie uur daarna, dient de patiënt gevolgd te worden in het behandelcentrum, om eventuele acute effecten van prostaglandinetoediening niet over het hoofd te zien. Het behandelcentrum dient toegerust te zijn met adequate medische faciliteiten.

Bij ontslag uit het behandelcentrum, dient aan alle vrouwen de juiste noodzakelijke medicamenten verstrekt te worden, waarbij zij volledig geïnformeerd worden over de waarschijnlijke tekenen en symptomen die zij kunnen ervaren. Zij dienen directe toegang te hebben tot het behandelcentrum via de telefoon of ter plaatse.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interactie

In theorie kan de werkzaamheid afnemen vanwege de antiprostaglandine-eigenschappen van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief aspirine (acetylsalicylzuur). Sommige onderzoeksresultaten suggereren dat gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de prostaglandinetoediening geen negatief effect heeft op de effectiviteit van mifepriston of de prostaglandine op de cervicale rijping of baarmoedercontractiliteit en dat de klinische werkzaamheid van medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet is afgenomen.

Farmacokinetische interactiesEffect van andere geneesmiddelen op mifepriston

Bij gelijktijdige toediening van mifepriston met CYP3A4-remmer itraconazol nam de AUC van mifepriston toe met een factor 2,6 en de metabolieten 22-hydroxymifepriston en N-demethylmifepriston namen toe met respectievelijk met een factor 5,1 en 1,5. De C_{max} van mifepriston en 22-hydroxymifepriston namen toe met respectievelijk een factor 1,5 en factor 1,8. De C_{max} van N-demethylmifepriston nam af tot 0,7-voud. De blootstelling kan toenemen wanneer mifepriston gelijktijdig gegeven wordt met een sterke CYP3A4-remmer (C_{max} neemt toe met een factor 1,5). Dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer mifepriston gelijktijdig wordt gegeven met een CYP3A4-remmer (bijv. itraconazol, ketoconazol, erythromycine of grapefruitsap).

Bij gelijktijdige toediening van mifepriston met een CYP3A4-inductor rifampicine neemt de AUC van mifepriston af met een factor 6,3 en zijn metabolieten 22-hydroxymifepriston en N-demethylmifepriston respectievelijk met een factor 20 en factor 5,9. De werkzaamheid van mifepriston kan hierdoor afnemen wanneer mifepriston gelijktijdig wordt gegeven met een CYP3A4-inductor (bijv. rifampicine, dexamethason, sint-janskruid en bepaalde anticonvulsiva zoals fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine). Daarom wordt geadviseerd om in geval van een medicamenteuze zwangerschapsafbreking, een patiënte die behandeld wordt met een sterke of matige CYP3A4-inductor, een enkele orale dosis van 600 mg (3 tabletten van 200 mg) toe te dienen, gevolgd door toediening van de prostaglandine-analoog (misoprostol 400 µg of gemeprost 1 mg vaginaal) na 36 tot 48 uur.

Effect van mifepriston op andere geneesmiddelen

In vitro en *in vivo*-gegevens hebben aangetoond dat mifepriston een CYP3A4-remmer is. Bij gelijktijdige toediening van mifepriston kunnen de plasmaspiegels van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 toenemen. Als gevolg van de langzame verwijdering van mifepriston uit het lichaam, kan een dergelijke wisselwerking gedurende een lange periode na de toediening waargenomen worden. Daarom moet men behoedzaam zijn wanneer mifepriston toegediend wordt samen met middelen die CYP3A4-substraten zijn en een smal therapeutisch bereik hebben, waaronder bepaalde stoffen die tijdens algemene anesthesie gebruikt worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap

Bij dieren (zie rubriek 5.3 Preklinische veiligheidsgegevens), verhindert de abortieve werking van mifepriston een correcte beoordeling van eventuele teratogene effecten van het molecuul.

Bij subabortieve doses werden misvormingen waargenomen bij konijnen, maar niet bij ratten, muizen of apen.

In de klinische praktijk zijn zeldzame gevallen gemeld van misvormingen aan de uiteinden van de onderste ledematen bij toediening van alleen mifepriston of in combinatie met prostaglandine. Een van de mogelijke mechanismen zou het amnionstrengsyndroom (amniotic band syndrome) kunnen zijn. De gegevens zijn echter te beperkt om te bepalen of het molecuul een humaan teratogeen is.

Bijgevolg:

- moet men de vrouw informeren dat het vervolgbezoek verplicht is, vanwege het gevaar op mislukking van de medicamenteuze zwangerschapsafbreking en het risico voor de foetus (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Indien tijdens het controlebezoek blijkt dat de methode gefaald heeft (leefbare doorlopende zwangerschap) en indien de patiënte nog steeds akkoord gaat, moet de zwangerschapsafbreking met een andere methode worden voltooid.
- Indien de patiënt de zwangerschap wenst verder te zetten, zijn de beschikbare gegevens te beperkt om een systematische beëindiging van een blootgestelde zwangerschap te rechtvaardigen. In dat

geval zal men een zorgvuldige echografische controle van de zwangerschap doorvoeren met speciale aandacht voor de ledematen.

Borstvoeding

Mifepriston wordt in kleine hoeveelheden in moedermelk uitgescheiden. Bijgevolg moet het gebruik van mifepriston tijdens de borstvoeding vermeden worden.

Vruchtbaarheid

Mifepriston heeft geen invloed op de vruchtbaarheid. Het is mogelijk dat de vrouw weer zwanger wordt zodra de zwangerschapsbeëindiging is voltooid. Daarom is het belangrijk de patiënte te instrueren meteen met anticonceptie te beginnen zodra de beëindiging van de zwangerschap is bevestigd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over een effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden als inherente bijwerking van het abortusproces. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet met deze mogelijke bijwerking rekening worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van het optreden van bijwerkingen worden als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak:

- Infectie na abortus. Vermoede of bevestigde infecties (endometritis, pelvic inflammatory disease) werden gerapporteerd bij minder dan 5% van de vrouwen.

Zeer zelden:

- Zeer zeldzame gevallen van ernstige of fatale toxische en septische shock (veroorzaakt door *Clostridium sordellii* of *Escherichia coli*), met of zonder optreden van koorts of andere duidelijke symptomen van infectie, zijn gerapporteerd na medicamenteuze abortus met toepassing van niet-geautoriseerde vaginale of buccale toediening van misoprostoltabletten voor oraal gebruik. Artsen moeten bedacht zijn op deze potentieel fatale complicatie (zie rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik).

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

- Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Soms:

- Hypotensie (0,25%)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Misselijkheid, braken, diarree (deze maagdarmpneffecten gerelateerd aan prostaglandine gebruik worden vaak gemeld)

Vaak:

- Krampen, licht of matig

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:

- Overgevoeligheid: soms huiduitslag (0,2%)

Zelden:

- Enkele gevallen van urticaria, erythrodermie, erythema nodosum en toxische necrose van de epidermis zijn gerapporteerd.

Zeer zelden:

- Angio-oedeem

Onbekend:

Acute generaliseerde exanthemateuze pustulose

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak:

- Zeer frequent uteruscontracties of -krampen (10 tot 45% van de gevallen) de eerste uren na de inname van prostaglandines.

Vaak:

- Ernstige bloedingen komen voor in ongeveer 5% van de gevallen; in tot 1,4% van de gevallen kan dan een hemostatische curettage vereist zijn.

Zelden:

- Bij een zwangerschapsafbreking tijdens het tweede trimester van de zwangerschap of bij inductie van weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood binnen het derde trimester werden zeldzame gevallen van uterusruptuur gerapporteerd na de inname van prostaglandines, vooral bij multipara of bij vrouwen met een litteken van een keizersnede.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden:

- Malaise, vagale symptomen (opvliegers, duizeligheid en rillingen), koorts.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosis gemeld.

In het geval van toevallige massieve inname zouden sporen van adrenale insufficiëntie kunnen optreden. Sporen van acute intoxicatie kunnen specialistische behandelingen vereisen, met inbegrip van de toediening van dexamethason.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geslachtshormonen en modulator van de voortplantingsfunctie, antiprogestageen

ATC-code: G03XB01

Mifepriston is een synthetisch steroïde met een antiprogesteronwerking, als gevolg van competitie met progesteron aan de progesteronreceptoren.

In doses van 3 tot 10 mg/kg oraal, remt het de werking van endogeen en exogeen progesteron bij verscheidene diersoorten (rat, muis, konijn en aap). Deze werking uit zich in de vorm van zwangerschapsafbreking bij knaagdieren.

Bij vrouwen antagoneert mifepriston in doses groter dan of gelijk aan 1 mg/kg de endometriale en myometriale gevolgen van progesteron. Tijdens de zwangerschap maakt mifepriston het myometrium gevoelig voor de werking van prostaglandine, dat weeën opwekt. Tijdens het eerste trimester maakt de voorbehandeling met mifepriston de dilatatie en opening van de cervix uteri mogelijk. Terwijl klinische gegevens aangetoond hebben dat mifepriston de dilatatie van de baarmoederhals vergemakkelijkt, zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat dit tot een vermindering van het aantal vroege of late verwikkelingen van de dilatatieprocedure leidt.

In het geval van een vroegtijdige zwangerschapsafbreking, leidt de combinatie van een prostaglandineanaloog die in een sequentieel stelsel na mifepriston wordt gebruikt, tot een vermeerdering van het slaagpercentage tot ongeveer 95 procent van de gevallen en versnelt het de afdrijving van het conceptus.

In klinische proeven variëren de resultaten in lichte mate, afhankelijk van de gebruikte prostaglandine en het tijdstip van de toepassing.

Het slagingspercentage bedraagt ongeveer 95% wanneer 600 mg mifepriston gecombineerd wordt met misoprostol 400 µg oraal tot 49 dagen amenorroe; in combinatie met vaginaal toegepast gemeproost bereikt het 98% tot 49 dagen amenorroe en 95% tot 63 dagen amenorroe.

Het faalpercentage varieert volgens de klinische proeven en het gebruikte type prostaglandine.

Mislukkingen doen zich voor in 1,3 tot 7,5% van de gevallen die sequentieel Mifegyne gevolgd door een prostaglandineanaloog ontvangen, waarvan:

- 0 tot 1,5% doorlopende zwangerschappen,
- 1,3 tot 4,6% gedeeltelijke abortussen met onvolledige afdrijving,
- 0 tot 1,4% hemostatische curettage.

Bij zwangerschappen tot 49 dagen amenorroe, blijkt uit vergelijkende onderzoeken van 200 mg en 600 mg mifepriston in combinatie met 400 µg misoprostol oraal dat een iets hoger risico op een voortduren van de zwangerschap bij de 200 mg dosis niet uitgesloten kan worden.

Bij zwangerschappen tot 63 dagen amenorroe, suggereren vergelijkende onderzoeken van 200 mg en 600 mg mifepriston in combinatie met 1 mg gemeproost vaginaal dat 200 mg mifepriston mogelijk even effectief is als 600 mg mifepriston.

* Volledige abortuspercentages bij 200 mg en 600 mg waren 93.8% en 94.3%, respectievelijk bij vrouwen met minder dan 57 dagen amenorroe (n=777, WHO 1993), en 92.4% en 91.7%, respectievelijk bij vrouwen met 57 tot 63 dagen amenorroe (n=896, WHO 2001).

* De percentages voor voortdurende zwangerschappen bij 200 mg en 600 mg waren 0.5% en 0.3%, respectievelijk bij vrouwen met minder dan 57 dagen amenorroe en 1.3% en 1.6%, respectievelijk bij vrouwen met 57 tot 63 dagen amenorroe.

Combinaties van mifepriston met prostaglandineanalogen anders dan misoprostol en gemeproost zijn niet bestudeerd.

Tijdens de zwangerschapsafbreking om medische redenen *na het eerste trimester*, vermindert de toediening van mifepriston in een dosis van 600 mg, 36 tot 48 uur voor de eerste toediening van prostaglandine, het interval van de inleiding-abortus en vermindert het eveneens de voor de afdrijving vereiste doses prostaglandine.

Samenvatting van de Productkenmerken

Gebruikt voor de inleiding van weeën bij foetaal overlijden *in utero*, induceert mifepriston alleen een afdrijving in ongeveer 60% van de gevallen binnen de 72 uur na de eerste inname. In dit geval zou geen toediening van prostaglandine of ocytocica vereist zijn.

Mifepriston bindt aan de glucocorticoïdereceptor. Bij dieren remt het in doses van 10 tot 25 mg/kg de werking van dexamethason. Bij de mens uit de antiglucocorticoïde werking zich bij een dosis die gelijk is aan of groter dan 4,5 mg/kg bij een compenserende verhoging van ACTH en cortisol. De bioactiviteit van glucocorticoïde (GBA) kan gedurende verscheidene dagen geremd worden na een enkele toediening van 200 mifepriston voor de afbreking van de zwangerschap. De klinische implicaties hiervan zijn onduidelijk, maar kunnen bij vatbare vrouwen het braken en de misselijkheid bevorderen.

Mifepriston heeft een zwakke antiandrogene werking die alleen bij dieren verschijnt, na langdurige toediening van zeer hoge doses.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een enkele dosis van 600 mg mifepriston met orale toediening wordt snel opgenomen. De piekconcentratie van 1,98 mg/l wordt na 1,30 uur bereikt (gemiddelde van 10 proefpersonen). Na orale toediening van lage doses mifepriston (20 mg), is de absolute biologische beschikbaarheid 69%.

Distributie

In het plasma is 98% van het mifepriston gebonden aan plasmaproteïnen: albumine en voornamelijk alfa-1-zuur glycoproteïne (AAG), waarbij de binding verzadigbaar is. Dankzij deze specifieke binding zijn het distributievolume en de plasmaklaring van mifepriston omgekeerd evenredig met de plasmaconcentratie van AAG.

Biotransformatie

N-demethylatie en terminale hydroxylatie van de 17-propynylketen zijn primaire metabole routes van de hepatische oxidatieve metabolisering.

Eliminatie

De respons op de dosis is niet-lineair. Na een distributiefase verloopt de eliminatie aanvankelijk langzaam, met een halvering van de concentratie tussen ongeveer 12 tot 72 uur. Daarna gaat ze sneller, met een halveringstijd van 18 uur. Met radio receptor-assay technieken is de halveringstijd maximum 90 uur, met inbegrip van alle metabolieten van mifepriston die zich met progesteronreceptoren kunnen binden.

Mifepriston metabolieten worden voornamelijk in de feces uitgescheiden. Na de toediening van een gemerkte dosis van 600 mg, wordt 10% van de totale radioactiviteit in de urine uitgescheiden en 90% in de feces.

Karakteristieken bij specifieke groepen proefpersonen of patiënten

Leverfunctiestoornis

Er werd een studie uitgevoerd met 8 vrouwen met een matig ernstige leverfunctiestoornis en 8 vrouwen met een normale leverfunctiestoornis, behandeld met een enkele orale dosis mifepriston 200 mg om de farmacokinetiek van mifepriston en de metabolieten (N-gedemethyleerde metaboliet, gehydroxyleerde metaboliet en di-gedemethyleerde metaboliet) te beoordelen. De totale C_{max} van mifepriston en de metabolieten nam af met 50% bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met deelnemers met een normale leverfunctie. Daarnaast nam ook de totale AUC_∞ af met 43% en 50% voor mifepriston en N-gedemethyleerde metaboliet bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met deelnemers met een normale leverfunctie. Deze afname in blootstelling kan worden veroorzaakt door een daling in absorptie en/of eiwitbinding. Maar deze afname is hoogstwaarschijnlijk niet klinisch relevant, omdat de meting van de ongebonden fractie van mifepriston en de metabolieten (0,2 tot 6%) onvoldoende nauwkeurig was kon worden uitgevoerd om een significant verschil tussen de twee

groepen te kunnen aantonen. Rekening houdend met bovenstaande, zijn de klinische gevolgen van de toediening van 200 mg mifepriston bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische studies bij ratten en apen met een duur tot 6 maanden, had mifepriston gevolgen die verband hielden met zijn antihormonale (antiprogesteron, antiglucocorticoïde en antiandrogene) werking. In studies van de voorplantingstoxicologie werkt mifepriston als een krachtig abortivum. Bij ratten en muizen die de foetale blootstelling overleefden, werd geen teratogene werking van mifepriston vastgesteld. Bij konijnen die de foetale blootstelling overleefden, werden afwijkingen bij de foetus waargenomen (schedeldak, hersenen en ruggenmerg). Het effect was dosisafhankelijk. Bij apen was het aantal foetussen die de abortieve werking van mifepriston overleefden onvoldoende voor een afdoende beoordeling. Er werd geen bewijs van teratogeniciteit waargenomen bij *in vitro* aan mifepriston blootgestelde postimplantatie ratten- en apenembryo's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Maïszetmeel

Povidon (E1201)

Magnesiumstearaat (E572)

Microkristallijne cellulose (E460)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1, 3 x 1, 15 x 1 of 30 x 1 tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakking (pvc/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EXELGYN

Mifegyne, tabletten 200 mg

Module **1.3.1.1**
Samenvatting van de Productkenmerken

216 boulevard Saint-Germain
75007 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG 24206

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 1999
Datum van laatste verlenging: 30 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 9 mei 2024