

ANHANG I

**LISTE DER PHANTASIEBEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DER
MEDIZINISCHEN PRODUKTE, WEG DER VERABREICHUNG UND INHABER DER
ZULASSUNG IN DEN MITGLIEDSSTAATEN**

Mitgliedsstaat	Inhaber der Zulassung	Phantasiename	Stärke	Darreichungsform	Weg der Verabreichung
Österreich	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Belgien	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Dänemark	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Estland	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Finnland	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Frankreich	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Deutschland	Contragest GmbH Pharmavertrieb Kelsterbacher Str. 28 D-64546 Walldorf-Moerfelden Germany	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung

Griechenland	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Lettland	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Luxemburg	Exelgyn S.A. 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Norwegen	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Spanien	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Schweden	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Niederlande	Bipharma B.V. Postbus 151 1380 AD Weesp The Netherlands	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung
Großbritannien	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Tablette	Orale Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE MIFEPRISTON ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid, das einen Schwangerschaftsabbruch induziert, da es das schwangerschaftserhaltende Hormon Progesteron an den Progesteron-Rezeptoren verdrängt. In einer Dosis ab 1 mg/kg hebt Mifepriston bei Frauen die Wirkung von Progesteron auf das Endometrium und Myometrium auf. Bei einer bestehenden Schwangerschaft wird das Myometrium empfänglicher gegenüber der Kontraktionen auslösenden Wirkung von Prostaglandin. Bei frühzeitigem Schwangerschaftsabbruch führt die Kombination mit einem Prostaglandin-Analogen in einem sequenziellen Behandlungsschema nach Mifepriston zu einer Erhöhung der Erfolgsquote auf etwa 95 % der Fälle und beschleunigt die Abstoßung des Embryos.

Der CHMP wurde von Frankreich ersucht, unter Berücksichtigung der Wirksamkeits- und Sicherheitsbedenken in Bezug auf die zugelassene Dosis von 600 mg Mifepriston für die Indikation „medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen“ im Vergleich zu der Verwendung einer Mifepriston-Dosis von 200 mg ein Gutachten über das Nutzen-Risiko-Profil von Mifepriston abzugeben. Darüber hinaus äußerte Frankreich bestimmte Bedenken in Bezug auf die sichere Anwendung von Mifepriston.

Angesichts der verfügbaren klinischen Daten einschließlich der Literatur und internationalen klinischen Leitlinien gelangte der CHMP hinsichtlich der Dosierung von Mifepriston zu dem Schluss, dass es zur Verwendung in Kombination mit einem Prostaglandin-Analogen (Gemeprost oder Misoprostol) für folgende Indikation angezeigt ist: *„medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen (Gemeprost oder Misoprostol) bis zum 63. Tag der Amenorrhoe“*.

Der CHMP bestätigte die Verwendung einer 600 mg-Dosis Mifepriston mit 400 µg oral verabreichtem Misoprostol oder 1 mg vaginal verabreichtem Gemeprost zur Beendigung von Schwangerschaften bis zum 49. Tag und die Erweiterung der Verwendung der 600 mg-Dosis in Kombination mit 1 mg Gemeprost vaginal zur Beendigung von Schwangerschaften bis zum 63. Tag der Amenorrhoe. Außerdem empfahl der CHMP eine Alternativdosis von 200 mg Mifepriston in Kombination mit 1 mg vaginal verabreichtem Gemeprost zur Beendigung von Schwangerschaften bis zum 63. Tag der Amenorrhoe. Auf der Grundlage der verfügbaren veröffentlichten Daten ist der CHMP der Ansicht, dass vaginal verabreichtes Gemeprost in Kombination mit Mifepriston ein wirksameres Prostaglandin darstellt als oral verabreichtes Misoprostol. Obwohl die verfügbaren Daten über die Kombination von Mifepriston 200 mg + Gemeprost 1 mg begrenzt sind, vertritt der CHMP ferner die Auffassung, dass im Hinblick auf vollständigen Abbruch und persistierende Schwangerschaften ähnlich hohe Wirksamkeitsraten erzielt wurden wie bei der Kombination von Mifepriston 600 mg + Gemeprost 1 mg.

Auf der Grundlage nicht-komparativer Studien ist der CHMP der Ansicht, dass die Wirksamkeit in punkto Erfolgsquote zwischen den Dosen 200 mg und 600 mg Mifepriston vergleichbar ist, wenn sie mit 1 mg vaginal verabreichtem Gemeprost für den medikamentösen Abbruch bis zum 49. Tag der Amenorrhoe und zwischen dem 50. und 63. Tag der Menorrhoe eingesetzt werden. Allerdings ist der CHMP bezüglich persistierender Schwangerschaft der Ansicht, dass es vertretbar ist, die 600 mg-Dosis Mifepriston zur Beendigung der Schwangerschaft von bis zu 49 Tagen Gestationsdauer beizubehalten, wenn sie mit 400 µg Misoprostol-Tabletten zum Einnehmen kombiniert wird. Auf der Grundlage dreier nicht-komparativer Studien unterstützt der CHMP eine konsistente Wirksamkeit von 200 mg Mifepriston in Kombination mit Misoprostol 400 µg oral nicht.

Hinsichtlich der sicheren Verwendung der Verfahren zum Schwangerschaftsabbruch und der diesbezüglichen Verwendung von Prostaglandin-Analoga wie beispielsweise Misoprostol-Tabletten

bestätigt der CHMP, dass orales Misoprostol für einen medikamentösen Abbruch bis zum 49. Tag der Amenorrhoe nur mit einer 600 mg-Mifepriston-Dosis eingesetzt werden kann. Nach medikamentösem Abbruch im Anschluss an die Anwendung von 200 mg Mifepriston und nachfolgender unzulässiger vaginaler Verabreichung von Misoprostol-Tabletten zum Einnehmen wurden einige sehr seltene Fälle von tödlichen toxischen Schocks berichtet. Daher empfiehlt der CHMP dem klinischen Personal, das zugelassene Dosierungsschema von 600 mg Mifepriston und 400 µg oralem Misoprostol einzuhalten, und bekräftigt die Risiken im Zusammenhang mit der oben erwähnten unzulässigen Praktik.

Nachfolgend harmonisierte der CHMP die Indikationen für Mifepriston in der EU.

Anhand der gemachten Beobachtungen gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Wirksamkeit von Mifepriston von der Amenorrhoe-Dauer, dem Prostaglandin-Typ und der jeweiligen Art der Anwendung abhängen.

In Hinblick auf die Sicherheit verständigte sich der CHMP auf einige zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der SPC, beispielsweise das Risiko schwerer Blutungen, gleichzeitig verabreichte Medikamente, Wechselwirkungen, Risiken für bestimmte Bevölkerungsgruppen, Infektionen sowie die Nachsorge bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch erfolgt. Die SPC wurde sorgfältig überarbeitet und die Packungsbeilage dementsprechend geändert.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung nachstehender Gründe –

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung für Arzneimittel, die Mifepriston enthalten.
- Der CHMP war der Ansicht, dass Mifepriston für die Indikation „*medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen (Gemeprost oder Misoprostol) bis zum 49. Tag der Amenorrhoe*“ wirksam ist, wenn es in der Dosis 200 mg bzw. 600 mg Mifepriston + 1 mg Gemeprost oder 600 mg Mifepriston + 400 µg Misoprostol verabreicht wird. Der CHMP war außerdem der Ansicht, dass Mifepriston für die Indikation „*medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen (Gemeprost oder Misoprostol) zwischen dem 50. und 63. Tag der Amenorrhoe*“ wirksam ist, wenn es in der Dosis 200 mg bzw. 600 mg Mifepriston + 1 mg Gemeprost verabreicht wird.
- Der Ausschuss hat zur Kenntnis genommen, dass einige sehr seltene Fälle von tödlichem toxischem Schock, verursacht durch *Clostridium sordellii* endometritis, auftretend ohne Fieber oder sonstige offensichtliche Infektionssymptome, nach medikamentösem Abbruch unter Verwendung von 200 mg Mifepriston im Anschluss an eine unzulässige vaginale Verabreichung von Misoprostol-Tabletten zum Einnehmen berichtet wurden. Angesichts der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass ein möglicher Zusammenhang mit der Anwendung von Mifepriston ausgeschlossen werden kann; dennoch wurde ein dementsprechender Hinweis in die Abschnitte 4.4 und 4.8 der SPC aufgenommen.
Darüber hinaus wurden einige Informationen im Hinblick auf die Sicherheit des Arzneimittels neu in die SPC aufgenommen, beispielsweise das Risiko schwerer Blutungen, gleichzeitig verabreichte Medikamente, Wechselwirkungen, Risiken für bestimmte Bevölkerungsgruppen, Infektionen sowie die Nachsorge bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch erfolgt.
- Infolgedessen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem Inhaltsstoff Mifepriston für die Indikation „*medikamentöse Beendigung einer intakten intrauterinen*

Schwangerschaft in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandin-Analogen (Gemeprost oder Misoprostol) bis zum 63. Tag der Amenorrhoe“ vom Ausschuss als günstig erachtet –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Mifepriston enthalten, bei den vereinbarten Indikationen günstig ist.

Infolgedessen hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel empfohlen, für die die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel und der Packungsbeilagen in Anhang III dargelegt sind.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mifegyne 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Mifepriston.

Eine vollständige Liste der Bestandteile finden Sie in Abschnitt 6.1

[Ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

[Ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

Zum Abbruch einer Schwangerschaft können MIFEGYNE® und das Prostaglandin nur in Übereinstimmung mit den nationalen Gesetzen und Bestimmungen des jeweiligen Landes verschrieben und verabreicht werden.

4.1 Anwendungsgebiete

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft.

Bei anschließender Verwendung mit einem Prostaglandinanalogs, bis zum 63. Tag der Amenorrhoe.

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimesters.

3-Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogs beim Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischen Gründen (*nach dem ersten Trimester*).

4-Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero.

Bei Patientinnen, bei denen Prostaglandin oder Oxytocin nicht verwendet werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Art der Anwendung:

Bis zum 49. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogs; Misoprostol 400 µg oral oder Gemeprost 1 mg per vaginam.

Alternativ können auch 200 mg Mifepriston als Einzeldosis oral verwendet werden, 36 bis 48 Stunden später gefolgt von der Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1 mg per vaginam (siehe Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften).

Zwischen dem 50. und 63. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1 mg per vaginam. Alternativ können auch 200 mg Mifepriston als Einzeldosis oral verwendet werden, 36 bis 48 Stunden später gefolgt von der Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1 mg per vaginam (siehe Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften).

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimesters

200 mg Mifepriston (eine Tablette), 36 bis 48 Stunden später (höchstens) gefolgt vom chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft.

3-Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogen beim Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischen Gründen

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten mit je 200 mg) als Einzeldosis per os, 36 bis 48 Stunden vor der geplanten Verabreichung von Prostaglandin, die so oft wiederholt wird, wie es indiziert ist.

4-Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

600 mg Mifepriston (d.h. 3 Tabletten mit je 200 mg) als tägliche Einzeldosis per os für zwei aufeinander folgende Tage.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Produkt DARF KEINESFALLS in einer der folgenden Situationen verabreicht werden.

Bei allen Indikationen:

- chronisches Nierenversagen,
- Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder einen der Bestandteile,
- schweres, nicht therapeutisch kontrolliertes Asthma,
- angeborene Porphyrie.

Bei der Indikation: medikamentöser Abbruch einer frühen Schwangerschaft

- nicht durch Ultraschallscan oder biologische Tests bestätigte Schwangerschaft,
- Schwangerschaft nach dem 63. Tag der Amenorrhoe,
- vermutete extrauterine Schwangerschaft,
- Kontraindikation für das ausgewählte Prostaglandin analog.

Bei der Indikation: Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft:

- nicht durch Ultraschallscan oder biologische Tests bestätigte Schwangerschaft,
- Schwangerschaft nach 84 Tagen der Amenorrhoe und danach,
- vermutete extrauterine Schwangerschaft.

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

- Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandin analog

Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

Falls eine Prostaglandin-Kombination erforderlich ist, die Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandin analog beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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

- Nierenversagen,
- Leberversagen,
- Unterernährung.

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Diese Methode erfordert eine aktive Mitwirkung der Patientin, die über die entsprechenden Voraussetzungen aufgeklärt werden muss:

- die Notwendigkeit, die Behandlung Prostaglandin zu kombinieren, das bei einem zweiten Termin verabreicht wird,
- die Notwendigkeit eines Nachuntersuchungstermins (3. Termin) innerhalb von 14-21 Tagen nach der Gabe von Mifegyne zur Überprüfung der vollständigen Austreibung,
- das mögliche Versagen des Verfahrens, das zum Abbruch der Schwangerschaft durch eine andere Methode führt.

Falls eine Schwangerschaft bei einer eingesetzten intrauterinen Vorrichtung auftritt, muss diese Vorrichtung vor der Verabreichung von Mifegyne entfernt werden.

Die Austreibung kann vor der Prostaglandin-Verabreichung stattfinden (in etwa 3 % der Fälle). Dies schließt den Kontrolltermin jedoch nicht aus, bei dem die vollständige Austreibung und Leere des Uterus überprüft wird.

• Mit dem Verfahren verbundene Risiken

- Misserfolge

Das nicht vernachlässigbare Risiko eines Misserfolgs, der in 1,3 bis 7,5 % der Fälle auftritt, macht den Kontrolltermin unverzichtbar, um zu überprüfen, ob die Austreibung vollständig erfolgt ist.

- Blutung

Die Patientin muss über das Auftreten längerer und möglicherweise starker vaginaler Blutungen (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme von Mifegyne) aufgeklärt werden. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind nicht immer ein Beweis für eine vollständige Austreibung.

Die Patientin sollte angehalten werden, keine weiteren Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Austreibung nicht nachgewiesen wurde. Sie erhält präzise Anweisungen, wen sie kontaktieren sollte und wohin sie bei Auftreten irgendwelcher Probleme, insbesondere bei sehr starken vaginalen Blutungen, gehen sollte.

Innerhalb eines Zeitraums von 14 bis 21 Tagen nach Verabreichung von Mifegyne muss ein Kontrolltermin wahrgenommen werden, bei dem mit geeigneten Mitteln (klinische Untersuchung, Ultraschallscan und Bestimmung von Beta-HCG) verifiziert wird, dass die Austreibung abgeschlossen ist und die vaginale Blutung aufgehört hat. Bei einer persistierenden Blutung (selbst in leichter Form) auch nach dem Kontrolltermin muss deren Stillstand innerhalb einiger Tage überprüft werden.

Wenn eine weiter bestehende Schwangerschaft vermutet wird, kann eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich sein, um die Lebensfähigkeit des Fetus zu beurteilen.

Das Fortbestehen der vaginalen Blutung zu diesem Zeitpunkt könnte einen unvollständigen Abgang anzeigen oder eine unbemerkte extrauterine Schwangerschaft, und es muss eine geeignete Therapie erwogen werden.

Bei einer nach dem Kontrolltermin diagnostizierten weiter bestehenden Schwangerschaft wird der Patientin der Abbruch durch eine andere Methode vorgeschlagen.

Da eine starke Blutung, die eine hämostatische Kürettage erfordert, in 0 bis 1,4 % der Fälle während des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs auftritt, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen und verminderter Gerinnbarkeit oder mit Anämie geachtet werden. Die Entscheidung zur Anwendung des medikamentösen oder chirurgischen Verfahrens sollte zusammen mit den behandelnden Fachärzten je nach Typ der Blutgerinnungsstörung und dem Grad der Anämie getroffen werden.

Infektion:

In sehr seltenen Fällen wurde ein tödlicher toxischer Schock durch Clostridium sordellii endometritis ohne Fieber oder andere offensichtliche Symptome einer Infektion nach medizinischem Schwangerschaftsabbruch mit 200 mg Mifepriston und anschließender, nicht autorisierter vaginaler Verabreichung von Misoprostol-Tabletten für orale Anwendung berichtet. Ärzte sollten sich dieser möglicherweise tödlichen Komplikation bewusst sein.

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft

Zur vollständigen Wirksamkeit der Therapie muss der Anwendung von Mifegyne nach 36 bis 48 Stunden und keinesfalls später der chirurgische Abbruch folgen.

• Mit dem Verfahren verbundene Risiken

- Blutung

Die Patientin wird über das Risiko einer vaginalen Blutung, die auch stark sein kann, nach der Einnahme von Mifegyne aufgeklärt. Sie sollte über das Risiko eines Aborts vor der Operation aufgeklärt werden (wenngleich dieses minimal ist): Sie wird darüber informiert, wen sie bei einem Notfall oder zur Überprüfung der Vollständigkeit der Austreibung aufsuchen muss.

Da starke Blutungen, die eine Kürettage erfordern, bei etwa 1 % der Patientinnen auftreten, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen, Hypokoagulabilität oder ausgeprägter Anämie geachtet werden.

- Andere Risiken

Dies sind die Risiken des chirurgischen Eingriffs.

3-In allen Fällen

Für die Anwendung von Mifegyne ist die Bestimmung des Rhesus-Faktors und somit die Prävention einer Rhesus-Allo-Immunsierung erforderlich, ebenso wie andere allgemeine Maßnahmen, die bei jedem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.

Bei klinischen Versuchen kam es zu Schwangerschaften zwischen der Austreibung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Monatsblutung.

Um eine mögliche Wirkung von Mifepriston auf eine nachfolgende Schwangerschaft auszuschließen, wird empfohlen, eine Konzeption während des nächsten Menstruationszyklus zu vermeiden. Deshalb sollten so früh wie möglich nach der Verabreichung von Mifepriston zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

1- In allen Fällen

Bei einem vermuteten akuten Nebennierenversagen wird die Verabreichung von Dexamethason empfohlen. 1 mg Dexamethason neutralisiert eine Dosis von 400 mg Mifepriston.

Aufgrund der Antiglucocorticoid-Aktivität von Mifepriston kann die Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden, einschließlich inhalierter Corticosteroide bei Asthmapatienten, 3 bis 4 Tage nach der Einnahme von Mifegyne verringert sein. Die Therapie sollte angepasst werden. Eine Verringerung der Wirksamkeit des Verfahrens kann theoretisch durch die Antiprostaglandin-Eigenschaften nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) einschließlich Aspirin (Acetylsalicylsäure) auftreten. Begrenzte Nachweise deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von NSAR am Tag der Prostaglandin-Gabe die Wirkungen von Mifepriston oder des Prostaglandins auf die Zervixreifung oder Uteruskontraktibilität nicht beeinträchtigt und die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs nicht reduziert.

2-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Es wurden seltene, aber ernste kardiovaskuläre Zwischenfälle nach der intramuskulären Verabreichung von Prostaglandinanalogen berichtet. Aus diesem Grund sollten Patientinnen mit Risikofaktoren für oder bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit erhöhter Vorsicht behandelt werden.

Verfahren der Prostaglandin-Verabreichung

Während und für drei Stunden nach der Einnahme muss die Patientin im Behandlungszentrum überwacht werden, damit mögliche akute Wirkungen der Prostaglandin-Verabreichung nicht übersehen werden. Das Behandlungszentrum muss mit angemessenen medizinischen Geräten ausgestattet sein.

Bei der Entlassung aus dem Behandlungszentrum sollten alle Frauen mit den erforderlichen und geeigneten Medikamenten versehen und umfassend über die wahrscheinlichen Anzeichen und Symptome aufgeklärt werden, die möglicherweise auftreten, und jede Patientin muss direkten persönlichen oder telefonischen Zugang zum Behandlungszentrum haben.

3-Für die sequenzielle Anwendung von Mifegyne - Prostaglandin, unabhängig von der Indikation

Falls zutreffend, sollten die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem verwendeten Prostaglandin befolgt werden.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen über Wechselwirkungen durchgeführt. Auf der Grundlage des Abbaus dieses Medikaments durch CYP3A4 ist es möglich, dass Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Grapefruitsaft seinen Metabolismus hemmen (erhöhte Serumwerte von Mifepriston). Außerdem können Rifampicin, Dexamethason, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) den Mifepriston-Metabolismus anregen (Senkung der Serumwerte von Mifepriston).

Basierend auf Daten zur *In-vitro*-Hemmung kann die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston zu einem Anstieg der Serumwerte von Medikamenten führen, die Substrate für CYP3A4 sind. Aufgrund der langsamen Eliminierung von Mifepriston aus dem Körper kann eine solche Wechselwirkung für einen längeren Zeitraum nach seiner Verabreichung beobachtet werden. Deshalb sollte man Vorsicht walten lassen, wenn Mifepriston mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die CYP3A4-Substrate sind und einen engen therapeutischen Bereich haben, einschließlich einiger Wirkstoffe, die während einer Allgemeinanästhesie verwendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit) schließt die abortive Wirkung von Mifepriston die korrekte Beurteilung jeglicher teratogener Effekte des Moleküls aus.

Bei subabortiven Dosen waren die bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten oder Mäusen beobachteten, vereinzelt Fälle von Missbildungen zu wenig, um als signifikant zu gelten oder auf Mifepriston zurückgeführt werden zu können.

Bei Menschen erlauben die wenigen berichteten Fälle von Missbildungen keine Kausalitätsbeurteilung für Mifepriston alleine oder in Verbindung mit Prostaglandin. Deshalb sind die verfügbaren Daten zu begrenzt, um festzustellen, ob das Molekül ein Human-Teratogen darstellt.

Folglich gilt:

- Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund der Gefahr eines Misserfolgs des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des nicht bekannten Risikos für den Fetus der Kontrolltermin zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- Falls beim Kontrolltermin ein Misserfolg des Verfahrens diagnostiziert wird (lebensfähige weiter bestehende Schwangerschaft) und falls die Patientin immer noch einverstanden ist, sollte der Schwangerschaftsabbruch durch ein anderes Verfahren vollzogen werden.
- Sollte die Patientin ihre Schwangerschaft fortsetzen möchten, sind die verfügbaren Daten zu begrenzt, um einen systematischen Abbruch einer ungeschützten Schwangerschaft zu rechtfertigen. In diesem Fall wird eine sorgfältige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft festgelegt.

Stillzeit

Mifepriston ist eine lipophile Verbindung und kann theoretisch in der Muttermilch ausgeschieden werden. Darüber sind jedoch keine Daten verfügbar. Deshalb sollte die Anwendung von Mifepriston während der Stillzeit vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zur Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

- Urogenital
- Blutung
Starke Blutungen treten in etwa 5 % der Fälle auf und können in bis zu 1,4 % der Fälle eine hämostatische Kürettage erforderlich machen.
- Sehr häufig treten Uteruskontraktionen oder Krämpfe (10 bis 45 %) in den Stunden nach der Prostaglandin-Aufnahme auf.
- Während der Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimester oder der Einleitung von Wehen wegen Tod des Fetus in utero während des dritten Trimesters wurde in seltenen Fällen eine Uterusruptur nach Prostaglandin-Aufnahme berichtet. Diese Berichte ergaben sich insbesondere bei Mehrfachgebärenden oder Patientinnen mit Kaiserschnitt-Narbe.
- Infektion nach Abort. Vermutete oder bestätigte Infektionen (Endometritis, Adnexitis) wurden bei weniger als 5 % der Frauen berichtet.

- In sehr seltenen Fällen wurde ein tödlicher toxischer Schock durch Clostridium sordellii endometritis ohne Fieber oder andere offensichtliche Symptome einer Infektion nach medizinischem Schwangerschaftsabbruch mit 200 mg Mifepriston und anschließender, nicht autorisierter vaginaler Verabreichung von Misoprostol-Tabletten für orale Anwendung berichtet. Ärzte sollten sich dieser möglicherweise tödlichen Komplikation bewusst sein (siehe Abschnitt 4.4. – Besondere Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- Gastrointestinal
 - Krämpfe, leicht oder mäßig (häufig).
 - Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe (diese Nebenwirkungen bei der Anwendung von Prostaglandin werden häufig berichtet).
- Selten Hypotonie (0,25 %)
- Hypersensibilität und Haut
 - Hypersensibilität: Exantheme selten (0,2 %), vereinzelte Fälle von Urticaria.
 - Vereinzelte Fälle von Erythrodermie, Erythema nodosum, epidermaler Nekrolyse wurden ebenfalls berichtet.
- Andere Systeme

Seltene Fälle von Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagalen Symptomen (Hitzewallungen, Schwindel, Kältegefühl wurden berichtet) und Fieber.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Im Falle eines unbeabsichtigten, massiven Verschluckens könnten Anzeichen eines Nebennierenversagens auftreten. Anzeichen einer akuten Intoxikation können eine fachärztliche Behandlung einschließlich Verabreichung von Dexamethason erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

SONSTIGES GESCHLECHTSHORMON UND MODULATOR DER REPRODUKTIONSFUNKTION/ANTI-PROGESTERON: GO3 X B01.

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit einer Antiprogesteron-Wirkung durch Konkurrenz mit Progesteron an den Progesteron-Rezeptoren.

Bei Dosen von 3 bis 10 mg/kg oral hemmt es die Wirkung von endogenem oder exogenem Progesteron bei verschiedenen Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen und Affe). Diese Wirkung manifestiert sich in Form einer Schwangerschaftsunterbrechung bei Nagetieren.

Bei Frauen und Dosen von 1mg/kg oder darüber antagonisiert Mifepriston die endometrialen und myometrialen Wirkungen von Progesteron. Während der Schwangerschaft sensibilisiert es das Myometrium für die kontraktionsinduzierende Wirkung von Prostaglandin. Während des ersten Trimesters ermöglicht die Vorbehandlung mit Mifepriston die Dilatation und Öffnung der Cervix uteri. Während klinische Daten gezeigt haben, dass Mifepriston die Dilatation der Cervix erleichtert, sind keine Daten verfügbar, die belegen, dass dies zu einer Verringerung der Rate von frühen oder späten Komplikationen des Dilatationsverfahrens führt.

Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs der Schwangerschaft führt die Kombination eines Prostaglandinanalogs, das im Anschluss an Mifepriston verordnet wird, zu einer Steigerung der Erfolgsrate auf etwa 95 Prozent der Fälle und beschleunigt die Austreibung der Leibesfrucht.

In klinischen Versuchen weichen die Ergebnisse je nach verwendetem Prostaglandin und Zeitpunkt der Anwendung leicht voneinander ab.

Die Erfolgsrate beträgt etwa 95 %, wenn 600 mg Mifepriston mit Misoprostol 400 µg oral bis zum 49. Tag der Amenorrhoe kombiniert wird, und bei vaginaler Applikation von Gemeprost erreicht sie 98 % bis zum 49. Tag sowie 95 % bis zum 63. Tag der Amenorrhoe.

Die Misserfolgsrate schwankt je nach klinischem Versuch und Typ des verwendeten Prostaglandins. Misserfolge treten in 1,3 bis 7,5 % der Fälle auf, die sequenziell Mifegyne und danach ein Prostaglandin analog erhalten, mit folgender Verteilung:

- 0 bis 1,5 % weiter bestehende Schwangerschaften,
- 1,3 bis 4,6 % partieller Abort, mit unvollständiger Austreibung
- 0 bis 1,4 % hämostatische Kürettage

Bei Schwangerschaften bis zum 49. Tag der Amenorrhoe können vergleichende Studien zwischen 200 mg und 600 mg Mifepriston in Kombination mit 400 µg Misoprostol oral ein etwas höheres Risiko weiter bestehender Schwangerschaften bei der 200 mg-Dosis nicht ausschließen.

Bei Schwangerschaften bis zum 63. Tag der Amenorrhoe legen vergleichende Studien zwischen 200 mg und 600 mg Mifepriston in Kombination mit 1 mg Gemeprost vaginal nahe, dass 200 mg Mifepriston genauso wirksam sind wie 600 mg Mifepriston:

* Vollständige Abortraten mit 200 mg und 600 mg betragen 93,8 % bzw. 94,3 % bei Frauen mit < 57 Tagen Amenorrhoe (n = 777, WHO 1993) und 92,4 % bzw. 91,7 % bei Frauen mit 57 bis 63 Tagen Amenorrhoe (n = 896, WHO 2001).

* Raten weiter bestehender Schwangerschaften mit 200 mg und 600 mg betragen 0,5 % bzw. 0,3 % bei Frauen mit < 57 Tagen Amenorrhoe und 1,3 % bzw. 1,6 % bei Frauen mit 57 bis 63 Tagen Amenorrhoe.

Kombinationen von Mifepriston mit anderen Prostaglandinanalogen als Misoprostol und Gemeprost wurden nicht untersucht.

Beim Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischen Gründen *nach dem ersten Trimester* reduziert Mifepriston bei Verabreichung in einer 600-mg-Dosis, 36 bis 48 Stunden vor der ersten Gabe von Prostaglandinen den Zeitraum zwischen Induktion und Abort und senkt außerdem die für die Austreibung erforderlichen Prostaglandin-Dosen.

Bei der Verwendung zur Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero induziert Mifepriston alleine die Austreibung in etwa 60 % der Fälle innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Einnahme. In diesem Fall wäre die Verabreichung von Prostaglandin oder Oxytozinen nicht erforderlich.

Mifepriston bindet sich an den Glucocorticoid-Rezeptor. Bei Tieren und Dosen von 10 bis 25 mg/kg hemmt es die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen manifestiert sich die Antigluco-corticoid-Wirkung bei einer Dosis von 4,5 mg/kg oder mehr durch eine kompensatorische Erhöhung von ACTH und Cortisol. Die Glucocorticoid-Bioaktivität (GBA) kann für einige Tage nach einer einfachen Gabe von 200 mg Mifepriston zum Abbruch der Schwangerschaft verringert sein. Die klinischen Folgen dieses Sachverhalts sind unklar; bei anfälligen Patientinnen können jedoch verstärkt Erbrechen und Übelkeit auftreten.

Mifepriston besitzt eine schwache anti-androgene Wirkung, die nur bei Tieren während der verlängerten Gabe sehr hoher Dosen zu sehen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg wird Mifepriston schnell resorbiert. Die Spitzenkonzentration von 1,98 mg/l wird nach 1,5 Stunden erreicht (Mittelwert aus 10 Probanden).

Es zeigt sich eine nicht-lineare Dosisantwort. Nach einer Verteilungsphase beginnt die Eliminierung zunächst langsam, wobei die Konzentration zwischen etwa 12 und 72 Stunden um die Hälfte abnimmt, und verläuft dann schneller, was eine Eliminationshalbwertszeit von 18 Stunden ergibt. Mit Radio-Rezeptor-Assay-Techniken beträgt die terminale Halbwertszeit bis zu 90 Stunden, einschließlich aller Metaboliten von Mifepriston, die in der Lage sind, sich an Progesteron-Rezeptoren zu binden.

Nach Verabreichung niedriger Dosen von Mifepriston (20 mg oral oder intravenös) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 69 %.

Im Plasma ist Mifepriston zu 98 % an Plasmaproteine gebunden: Albumin und vor allem alpha-1-saures Glycoprotein (AAG), an dem die Bindung sättigbar ist. Aufgrund dieser spezifischen Bindung sind das Verteilungsvolumen und die Plasma-Clearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration von AAG.

N-Demethylierung und terminale Hydroxylierung der 17-Propynyl-Kette sind die primären Stoffwechselwege des oxidativen Abbaus in der Leber.

Mifepriston-Metaboliten werden vor allem über den Kot ausgeschieden. Nach Verabreichung einer gekennzeichneten Dosis von 600 mg werden 10 % der gesamten Radioaktivität im Urin eliminiert und 90 % im Kot.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen mit einer Dauer von bis zu 6 Monaten produzierte Mifepriston Effekte in Zusammenhang mit seiner antihormonellen (antiprogesteronen, antigluocorticoidalen und antiandrogenen) Aktivität.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie wirkt Mifepriston als potenter Abort-Auslöser. Kein teratogener Effekt von Mifepriston wurde bei Ratten und Mäusen beobachtet, die eine fetale Exposition überlebten. Bei Kaninchen, die eine fetale Exposition überlebten, traten jedoch isolierte Fälle mit schweren Anomalien auf (an Schädeldach, Gehirn und Rückenmark). Die Anzahl fetaler Anomalien war statistisch nicht signifikant, und es wurde kein dosisabhängiger Effekt beobachtet. Bei Affen war die Anzahl der Feten, die die abortauslösende Wirkung von Mifepriston überlebten, nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung abzugeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[Ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[Ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Ist national auszufüllen]

6.6 Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für Entsorgung <und sonstige Handhabung>

[Ist national auszufüllen]

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I – Ist national auszufüllen]

8. NUMMER DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERSTEN ZULASSUNG/ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTS

[Ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN VERPACKUNG
SCHACHTEL**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIFEGYNE® 200 mg Tabletten
Mifepriston

2. AKTIVER WIRKSTOFF

Mifepriston 200 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[Ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[Ist national auszufüllen]

5. VERFAHREN UND ART DER VERABREICHUNG

Orale Verabreichung.
Vor Anwendung Packungsbeilage lesen.

**6. SPEZIELLER WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[Ist national auszufüllen]

8. VERFALLDATUM

Verfällt {Monat/Jahr}

9. SPEZIELLE AUFBEWAHRUNGSBEDINGUNGEN

[Ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[Ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – Ist national auszufüllen]

12. NUMMER DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENUMMER

Chargen-Nr.
Verfällt {Monat/Jahr}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[Ist national auszufüllen]

15. GEBRAUCHSANWEISUNG

[Ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

{BSCHAFFENHEIT/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIFEGYNE® 200 mg Tabletten
Mifepriston

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – Ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verfällt {Monat/Jahr}

4. CHARGENUMMER

Chargen-Nr.

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

Mifegyne 200 mg Tabletten Mifepriston

Lesen Sie dieses Faltblatt vollständig und sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Medikaments beginnen.

- Bewahren Sie dieses Faltblatt auf. Sie müssen es nochmals lesen.
- Wenn Sie irgendwelche weiteren Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, selbst wenn sie die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder wenn Sie eine Nebenwirkung bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt ist, verständigen Sie bitte Ihren Arzt.

In diesem Faltblatt finden Sie:

1. Was ist Mifegyne und wofür wird es verwendet?
2. Was ist vor der Einnahme von Mifegyne zu beachten?
3. Wie wird Mifegyne eingenommen?
4. Mögliche Nebenwirkungen
5. Wie wird Mifegyne aufbewahrt?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST MIFEGYNE UND WOFÜR WIRD ES VERWENDET?

Mifegyne ist ein Anti-Hormon, das durch Blockierung der Effekte von Progesteron wirkt, eines Hormons, das für das Weiterbestehen einer Schwangerschaft benötigt wird. Mifegyne kann deshalb einen Abbruch der Schwangerschaft verursachen. Es kann außerdem dazu verwendet werden, den Eingang (die Cervix) zur Gebärmutter (Uterus) zu erweichen und zu öffnen.

Mifegyne wird für die folgenden Indikationen empfohlen:

- 1) Für den medikamentösen Abbruch einer Schwangerschaft:
 - nicht später als 63 Tage nach dem ersten Tag Ihrer letzten Periode,
 - in Kombination mit einem anderen Präparat namens Prostaglandin (einer Substanz, die die Kontraktion der Gebärmutter verstärkt), das Sie 36 bis 48 Stunden nach der Einnahme von Mifegyne anwenden.
- 2) Zur Erweichung und Öffnung der Cervix vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimesters.
- 3) Als Vorbehandlung vor der Gabe von Prostaglandinen zum Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischen Gründen nach dem 3. Schwangerschaftsmonat.
- 4) Zur Einleitung von Wehen in Fällen, bei denen der Fetus in der Gebärmutter gestorben ist und bei denen keine anderen Medikamente (Prostaglandin oder Oxytocin) verwendet werden können.

2. WAS IST VOR DER EINNAHME VON MIFEGYNE ZU BEACHTEN?

NEHMEN SIE MIFEGYNE NICHT EIN:

• Grundsätzlich,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen die aktive Substanz Mifepriston oder irgendeinen anderen Bestandteil von Mifegyne sind,
- wenn Sie an einem Nebennierenversagen leiden,
- wenn Sie an schwerem Asthma leiden, das nicht angemessen mit Medikamenten behandelt werden kann,
- wenn Sie eine angeborene Porphyrie haben.

• **Außerdem,**

Für den Abbruch der Schwangerschaft bis zum 63. Tag der Amenorrhoe:

- wenn Ihre Schwangerschaft nicht durch einen biologischen Test oder eine Ultraschalluntersuchung bestätigt wurde,
- wenn der erste Tag Ihrer letzten Periode mehr als 63 Tage zurückliegt,
- wenn Ihr Arzt eine ektopische Schwangerschaft vermutet (die Eizelle hat sich außerhalb der Gebärmutter eingenistet),
- Aufgrund der Notwendigkeit, ein Prostaglandin zusammen mit Mifegyne zu verschreiben, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie allergisch gegen Prostaglandine sind.

Zur Erweichung und Öffnung der Cervix vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft:

- wenn die Schwangerschaft nicht durch einen biologischen Test oder eine Ultraschalluntersuchung bestätigt wurde,
- wenn Ihr Arzt eine ektopische Schwangerschaft vermutet.
- wenn der erste Tag Ihrer letzten Periode 84 Tage und mehr zurückliegt.

Für den Schwangerschaftsabbruch nach dem 3. Monat:

- Wenn Prostaglandine verwendet werden müssen, um die Wirkung von Mifegyne zu vervollständigen, lesen Sie bitte auch die Produktinformationen dieses Medikaments;
- aufgrund der Notwendigkeit, ein Prostaglandin zusammen mit Mifegyne zu verschreiben, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie allergisch gegen Prostaglandine sind.

Für die Einleitung von Wehen, wenn der Fetus in der Gebärmutter gestorben ist:

Besondere Vorsicht bei Mifegyne

In einigen anderen Fällen ist die Behandlung möglicherweise ebenfalls nicht für Sie geeignet; informieren Sie bitte deshalb Ihren Arzt, wenn Sie:

- Herzbeschwerden haben,
- Risikofaktoren für Herzerkrankungen haben, wie etwa hohen Blutdruck oder hohe Blutwerte von Cholesterin (erhöhter Fettgehalt Ihres Blutes),
- an Asthma leiden,
- an einer Krankheit leiden, die Ihre Blutgerinnung beeinträchtigen kann,
- eine Leber- oder Nierenerkrankung haben,
- anämisch oder anderweitig unterernährt sind.

Ihr Arzt kann dann mit Ihnen besprechen, ob Sie die Behandlung erhalten können.

Es können anhaltende und/oder starke vaginale Blutungen auftreten (durchschnittlich 12 Tage oder länger nach Einnahme von Mifegyne). Das Auftreten dieser Blutungen hängt nicht mit dem Erfolg des Verfahrens zusammen.

Einnahme anderer Medikamente

Medikamente, die die folgenden aktiven Substanzen enthalten, können die Wirkung von Mifegyne beeinträchtigen:

- Corticosteroide (verwendet bei der Behandlung von Asthma oder anderen entzündlichen Erkrankungen)
- Ketoconazol, Itraconazol (verwendet bei der antifungalen Therapie – gegen Pilze)
- Erythromycin, Rifampicin (Antibiotika)
- Johanniskraut (Naturheilmittel zur Behandlung leichter Depressionen)
- Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin (verwendet bei der Behandlung von Anfällen; Epilepsie)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben; dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Medikamente.

Einnahme von Mifegyne mit Speisen und Getränken

Während der Behandlung mit Mifegyne sollten Sie keinen Grapefruit-Saft trinken.

Schwangerschaft und Stillen

Da Mifegyne in die Muttermilch übergehen und von Ihrem Baby aufgenommen werden kann, sollten Sie mit dem Stillen aufhören, sobald Sie die Behandlung begonnen haben.

Es gibt nur wenige Daten über die Risiken für das ungeborene Kind. Wenn die Schwangerschaft weiter besteht und Sie entscheiden, sie zu behalten, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, der für eine sorgfältige pränatale Überwachung und wiederholte Ultraschalluntersuchungen sorgen wird. Es wird empfohlen, dass Sie eine erneute Schwangerschaft vor Ihrer nächsten Menstruation nach der Einnahme von Mifegyne vermeiden.

Wichtige Informationen über einige Bestandteile von Mifegyne

[Ist national auszufüllen]

3. WIE WIRD MIFEGYNE EINGENOMMEN?

1) Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Mifegyne wird als Einzeldosis von 3 Tabletten eingenommen, von denen jede 200mg Mifepriston enthält. Die Tabletten werden mit etwas Wasser in Gegenwart eines Arztes oder einer medizinischen Fachkraft eingenommen.

Das Prostaglandin (Misoprostol 400 Mikrogramm) wird entweder in Form von Tabletten zusammen mit Wasser geschluckt oder als Vaginalzäpfchen verabreicht. Das Prostaglandin wird als Einzeldosis 36–48 Stunden nach der Einnahme von Mifegyne angewandt.

Dieses Verfahren erfordert Ihre aktive Mitwirkung, und Sie sollten deshalb folgende Punkte beherzigen:

- Sie müssen das zweite Medikament (Prostaglandin) nehmen, um sicherzustellen, dass die Behandlung wirkt.
- Sie müssen eine Kontrolluntersuchung (3. Termin) innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach der Einnahme von Mifegyne wahrnehmen, bei der überprüft wird, ob Ihre Schwangerschaft vollständig ausgetrieben wurde und ob es Ihnen gut geht.
- Das Verfahren des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs mit der Kombination von Mifegyne und Prostaglandin ist nicht 100 % wirksam. Die durchschnittliche Erfolgsrate beträgt 95 %, und es kann deshalb ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein, um die Behandlung abzuschließen. Bei Schwangerschaften, die bei einer eingesetzten Spirale zur Empfängnisverhütung eingetreten sind, wird diese Spirale vor der Verabreichung von Mifegyne entfernt.

Das Verfahren wird nach untenstehendem Zeitplan durchgeführt.

Nach der Verabreichung von Mifegyne gehen Sie nach Hause. Die Uterusblutung beginnt normalerweise 1 bis 2 Tage nach der Einnahme von Mifegyne.

In seltenen Fällen kann es zu einer Austreibung kommen, bevor Sie das Prostaglandin nehmen. Es ist entscheidend, dass Sie untersucht werden, um eine vollständige Austreibung zu bestätigen, und dazu müssen Sie nochmals in das Behandlungszentrum kommen.

Zwei Tage später wird das Prostaglandin verabreicht. Sie sollten 3 Stunden ruhen, nachdem Sie das Prostaglandin erhalten haben. Die Schwangerschaft kann innerhalb weniger Stunden oder während der nächsten Tage nach Verabreichung von Prostaglandin ausgetrieben werden. Die Blutung dauert durchschnittlich 12 Tage oder länger. Bei starken oder verlängerten Blutungen sollte die Patienten sofort ihren Arzt kontaktieren, um einen früheren Kontrolltermin zu vereinbaren.

Sie müssen innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach der Einnahme von Mifegyne nochmals in das Behandlungszentrum kommen. Wenn die Schwangerschaft fortbesteht oder bei unvollständiger Austreibung wird Ihnen ein anderes Verfahren zum Abbruch der Schwangerschaft angeboten.

Es wird empfohlen, dass Sie bis zu diesem Datum keine weiteren Reisen unternehmen.

Bei einem Notfall oder wenn Sie sich aus irgendeinem Grund Sorgen machen, können Sie das Behandlungszentrum anrufen oder schon vor dem nächsten festgesetzten Kontrolltermin dorthin gehen. Sie erhalten die Telefonnummer für Anrufe in Notfällen oder bei irgendwelchen Problemen. Alternativ können auch 200 mg Mifepriston als Einzeldosis oral verwendet werden. Auf diese orale Dosis sollte 36 bis 48 Stunden später die Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1 mg über die Vagina erfolgen.

2) Zur Erweichung und Öffnung der Cervix vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft:

Mifegyne wird als Einzeldosis von 1 Tablette eingenommen, die 200mg Mifepriston enthält. Die Tablette wird mit etwas Wasser in Gegenwart eines Arztes oder einer medizinischen Fachkraft eingenommen.

- Nach der Verabreichung von Mifegyne gehen Sie nach Hause, mit einem weiteren Termin in 36 bis 48 Stunden für den chirurgischen Eingriff. Ihr Arzt wird Ihnen den Eingriff genau erklären. Es kann sein, dass eine Blutung nach der Einnahme von Mifegyne und vor dem Eingriff auftritt.

In seltenen Fällen kann es auch zur Austreibung vor dem Eingriff kommen. Es ist entscheidend, dass Sie untersucht werden, um eine vollständige Austreibung zu bestätigen, und dazu müssen Sie nochmals in das Behandlungszentrum kommen.

- Sie erhalten eine Telefonnummer für Notfälle.

- Sie müssen in das für den Eingriff vorgesehene Behandlungszentrum kommen. Nach dem Eingriff werden Sie einige Stunden ruhen und dann nach Hause zurückkehren.

3) Für den Schwangerschaftsabbruch nach dem 3. Monat:

Mifegyne wird als Einzeldosis von 3 Tabletten eingenommen, von denen jede 200mg Mifepriston enthält. Die Tabletten werden mit etwas Wasser in Gegenwart eines Arztes oder einer medizinischen Fachkraft eingenommen. Sie erhalten einen Termin für das Behandlungszentrum 36 bis 48 Stunden (2 Tage) später, um das Prostaglandin zu erhalten, das möglicherweise mehrmals in regelmäßigen Abständen verabreicht werden muss, bis der Abbruch abgeschlossen ist.

4) Zur Einleitung von Wehen, wenn die Schwangerschaft unterbrochen wurde (intrauteriner Tod des Fetus).

Für zwei Tage werden täglich 3 Tabletten Mifegyne eingenommen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser geschluckt werden.

In allen Fällen

Die Anwendung von Mifegyne macht Maßnahmen zur Verhinderung einer Rhesusfaktor-Sensibilisierung (*wenn Sie Rhesus-negativ sind*) sowie die allgemein üblichen Maßnahmen während eines Schwangerschaftsabbruchs erforderlich.

Es besteht die Möglichkeit, dass Sie unmittelbar nach einem Schwangerschaftsabbruch erneut schwanger werden.

Da einige Wirkungen von Mifegyne möglicherweise immer noch vorhanden sind, wird empfohlen, nach der Einnahme von Mifegyne nicht vor Ablauf der nächsten Menstruation erneut schwanger zu werden.

WENN SIE MEHR MIFEGYNE EINGENOMMEN HABEN ALS VORGEGEHEN

Da Sie während der Verabreichung des Arzneimittels beaufsichtigt werden, ist es unwahrscheinlich, dass Sie mehr als vorgesehen einnehmen.

WENN SIE VERGESSEN, MIFEGYNE EINZUNEHMEN

Wenn Sie vergessen, irgendeines der Medikamente einzunehmen, ist die Behandlung wahrscheinlich nicht voll wirksam. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Einnahme eines Medikaments vergessen haben.

Wenn Sie irgendwelche weiteren Fragen zur Anwendung dieses Produkts haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN

Wie alle Medikamente kann auch Mifegyne Nebenwirkungen verursachen, wenngleich diese nicht bei jedem Patienten auftreten.

Sehr häufig (treten bei mehr als 1 von 10 Patienten auf): Starke Blutung, Uteruskontraktionen oder –krämpfe in den Stunden nach der Prostaglandin-Einnahme.

Häufig (treten bei mehr als 1 von 100 Patienten, aber weniger als 1 von 10 Patienten auf): Infektion nach Abort, Wirkungen in Verbindung mit Prostaglandin-Anwendung wie etwa Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall.

Selten (treten bei mehr als 1 von 1000 Patienten, aber weniger als 1 von 100 Patienten auf): Hautausschläge, Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Schwindel, Kältegefühl wurden berichtet) und Fieber.
Es wurde auch ein Abfall des Blutdrucks berichtet.

Sehr selten (treten bei weniger als 1 von 10.000 Patienten auf): Fälle von tödlichem toxischen Schock, verursacht durch Infektion mit *Clostridium sordellii endometritis*, die ohne Fieber oder andere offensichtliche Symptome einer Infektion auftritt.

In Einzelfällen beobachtete Nebenwirkungen sind: Quaddeln und Hauterkrankungen, gelegentlich ernsthafter Art.

Bei einer sehr kleinen Zahl von Frauen, insbesondere bei solchen, die an der Gebärmutter operiert wurden oder ein Kind per Kaiserschnitt zur Welt gebracht haben, besteht die Gefahr, dass die Gebärmutter reißt.

Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Krämpfe, leicht oder mäßig.

Schwangerschaft

Wenn die Schwangerschaft weiter besteht und Sie entscheiden, sie zu behalten, besprechen Sie die mit Ihrem Arzt, der für eine sorgfältige pränatale Überwachung und wiederholte Ultraschalluntersuchungen sorgen wird.

5. WIE WIRD MIFEGYNE AUFBEWAHRT?

Außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

Nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum verwenden.

Nicht verwenden, wenn die Packung oder die Blister Anzeichen einer Beschädigung zeigen.

[Ist national auszufüllen]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Mifegyne enthält

- Der aktive Bestandteil ist Mifepriston.

- Die anderen Bestandteile sind

[Ist national auszufüllen]

Wie Mifegyne aussieht und was die Packung enthält.

[Ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Siehe Anhang I – Ist national auszufüllen]

Dieses Faltblatt wurde zuletzt genehmigt am {Datum}

[Ist national auszufüllen]