

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mifegyne 200 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di mifepristone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse di colore giallo chiaro, cilindriche, biconvesse del diametro di 11 mm con la scritta "167 B" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Per l'interruzione della gravidanza, il mifepristone anti-progesterone e l'analogo delle prostaglandine possono essere prescritti e somministrati solo nel rispetto delle normative e dei regolamenti nazionali presenti nei vari paesi.

4.1 Indicazioni terapeutiche

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso.

Usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno di amenorrea (vedere paragrafo 4.2).

2 -- Ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre.

3 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza (*oltre il primo trimestre*).

4 - Induzione del travaglio in caso di morte intrauterina fetale.

In pazienti nelle quali non è possibile utilizzare prostaglandine od ossitocina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Il modo di somministrazione deve essere il seguente:

- Fino al 49° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo

delle prostaglandine misoprostolo 400 µg per via orale, oppure gemeprost, 1 mg per via vaginale.

In alternativa, è possibile somministrare 200 mg di mifepristone (cioè 1 compressa da 200 mg) in una singola dose orale, seguiti a distanza di 36-48 ore dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine gemeprost, 1 mg per via vaginale (vedere paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche).

Nel trattamento concomitante con induttori di CYP3A4 è necessario l'aggiustamento di dose al dosaggio maggiore (600 mg) (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione).

- Tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine, gemeprost, 1 mg per via vaginale.

In alternativa, è possibile somministrare 200 mg di mifepristone (cioè 1 compressa da 200 mg) in una singola dose orale, seguiti a distanza di 36-48 ore dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine gemeprost, 1 mg per via vaginale (vedere paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche).

Nel trattamento concomitante con induttori di CYP3A4 è necessario l'aggiustamento di dose al dosaggio maggiore (600 mg) (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione).

Informazioni sulla posologia del misoprostolo o gemeprost sono presenti nei rispettivi fogli illustrativi.

2 - Ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre.

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 200 mg (1 compressa), seguita a 36-48 ore di distanza (ma non oltre) dall'interruzione chirurgica della gravidanza.

3 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza.

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) 36-48 ore prima della somministrazione programmata della prostaglandina che verrà ripetuta secondo la frequenza indicata.

4 - Induzione del travaglio in caso di morte fetale intrauterina

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale giornaliera da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna), per due giorni consecutivi.

Il travaglio deve essere indotto con i metodi abituali qualora non abbia inizio 72 ore dopo la prima somministrazione di mifepristone.

Il vomito entro 45 minuti dall'assunzione potrebbe provocare una diminuzione dell'efficacia del mifepristone: in tal caso si consiglia l'assunzione orale di una nuova dose da 600 mg (ad esempio 3 compresse da 200 mg ciascuna) di mifepristone.

Popolazione pediatrica

Si dispone solo di dati limitati sull'uso del mifepristone nelle adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di mifepristone sono esclusivamente per uso orale e non devono essere assunte tramite alcuna altra via di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto NON DEVE MAI essere prescritto nei casi seguenti.

IN TUTTE LE INDICAZIONI:

- insufficienza surrenalica cronica,
- ipersensibilità al mifepristone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- asma severa non controllata dalla terapia,
- porfiria ereditaria.

Nell'indicazione: interruzione medica di gravidanza in corso

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza oltre i 63 giorni di amenorrea,
- sospetta gravidanza extrauterina,
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Nell'indicazione: ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza:

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza oltre gli 84 giorni di amenorrea,
- sospetta gravidanza extrauterina.

Nell'indicazione: preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre):

- controindicazioni all'analogo delle prostaglandine scelto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

A causa delle sue proprietà abortive, il mifepristone non deve mai essere usato in donne che desiderino portare a termine la gravidanza in corso.

L'epoca della gravidanza deve essere determinata tramite colloquio ed esame clinico della paziente. Si consiglia un'ecografia uterina.

In associazione a mifepristone sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, tra cui necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.8).

Nelle pazienti che manifestano reazioni avverse cutanee severe, il trattamento con mifepristone deve essere immediatamente interrotto. La ripresa del trattamento con mifepristone non è raccomandata.

La farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di mifepristone 200 mg sono stati studiati in donne con compromissione epatica moderata vs. partecipanti di sesso femminile sane con funzionalità epatica normale. Le analisi statistiche di AUC_{∞} e C_{max} totali per mifepristone, il metabolita N-demetilato, il metabolita idrossilato e il metabolita di-demetilato hanno mostrato una riduzione sia nel picco totale che nell'esposizione nelle pazienti con compromissione epatica moderata rispetto alle partecipanti sane. Questa riduzione nell'esposizione potrebbe essere causata da una riduzione dell'assorbimento e/o del legame con le proteine. Tuttavia, non è stato possibile determinare le possibili conseguenze della compromissione epatica moderata sulla frazione non legata. In conclusione, le conseguenze cliniche della somministrazione di mifepristone 200 mg in pazienti con compromissione epatica moderata non sono note.

In assenza di studi specifici, il mifepristone non è raccomandato in pazienti con:

- ***Malnutrizione***
- ***Insufficienza epatica***
- ***Insufficienza renale***

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Questo metodo richiede il coinvolgimento attivo della paziente che dovrebbe essere informata sui requisiti del metodo:

- la necessità di associare un trattamento con un analogo della prostaglandina da somministrare alla seconda visita 36-48 ore dopo la somministrazione del presente medicinale,
- la necessità di una visita di follow up (3° visita) da 14 a 21 giorni dalla somministrazione del mifepristone per verificare la completa espulsione,
- il possibile insuccesso del metodo, che comporta il ricorso ad un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

Nel caso si verifichi una gravidanza con un dispositivo intrauterino in situ, il dispositivo deve essere rimosso prima della somministrazione del mifepristone.

- Rischi correlati al metodo

- Fallimenti

Il rischio non trascurabile di fallimento si verifica nel 1,3-7,5% dei casi, rendendo pertanto obbligatoria la visita di controllo per verificare che l'espulsione sia completa. Nella rara evenienza di una espulsione incompleta, può rendersi necessario un intervento chirurgico di revisione.

L'efficacia del metodo diminuisce con il numero di gravidanze, e di conseguenza con l'avanzare dell'età della paziente.

- Sanguinamento

La paziente deve essere informata dell'evenienza di un prolungato sanguinamento vaginale (in media pari o superiore a 12 giorni dopo assunzione di mifepristone) che può essere abbondante. Il sanguinamento si verifica nella quasi totalità dei casi e non è in alcun modo prova di una espulsione completa.

Il sanguinamento può verificarsi molto rapidamente dopo l'assunzione di misoprostolo, ma a volte anche più lentamente:

- Nel 60% dei casi, l'espulsione si verifica entro 4 ore dall'assunzione di misoprostolo,

Nel restante 40% dei casi l'espulsione si verifica entro 24-72 ore dall'assunzione di misoprostolo.

In rari casi l'espulsione può verificarsi prima della somministrazione dell'analogo della prostaglandina (3% dei casi circa). Ciò non preclude la visita di controllo allo scopo di verificare la completa espulsione e lo svuotamento dell'utero.

La paziente deve essere informata sull'impossibilità di intraprendere viaggi che la portino lontano dal centro di prescrizione fino a che non sia stata verificata la completa espulsione. Riceverà istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso si verificano problemi, soprattutto in caso di sanguinamento vaginale molto abbondante, cioè superiore a 12 giorni e/o più intenso del normale sanguinamento mestruale.

È necessaria una visita di controllo in un periodo tra i 14 ed i 21 giorni dall'assunzione di mifepristone per verificare con metodi appropriati (esame clinico, misurazione del livello di beta-hCG o ecografia) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato. In caso di sanguinamento persistente (anche lieve) dopo la visita di controllo, deve esserne verificata la scomparsa nel giro di pochi giorni. Qualora si sospetti una gravidanza in atto, può essere necessario un ulteriore esame ecografico.

La persistenza di sanguinamento vaginale in questa fase potrebbe essere indice di aborto incompleto o di una gravidanza ectopica non diagnosticata e bisogna quindi considerare un trattamento appropriato.

Dal momento che un sanguinamento abbondante che richieda un raschiamento emostatico si verifica nello 0-1,4% dei casi di interruzione medica di gravidanza, bisogna porre particolare attenzione alle pazienti con disordini dell'emostasi con ipocoagulabilità, o con anemia. La decisione di ricorrere al metodo medico o chirurgico deve essere stabilita con un consulto specialistico, a seconda del tipo di disordine dell'emostasi e del grado di anemia.

In caso di una gravidanza in atto, diagnosticata dopo la visita di follow-up, si dovrà proporre alla paziente un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

- Infezione

Casi gravi (talvolta fatali) di sindrome da shock tossico e shock settico causato da infezioni da patogeni atipici (*Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*), sono stati riportati dopo l'interruzione medica della gravidanza effettuata con l'uso 200 mg di mifepristone seguita dalla somministrazione non autorizzata per via vaginale o orale di misoprostolo in compresse.

I medici devono essere consapevoli di questa complicazione potenzialmente fatale.

2 - Ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza

Per la piena efficacia della terapia, l'uso di Mifegyne deve essere seguito, a 36-48 ore di distanza e non oltre, dall'interruzione chirurgica.

• Rischi relativi al metodo

- Sanguinamento

La paziente deve essere informata del rischio di sanguinamento vaginale che può essere abbondante, in seguito all'assunzione di Mifegyne. Deve essere informata del rischio di aborto (sebbene minimo) prima dell'intervento chirurgico: deve essere informata su dove recarsi per verificare la completa espulsione, o in caso di una qualsiasi emergenza.

Dal momento che un abbondante sanguinamento con necessità di raschiamento si verifica in circa l'1 % delle pazienti, bisogna porre particolare attenzione alle pazienti con disturbi dell'emostasi, ipocoagulabilità o anemia grave.

- Altri rischi

Rischi associati alla procedura chirurgica.

Precauzioni di impiego

1 - In tutti i casi

In caso di una sospetta insufficienza surrenalica acuta, si raccomanda la somministrazione di desametasone. 1 mg di desametasone antagonizza una dose di 400 mg di mifepristone.

A causa dell'attività antiglicocorticoidea del mifepristone, l'efficacia della terapia corticosteroidica a lungo termine, inclusi i corticosteroidi per inalazione nei pazienti asmatici, può risultare ridotta nei 3-4 giorni successivi all'assunzione di Mifegyne. È necessario un aggiustamento della terapia.

Alloimmunizzazione Rh

L'interruzione medica della gravidanza richiede la determinazione del fattore Rh del sangue e, quindi, la prevenzione dell'alloimmunizzazione Rh, come pure altre misure generali abitualmente adottate nelle interruzioni di gravidanza.

Inizio della contraccezione dopo l'interruzione medica di gravidanza

Durante studi clinici si sono verificate gravidanze tra l'espulsione dell'embrione e la ripresa delle mestruazioni. Pertanto, quando un'interruzione di gravidanza effettuata per intervento medico è confermata dal punto di vista medico, si consiglia di iniziare immediatamente la contraccezione.

Altro

Ci si deve inoltre attenere alle precauzioni correlate agli analoghi delle prostaglandine.

2 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Sono stati segnalati eventi cardiovascolari, rari ma gravi (infarto miocardico e/o spasmo delle arterie coronariche e grave ipotensione), dopo la somministrazione intravaginale e intramuscolare di una dose elevata di analoghi delle prostaglandine. Misoprostolo somministrato oralmente potrebbe costituire anche un fattore di rischio potenziale di eventi cardiovascolari acuti. Per tale ragione, le pazienti a rischio per malattie cardiovascolari o patologie cardiovascolari conclamate (ad es. età superiore a 35 anni e fumatrici croniche, iperlipidemia, diabete) devono essere trattate con prudenza.

3 - Per l'impiego sequenziale di Mifegyne - Prostaglandina, in qualunque indicazione

Se indicato, si devono seguire le precauzioni relative alla prostaglandina utilizzata.

Modo di somministrazione della prostaglandina

La paziente deve essere monitorata nel centro di trattamento durante l'assunzione e nelle tre ore successive, in modo da identificare eventuali effetti acuti dovuti alla somministrazione della prostaglandina. Il centro di trattamento deve essere dotato di strutture adeguate.

Al momento della dimissione dal centro di trattamento, se necessario, devono essere forniti a tutte le donne i farmaci appropriati e devono essere adeguatamente informate sui possibili segni e sintomi che possono insorgere. Le pazienti devono avere accesso diretto al centro di trattamento sia telefonicamente che direttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmacodinamica

L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su mifepristone

La somministrazione concomitante di mifepristone con itraconazolo, un inibitore di CYP3A4, ha aumentato l'AUC di mifepristone di 2,6 volte e l'esposizione ai suoi metaboliti 22-idrossi mifepristone e N-demetil mifepristone rispettivamente di 5,1 e 1,5 volte. La C_{max} era aumentata di 1,5 volte per mifepristone e 1,8 volte per 22-idrossi mifepristone e diminuita di 0,7 volte per N-demetil mifepristone. Si prevede un aumento dell'esposizione quando mifepristone è somministrato in concomitanza con un inibitore forte di CYP3A4 (la C_{max} aumenta di 1,5 volte). Tuttavia, molto probabilmente questo dato non è clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento di dose quando mifepristone è stato somministrato in concomitanza con un inibitore di CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina o succo di pompelmo).

La somministrazione concomitante di mifepristone con rifampicina, un induttore di CYP3A4, ha ridotto la AUC di mifepristone di 6,3 volte e dei suoi metaboliti 22-idrossi mifepristone e N-demetil mifepristone rispettivamente di 20 e 5,9 volte. Si può prevedere un'efficacia ridotta quando mifepristone viene somministrato in concomitanza con un induttore di CYP3A4 (ad es. rifampicina, dexametasone, erba di San Giovanni e alcuni anticovulsivanti come fenitona, fenobarbitale, carbamazepina). Pertanto, nel caso in cui si debba eseguire l'interruzione medica di una gravidanza intrauterina per una paziente trattata con un induttore forte o moderato di CYP3A4, si consiglia di somministrare una dose singola orale di 600 mg (ad es. 3 compresse da 200 mg ciascuna), seguito 36-48 ore dopo dalla somministrazione di un analogo delle prostaglandine (misoprostolo 400 µg per via orale o gemeprost 1 mg per via vaginale).

Effetti di mifepristone su altri medicinali

I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che mifepristone è un inibitore di CYP3A4. La somministrazione contemporanea di mifepristone può indurre un aumento dei livelli sierici di farmaci che sono metabolizzati da CYP3A4. A causa della lenta eliminazione del mifepristone dall'organismo, tale interazione può essere osservata per un periodo prolungato dopo la sua somministrazione. Perciò, si deve porre attenzione quando il mifepristone viene somministrato insieme a farmaci che sono substrati del CYP3A4 e hanno uno stretto intervallo terapeutico, inclusi alcuni agenti utilizzati in corso di anestesia generale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli animali (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza), l'efficacia abortiva del mifepristone preclude l'appropriata valutazione di qualsiasi effetto teratogeno della molecola.

A dosi inferiori rispetto a quelle utilizzate a scopo abortivo, sono state osservate malformazioni nei conigli, ma non nei ratti, nei topi o nelle scimmie.

Nella pratica clinica, sono stati riportati rari casi di malformazione delle estremità degli arti inferiori (tra cui piede-torto), nel caso in cui Mifegyne è stato somministrato da solo o in associazione con le prostraglandine. Uno dei meccanismi possibili potrebbe essere la sindrome da banda amniotica. Comunque, i dati sono troppo limitati per determinare se la molecola è teratogena anche nell'uomo.

Di conseguenza:

- Le pazienti devono essere informate sull'assoluta necessità della visita di follow-up, a causa del rischio di insuccesso del metodo medico di interruzione della gravidanza e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- Nel caso in cui venga rilevato l'insuccesso del metodo alla visita di follow-up (*gravidanza vitale in corso*) e la paziente sia ancora d'accordo, l'interruzione della gravidanza deve essere portata a termine con un altro metodo.
- Nel caso in cui la paziente desideri portare a termine la gravidanza, deve essere avviato un attento monitoraggio ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti, presso un centro specializzato.

Allattamento al seno

Il mifepristone è secreto nel latte materno in quantità ridotte. Di conseguenza, l'impiego del mifepristone deve essere evitato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Il mifepristone non influisce sulla fertilità. È possibile che la donna abbia una nuova gravidanza immediatamente dopo il completamento dell'interruzione di gravidanza. Pertanto, è importante informare la paziente sulla necessità di avviare la contraccezione immediatamente dopo la conferma dell'interruzione di gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti dati che mostrino effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Potrebbero manifestarsi capogiri come effetto indesiderato inerente la procedura di aborto. Considerare la possibilità di tale effetto indesiderato prima di mettersi alla guida di veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza di incidenza degli effetti indesiderati è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Comune:

- Infezione post-aborto. Infezioni sospette o confermate (endometrite, malattia infiammatoria pelvica) sono state riportate in meno del 5% delle pazienti.

Molto raro:

- Sono stati riportati casi molto rari di shock tossico e settico potenzialmente fatali (causati da *Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*) con o senza la presenza di febbre o altri chiari sintomi di infezione, dopo interruzione medica di gravidanza mediante somministrazione vaginale non autorizzata o orale di misoprostolo in compresse per uso orale. I medici devono essere consapevoli di questa complicanza potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4. - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Patologie del sistema nervoso

Raro:

- Cefalea

Patologie vascolari

Non comune:

- Ipotensione (0,25%)

Patologie gastrointestinali

Molto comune

- Nausea, vomito, diarrea (gli effetti gastrointestinali correlati alle prostaglandine sono riportati frequentemente)

Comune

- Crampi, lievi o moderati.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

- Ipersensibilità: eruzione cutanea (0,2%).

Raro

- Sono stati riportati casi isolati di orticaria, eritrodermia, eritema nodoso, e necrosi epidermica tossica.

Molto raro

- Angioedema

Non nota

- Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune

- Contrazioni e crampi uterini (10 - 45%) molto comuni nelle ore successive all'assunzione della prostaglandina.

Comune

- Un grave sanguinamento si verifica circa nel 5% dei casi e può richiedere un raschiamento emostatico fino all'1,4% dei casi.

Raro

- Eccezionalmente è stata riportata la rottura dell'utero in seguito all'assunzione della prostaglandina, durante l'induzione di un'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o con l'induzione del travaglio per morte fetale durante il terzo trimestre. I casi riportati si sono verificati, in particolare, in donne pluripare o in donne che avevano subito un taglio cesareo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro

- Malessere, sintomi vagali (vampate, capogiri, brividi), febbre.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In caso di ingestione accidentale di dosi massive, potrebbero verificarsi segni di insufficienza surrenalica. Segni di intossicazione acuta possono richiedere un trattamento specialistico che includa la somministrazione di desametasone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI ORMONI SESSUALI E MODULATORI DELLA FUNZIONE

RIPRODUTTIVA/ ANTIPROGESTINICI

Codice ATC: G03XB01

Il mifepristone è uno steroide sintetico con un'azione antiprogesterinica, come risultato della competizione con il progesterone a livello dei recettori del progesterone.

A dosaggi compresi tra 3 e 10 mg/kg per via orale, inibisce l'azione del progesterone endogeno o esogeno in varie specie animali (ratto, topo, coniglio e scimmia). Questa azione si esplica nei roditori sotto forma di interruzione della gravidanza.

Nelle donne, a dosi superiori o uguali a 1 mg/kg, il mifepristone antagonizza gli effetti endometriali e miometriali del progesterone. In corso di gravidanza sensibilizza il miometrio all'azione di induzione delle contrazioni esercitata dalle prostaglandine. Durante il primo trimestre, un pretrattamento con mifepristone consente la dilatazione e l'apertura della cervice uterina. Mentre dati clinici hanno dimostrato che il mifepristone facilita la dilatazione della cervice, non sono disponibili dati che indichino che tale risultato possa contribuire a ridurre il tasso di complicanze precoci o tardive della procedura di dilatazione.

In caso di interruzione precoce della gravidanza, la combinazione di un analogo della prostaglandina, utilizzato in un regime sequenziale dopo mifepristone, porta ad un

aumento del tasso di successo di circa il 95% dei casi e accelera l'espulsione dell'embrione.

In studi clinici, i risultati variano leggermente a seconda della prostaglandina utilizzata e del tempo di applicazione.

Il tasso di successo è di circa il 95% quando 600 mg di mifepristone vengono combinati con misoprostolo 400 µg per via orale fino al 49° giorno di amenorrea, e raggiunge il 98% fino al 49° giorno di amenorrea e il 95% fino al 63° giorno di amenorrea con il gemeprost applicato per via vaginale.

Il tasso di insuccesso varia a seconda degli studi clinici e del tipo di prostaglandina impiegato. Gli insuccessi si verificano nel 1,3-7,5% dei casi che ricevono in sequenza Mifegyne, seguito da un analogo della prostaglandina, dei quali:

- 0 - 1,5% di gravidanze in corso
- 1,3 - 4,6% di aborto parziale, con espulsione incompleta
- 0 - 1,4% di raschiamento emostatico

Studi comparativi tra i dosaggi da 200 mg e 600 mg di mifepristone in combinazione con 400 µg di misoprostolo per via orale in gravidanze fino al 49° giorno di amenorrea non sono riusciti ad escludere un rischio più elevato di proseguimento della gravidanza con il dosaggio da 200 mg.

Studi comparativi tra i dosaggi da 200 mg e 600 mg di mifepristone in combinazione con gemeprost 1 mg per via vaginale in gravidanze fino al 63° giorno di amenorrea indicano che una dose di 200 mg di mifepristone sia altrettanto efficace della dose da 600 mg.

- L'incidenza di aborto completo con i 200 mg ed i 600 mg era del 93,8% e 94,3%, rispettivamente, in pazienti con amenorrea < 57 giorni (n= 777. WHO, 1993), e del 92,4% e del 91,7%, rispettivamente, in pazienti con amenorrea da 57 a 63 giorni (n=896, WHO 2001).
- La percentuale di gravidanze in atto con 200 mg e 600 mg era rispettivamente 0,5% e 0,3% in pazienti con amenorrea < 57 giorni e 1,3% e 1,6% in pazienti con amenorrea tra 57 e 63 giorni.

Le combinazioni di mifepristone con altri analoghi delle prostaglandine diversi dal misoprostolo e dal gemeprost non sono state studiate.

Durante l'interruzione terapeutica della gravidanza *oltre il primo trimestre*, il mifepristone somministrato alla dose di 600 mg, 36-48 ore prima della prima somministrazione di prostaglandine, riduce l'intervallo di induzione dell'aborto e riduce anche le dosi di prostaglandina necessarie per l'espulsione.

Quando utilizzato per l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero, il mifepristone da solo induce l'espulsione in circa il 60% dei casi entro le 72 ore successive alla prima assunzione. In tale eventualità, la somministrazione di prostaglandine o farmaci ossitocici non sarebbe necessaria.

Il mifepristone si lega al recettore glucocorticoideo. Negli animali, a dosaggi da 10 a 25 mg/kg inibisce l'azione del desametasone. Nell'uomo, l'azione antiglicocorticoidea si manifesta a dosi uguali o superiori a 4,5 mg/kg mediante un aumento compensatorio di ACTH e cortisolo. L'attività biologica glucocorticoide (GBA) può risultare depressa per parecchi giorni dopo un'unica somministrazione di 200 mg di mifepristone per interruzione della gravidanza. Le implicazioni cliniche correlate non sono chiare, tuttavia vomito e nausea possono risultare aumentati in donne suscettibili.

Il mifepristone ha una debole azione anti-androgenica che si osserva solo negli animali durante somministrazione prolungata di dosi molto elevate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose unica di 600 mg, il mifepristone viene assorbito rapidamente. Il picco di concentrazione di 1,98 mg/l viene raggiunto dopo 1,30 ore (media di 10 soggetti).

Dopo la somministrazione orale di basse dosi di mifepristone (20 mg), la biodisponibilità assoluta è del 69%.

Distribuzione

Nel plasma il mifepristone si lega per il 98% alle proteine plasmatiche: albumina e principalmente alfa-1 glicoproteina acida (AAG); tale legame è saturabile. A causa di questo legame specifico, il volume di distribuzione e la clearance plasmatica del mifepristone sono inversamente proporzionali alla concentrazione plasmatica di AAG.

Biotrasformazione

La N-Demetilazione e l'idrossilazione terminale della catena 17-propinilica sono le principali vie metaboliche nel metabolismo ossidativo epatico.

Eliminazione

La risposta non è lineare. Dopo una fase di distribuzione, l'eliminazione inizialmente è lenta, la concentrazione infatti si riduce del 50% tra le 12 e le 72 ore circa, e poi è più rapida, con una emivita di eliminazione di 18 ore. Con le tecniche di saggio radiorecettoriale, l'emivita terminale è superiore a 90 ore, inclusi tutti i metaboliti di mifepristone in grado di legarsi ai recettori del progesterone.

Il mifepristone viene essenzialmente escreto nelle feci. Dopo somministrazione di una dose radiomarcata pari a 600 mg, il 10% della radioattività totale viene eliminata nelle urine e il 90% nelle feci.

Caratteristiche in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Compromissione epatica

È stato eseguito uno studio su 8 donne con compromissione epatica moderata vs. 8 donne con funzionalità epatica normale, trattate con una dose singola orale di mifepristone 200 mg per valutare la farmacocinetica di mifepristone e i suoi metaboliti (il metabolita N-demetilato, il metabolita idrossilato e il metabolita di-demetilato). La C_{max} totale di mifepristone e dei suoi metaboliti si è ridotta della metà in pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Allo stesso modo, l'AUC_∞ totale si è ridotta del 43% e del 50% per mifepristone e per il metabolita N-demetilato in pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Questa riduzione nell'esposizione potrebbe essere causata da una riduzione dell'assorbimento e/o dal legame con le proteine. Ma molto probabilmente non è rilevante dal punto di vista clinico, poiché la valutazione delle frazioni non legate di mifepristone e dei suoi metaboliti (da 0,2 a 6%) non ha potuto essere eseguita con sufficiente accuratezza per poter discriminare qualsiasi variazione significativa tra i due gruppi. Considerando quanto sopra, le conseguenze cliniche della somministrazione di mifepristone 200 mg in pazienti con compromissione epatica moderata non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici effettuati su ratti e scimmie fino ad una durata di 6 mesi, il mifepristone produceva effetti associati alla sua attività anti-ormonale (antiprogesterinica, antiglicocorticoidica e anti-androgenica).

In studi sulla tossicità riproduttiva, il mifepristone agisce come un potente abortivo. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno del mifepristone in ratti e topi sopravvissuti all'esposizione fetale. Nei conigli sopravvissuti all'esposizione fetale, tuttavia, sono state osservate anomalie fetali (volta cranica, cervello e cordone spinale). L'effetto era dipendente dalla dose. Nelle scimmie, il numero di feti sopravvissuti all'azione abortiva del mifepristone era insufficiente per una valutazione conclusiva. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenicità in embrioni post-impianto di ratto e di scimmia esposti al mifepristone in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551)
Amido di mais
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)
Cellulosa microcristallina (E460)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 compressa in blister divisibile per dose unitaria (PVC/ Alluminio).
3 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria (PVC/ Alluminio).
15 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria (PVC/ Alluminio).
30 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria (PVC/ Alluminio).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Parigi

Francia

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038704019 "200 mg compresse", 1 compressa in blister PVC/AL

038704021 "200 mg compresse", 3 compressa in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Approvazione MRP concessa il 19 agosto 2009 (data di rinnovo comune)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mifegyne 600 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ogni compressa contiene 600 mg di mifepristone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse di colore giallo chiaro, a forma di mandorla, biconvesse della lunghezza di 19 mm e larghezza di 11 mm con la scritta "γ" incisa su un lato e "600" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Per l'interruzione della gravidanza, il mifepristone anti-progesterone e la prostaglandina analoga possono essere prescritti e somministrati solo nel rispetto delle normative e dei regolamenti nazionali presenti nei vari paesi.

4.1 Indicazioni terapeutiche

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso.

Usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno di amenorrea (vedere paragrafo 4.2).

2 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza (*oltre il primo trimestre*).

3 - Induzione del travaglio in caso di morte intrauterina fetale.

In pazienti nelle quali non è possibile utilizzare prostaglandine od ossitocina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Il modo di somministrazione è il seguente:

- Fino al 49° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine: misoprostolo 400 µg per via orale o gemeprost, 1 mg per via vaginale.

- Tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine, gemeprost, 1 mg per via vaginale.

Informazioni sulla posologia del misoprostolo o gemeprost sono presenti nei rispettivi fogli illustrativi.

2 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza.

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) 36-48 ore prima della somministrazione programmata della prostaglandina che verrà ripetuta secondo la frequenza indicata.

3 - Induzione del travaglio in caso di morte fetale intrauterina

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale giornaliera da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg), per due giorni consecutivi.

Il travaglio deve essere indotto con i metodi abituali qualora non abbia inizio 72 ore dopo la prima somministrazione di mifepristone.

Il vomito entro 45 minuti dall'assunzione potrebbe provocare una diminuzione dell'efficacia del mifepristone: in tal caso si consiglia l'assunzione orale di una nuova compressa da 600 mg di mifepristone.

Popolazione pediatrica

Si dispone solo di dati limitati sull'uso del mifepristone nelle adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di mifepristone sono esclusivamente per uso orale e non devono essere assunte tramite alcuna altra via di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto NON DEVE MAI essere prescritto nei casi seguenti.

IN TUTTE LE INDICAZIONI:

- insufficienza surrenalica cronica,
- ipersensibilità al mifepristone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- asma severa non controllata dalla terapia,
- porfiria ereditaria.

Nell'indicazione: interruzione medica di gravidanza in corso

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza oltre i 63 giorni di amenorrea,
- sospetta gravidanza extrauterina,
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Nell'indicazione: preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre):

- controindicazioni all'analogo delle prostaglandine scelto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

A causa delle sue proprietà abortive, il mifepristone non deve mai essere usato in donne che desiderino portare a termine la gravidanza in corso.

L'epoca della gravidanza deve essere determinata tramite colloquio ed esame clinico della paziente. Si raccomanda un'ecografia uterina.

In associazione a mifepristone sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, tra cui necrosi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.8).

Nelle pazienti che manifestano reazioni avverse cutanee severe, il trattamento con mifepristone deve essere immediatamente interrotto. La ripresa del trattamento con mifepristone non è raccomandata.

La farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di mifepristone 200 mg sono stati studiati in donne con compromissione epatica moderata vs. partecipanti di sesso femminile sane con funzionalità epatica normale. Le analisi statistiche di AUC_{∞} e C_{max} totali per mifepristone, il metabolita N-demetilato, il metabolita idrossilato e il metabolita di-demetilato hanno mostrato una riduzione sia nel picco totale che nell'esposizione nelle pazienti con compromissione epatica moderata rispetto alle partecipanti sane. Questa riduzione nell'esposizione potrebbe essere causata da una riduzione dell'assorbimento e/o del legame con le proteine. Tuttavia, non è stato possibile determinare le possibili conseguenze della compromissione epatica moderata sulla frazione non legata. In conclusione, le conseguenze cliniche della somministrazione di mifepristone 200 mg in pazienti con compromissione epatica moderata non sono note.

In assenza di studi specifici, il mifepristone non è raccomandato in pazienti con:

- ***Malnutrizione***
- ***Insufficienza epatica***
- ***Insufficienza renale***

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Questo metodo richiede il coinvolgimento attivo della paziente che deve essere informata sui requisiti del metodo:

- la necessità di associare un trattamento con un analogo della prostaglandina da somministrare, durante una seconda visita, 36-48 ore dopo la somministrazione del presente medicinale,

- la necessità di una visita di follow up (3^a visita) da 14 a 21 giorni dalla somministrazione del mifepristone per verificare la completa espulsione,
- il possibile insuccesso del metodo, che comporta il ricorso ad un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

Nel caso si verifichi una gravidanza con un dispositivo intrauterino in situ, il dispositivo deve essere rimosso prima della somministrazione del mifepristone.

• **Rischi correlati al metodo**

- Fallimenti

Il rischio non trascurabile di proseguimento della gravidanza, che si verifica nell'1,3-7,5% dei casi, rende pertanto obbligatoria la visita di controllo per verificare che l'espulsione sia completa.

Nella rara evenienza di una espulsione incompleta, è necessario effettuare l'interruzione tramite procedura chirurgica.

L'efficacia del metodo di interruzione medica della gravidanza diminuisce con il numero di gravidanze portate a termine e, di conseguenza, con la crescente età della donna.

- Sanguinamento

La paziente deve essere informata dell'evenienza di un prolungato sanguinamento vaginale (in media pari o superiore a 12 giorni dopo assunzione di mifepristone) che può essere abbondante. Il sanguinamento si verifica nella quasi totalità dei casi e non è in alcun modo prova di una espulsione completa.

Il sanguinamento può verificarsi molto rapidamente dopo l'assunzione di misoprostolo, ma a volte anche più lentamente:

- Nel 60% dei casi, l'espulsione si verifica entro 4 ore dall'assunzione di misoprostolo,
- Nel restante 40% dei casi l'espulsione si verifica entro 24-72 ore dall'assunzione di misoprostolo.

In rari casi l'espulsione può verificarsi prima della somministrazione dell'analogo della prostaglandina (3% dei casi circa). Ciò non preclude la visita di controllo allo scopo di verificare la completa espulsione e lo svuotamento dell'utero.

La paziente deve essere informata sull'impossibilità di intraprendere viaggi che la portino lontano dal centro di prescrizione fino a che non sia stata verificata la completa espulsione. Riceverà istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso si verifichino problemi, soprattutto in caso di sanguinamento vaginale molto abbondante, cioè superiore a 12 giorni e/o più intenso del normale sanguinamento mestruale.

È necessaria una visita di controllo in un periodo tra i 14 ed i 21 giorni dall'assunzione di mifepristone per verificare con metodi appropriati (esame clinico, misurazione del livello di beta-hCG o ecografia) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato. In caso di sanguinamento

persistente (anche lieve) dopo la visita di controllo, deve esserne verificata la scomparsa nel giro di pochi giorni.
Qualora si sospetti una gravidanza in atto, può essere necessario un ulteriore esame ecografico.

La persistenza di sanguinamento vaginale in questa fase potrebbe essere indice di aborto incompleto o di una gravidanza ectopica non diagnosticata e bisogna quindi considerare un trattamento appropriato.

Dal momento che un sanguinamento abbondante che richieda un raschiamento emostatico si verifica nello 0-1,4% dei casi di interruzione medica di gravidanza, bisogna porre particolare attenzione alle pazienti con disordini dell'emostasi con ipocoagulabilità, o con anemia. La decisione di ricorrere al metodo medico o chirurgico deve essere stabilita con un consulto specialistico, a seconda del tipo di disordine dell'emostasi e del grado di anemia.

In caso di una gravidanza in atto, diagnosticata dopo la visita di follow-up, si dovrà proporre alla paziente un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

- Infezione

Gravi casi (talvolta fatali) di sindrome da shock tossico e shock settico causato da patogeni atipici (*Clostridium sordellii* e *Escherichia coli*), sono stati riportati dopo l'interruzione medica della gravidanza effettuata con l'uso di mifepristone 200 mg seguita dalla somministrazione non autorizzata per via vaginale o orale di misoprostolo in compresse. I medici devono essere consapevoli di questa complicazione potenzialmente fatale.

Precauzioni di impiego

1 - In tutti i casi

In caso di una sospetta insufficienza surrenalica acuta, si raccomanda la somministrazione di desametasone. 1 mg di desametasone antagonizza una dose di 400 mg di mifepristone.

A causa dell'attività antiglicocorticoidea del mifepristone, l'efficacia della terapia corticosteroidica a lungo termine, inclusi i corticosteroidi per inalazione nei pazienti asmatici, può risultare ridotta nei 3-4 giorni successivi all'assunzione di Mifegyne. È necessario un aggiustamento della terapia.

Alloimmunizzazione Rh

L'interruzione medica della gravidanza richiede la determinazione del fattore Rh del sangue e, quindi, la prevenzione dell'alloimmunizzazione Rh, così come altre misure generali abitualmente adottate nelle interruzioni di gravidanza.

Inizio della contraccezione dopo l'interruzione medica di gravidanza

Durante studi clinici si sono verificate gravidanze tra l'espulsione dell'embrione e la ripresa delle mestruazioni. Pertanto, quando un'interruzione di gravidanza effettuata

per intervento medico è confermata dal punto di vista medico, si consiglia di iniziare immediatamente la contraccezione.

Altro

Ci si deve inoltre attenere alle precauzioni correlate agli analoghi delle prostaglandine.

2 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Sono stati segnalati eventi cardiovascolari, rari ma gravi (infarto miocardico e/o spasmo delle arterie coronariche e grave ipotensione), dopo la somministrazione intravaginale e intramuscolare di una dose elevata di analoghi delle prostaglandine. Anche il misoprostolo somministrato per via orale potrebbe costituire un potenziale fattore di rischio di eventi cardiovascolari acuti. Per tale ragione, le pazienti a rischio per malattie cardiovascolari o patologie cardiovascolari conclamate (ad es. età superiore a 35 anni con tabagismo cronico, iperlipidemia, diabete) devono essere trattate con prudenza.

3 - Per l'impiego sequenziale di Mifegyne - Prostaglandina, in qualunque indicazione

Se indicato, si devono seguire le precauzioni relative alla prostaglandina utilizzata.

Metodo di somministrazione della prostaglandina

Durante l'assunzione, e per le tre ore successive, la paziente dovrebbe essere, in linea di principio, controllata presso il centro di trattamento allo scopo di non tralasciare eventuali effetti acuti della somministrazione della prostaglandina. Il centro di trattamento deve essere dotato di adeguati servizi sanitari.

Alle dimissioni dal centro di trattamento ogni donna deve essere dotata di idonei farmaci, secondo necessità, e dovrà essere informata in merito ai possibili sintomi e segnali che potrebbe provare e dovrebbe avere accesso diretto al centro di trattamento mediante telefono o accesso locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmacodinamica

L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicylico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su mifepristone

La somministrazione concomitante di mifepristone con itraconazolo, un inibitore di CYP3A4, ha aumentato l'AUC di mifepristone di 2,6 volte e l'esposizione ai suoi metaboliti 22-idrossi mifepristone e N-demetil mifepristone rispettivamente di 5,1 e 1,5 volte. La C_{max} era aumentata di 1,5 volte per mifepristone e 1,8 volte per 22-idrossi mifepristone e diminuita di 0,7 volte per N-demetil mifepristone. Si prevede un

aumento dell'esposizione quando mifepristone è somministrato in concomitanza con un inibitore forte di CYP3A4 (la C_{max} aumenta di 1,5 volte). Tuttavia, molto probabilmente questo dato non è clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento di dose quando mifepristone è stato somministrato in concomitanza con un inibitore di CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina o succo di pompelmo).

La somministrazione concomitante di mifepristone con rifampicina, un induttore di CYP3A4, ha ridotto la AUC di mifepristone di 6,3 volte e dei suoi metaboliti 22-idrossi mifepristone e N-demetil mifepristone rispettivamente di 20 e 5,9 volte. Si può prevedere un'efficacia ridotta quando mifepristone viene somministrato in concomitanza con un induttore di CYP3A4 (ad es. rifampicina, dexametasone, erba di San Giovanni e alcuni anticovulsivanti come fenitona, fenobarbitale, carbamazepina). Pertanto, nel caso in cui si debba eseguire l'interruzione medica di una gravidanza intrauterina per una paziente trattata con un induttore forte o moderato di CYP3A4, si consiglia di somministrare una dose singola orale di 600 mg (ad es. 3 compresse da 200 mg ciascuna), seguito 36-48 ore dopo dalla somministrazione di un analogo delle prostagladine (misoprostolo 400 µg per via orale o gemeprost 1 mg per via vaginale).

Effetti di mifepristone su altri medicinali

I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che mifepristone è un inibitore di CYP3A4. La somministrazione contemporanea di mifepristone può indurre un aumento dei livelli sierici di farmaci che sono metabolizzati da CYP3A4. A causa della lenta eliminazione del mifepristone dall'organismo, tale interazione può essere osservata per un periodo prolungato dopo la sua somministrazione. Perciò, si deve porre attenzione quando il mifepristone viene somministrato insieme a farmaci che sono substrati del CYP3A4 e hanno uno stretto intervallo terapeutico, inclusi alcuni agenti utilizzati in corso di anestesia generale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli animali (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza), l'efficacia abortiva del mifepristone preclude l'appropriata valutazione di qualsiasi effetto teratogeno della molecola.

A dosi inferiori rispetto a quelle utilizzate a scopo abortivo, sono state osservate malformazioni nei conigli, ma non nei ratti, nei topi o nelle scimmie.

Nella pratica clinica, sono stati riportati rari casi di malformazione delle estremità degli arti inferiori (tra cui piede-torto), nel caso in cui mifepristone è stato somministrato da solo o in associazione con le prostagladine. Uno dei meccanismi possibili potrebbe essere la sindrome da banda amniotica. Comunque, i dati sono troppo limitati per determinare se la molecola è teratogena anche nell'uomo.

Di conseguenza:

- Le pazienti devono essere informate sull'assoluta necessità della visita di follow-up, a causa del rischio di insuccesso del metodo medico di interruzione della gravidanza e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

- Nel caso in cui venga rilevato l'insuccesso del metodo alla visita di follow-up (gravidanza vitale in corso) e la paziente sia ancora d'accordo, l'interruzione della gravidanza deve essere portata a termine con un altro metodo.
- Nel caso in cui la paziente desideri portare a termine la gravidanza, deve essere avviato un attento monitoraggio ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti, presso un centro specializzato.

Allattamento al seno

Il mifepristone è secreto nel latte materno in quantità ridotte. Di conseguenza, l'impiego del mifepristone deve essere evitato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Il mifepristone non influisce sulla fertilità. È possibile che la donna abbia una nuova gravidanza immediatamente dopo il completamento dell'interruzione di gravidanza. Pertanto, è importante informare la paziente sulla necessità di avviare la contraccezione immediatamente dopo la conferma dell'interruzione di gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti dati che mostrino effetti sulla capacità di guidare veicoli. Potrebbero manifestarsi capogiri come effetto collaterale inerente la procedura di aborto. Considerare la possibilità di tale effetto collaterale prima di mettersi alla guida di veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza di incidenza degli effetti indesiderati è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Comune:

- Infezione post-aborto. Infezioni sospette o confermate (endometrite, malattia infiammatoria pelvica) sono state riportate in meno del 5% delle pazienti.

Molto raro:

- Sono stati riportati casi molto rari di shock tossico e settico, gravi o fatali (causati da *Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*) con o senza la presenza di febbre o altri chiari sintomi di infezione, dopo interruzione medica di gravidanza mediante somministrazione vaginale non autorizzata o orale di misoprostolo in compresse per uso orale. I medici devono essere consapevoli di questa complicanza potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4. - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Patologie del sistema nervoso

Raro:

- Cefalea

Patologie vascolari

Non comune:

- Ipotensione (0,25%)

Patologie gastrointestinali

Molto comune

- Nausea, vomito, diarrea (gli effetti gastrointestinali correlati all'uso delle prostaglandine sono riportati frequentemente)

Comune

- Crampi, lievi o moderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

- Ipersensibilità: eruzione cutanea (0,2%).

Raro

- Sono inoltre stati riportati casi isolati di orticaria, eritrodermia, eritema nodoso, necrolisi epidermica tossica.

Molto raro

- Angioedema

Non nota

- Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune

- Contrazioni e crampi uterini (10 - 45%) molto comuni nelle ore successive all'assunzione della prostaglandina.

Comune

- Un grave sanguinamento si verifica circa nel 5% dei casi e può richiedere un raschiamento emostatico fino all'1,4% dei casi.

Raro

- Eccezionalmente è stata riportata la rottura dell'utero in seguito all'assunzione della prostaglandina, durante l'induzione di un'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o con l'induzione del travaglio per morte fetale durante il terzo trimestre. I casi riportati si sono verificati, in particolare, in donne pluripare o in donne che avevano subito un taglio cesareo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro

- Malessere, sintomi vagali (vampate, capogiri, brividi), febbre.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di

segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In caso di ingestione accidentale di dosi massive, potrebbero verificarsi segni di insufficienza surrenalica. Segni di intossicazione acuta possono richiedere un trattamento specialistico che includa la somministrazione di desametasone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI ORMONI SESSUALI E MODULATORI DELLA FUNZIONE

RIPRODUTTIVA/ ANTIPROGESTINICI

Codice ATC: G03XB01

Il mifepristone è uno steroide sintetico con un'azione antiprogestinica, come risultato della competizione con il progesterone a livello dei recettori del progesterone.

A dosaggi compresi tra 3 e 10 mg/kg per via orale, inibisce l'azione del progesterone endogeno o esogeno in varie specie animali (ratto, topo, coniglio e scimmia). Questa azione si esplica nei roditori sotto forma di interruzione della gravidanza.

Nelle donne, a dosi superiori o uguali a 1 mg/kg, il mifepristone antagonizza gli effetti endometriali e miometriali del progesterone. In corso di gravidanza sensibilizza il miometrio all'azione di induzione delle contrazioni esercitata dalle prostaglandine. Durante il primo trimestre, un pretrattamento con mifepristone consente la dilatazione e l'apertura della cervice uterina. Mentre dati clinici hanno dimostrato che il mifepristone facilita la dilatazione della cervice, non sono disponibili dati che indichino che tale risultato possa contribuire a ridurre il tasso di complicanze precoci o tardive della procedura di dilatazione.

In caso di interruzione precoce della gravidanza, la combinazione di un analogo della prostaglandina, utilizzato in un regime sequenziale dopo mifepristone, porta ad un aumento del tasso di successo di circa il 95% dei casi e accelera l'espulsione dell'embrione.

In studi clinici, i risultati variano leggermente a seconda della prostaglandina utilizzata e del tempo di applicazione.

Il tasso di successo è di circa il 95% quando 600 mg di mifepristone vengono combinati con misoprostolo 400 µg per via orale fino al 49° giorno di amenorrea, e raggiunge il 98% fino al 49° giorno di amenorrea e il 95% fino al 63° giorno di amenorrea con il gemeprost applicato per via vaginale.

Il tasso di insuccesso varia a seconda degli studi clinici e del tipo di prostaglandina impiegato. Gli insuccessi si verificano nel 1,3-7,5% dei casi che ricevono in sequenza Mifegyne, seguito da un analogo della prostaglandina, dei quali:

- 0 - 1,5% di gravidanze in corso
- 1,3 - 4,6% di aborto parziale, con espulsione incompleta
- 0 - 1,4% di raschiamento emostatico

Le combinazioni di mifepristone con altri analoghi delle prostaglandine diversi dal misoprostolo e dal gemeprost non sono state studiate.

Durante l'interruzione terapeutica della gravidanza *oltre il primo trimestre*, il mifepristone somministrato alla dose di 600 mg, 36-48 ore prima della prima somministrazione di prostaglandine, riduce l'intervallo di induzione dell'aborto e riduce anche le dosi di prostaglandina necessarie per l'espulsione.

Quando utilizzato per l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero, il mifepristone da solo induce l'espulsione in circa il 60% dei casi entro le 72 ore successive alla prima assunzione. In tale eventualità, la somministrazione di prostaglandine o farmaci ossitocici non sarebbe necessaria.

Il mifepristone si lega al recettore glucocorticoideo. Negli animali, a dosaggi da 10 a 25 mg/kg inibisce l'azione del desametasone. Nell'uomo, l'azione antiglicocorticoidea si manifesta a dosi uguali o superiori a 4,5 mg/kg mediante un aumento compensatorio di ACTH e cortisolo. L'attività biologica glucocorticoide (GBA) può risultare depressa per parecchi giorni dopo un'unica somministrazione di 200 mg di mifepristone per interruzione della gravidanza. Le implicazioni cliniche correlate non sono chiare, tuttavia vomito e nausea possono risultare aumentati in donne suscettibili.

Il mifepristone ha una debole azione anti-androgenica che si osserva solo negli animali durante somministrazione prolungata di dosi molto elevate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose unica di 600 mg, il mifepristone viene assorbito rapidamente. Il picco di concentrazione di 1,98 mg/l viene raggiunto dopo 1,30 ore (media di 10 soggetti).

Dopo la somministrazione orale di basse dosi di mifepristone (20 mg), la biodisponibilità assoluta è del 69%.

Distribuzione

Nel plasma il mifepristone si lega per il 98% alle proteine plasmatiche: albumina e principalmente alfa-1 glicoproteina acida (AAG); tale legame è saturabile. A causa di questo legame specifico, il volume di distribuzione e la clearance plasmatica del mifepristone sono inversamente proporzionali alla concentrazione plasmatica di AAG.

Biotrasformazione

La N-demetilazione e l'idrossilazione terminale della catena 17-propinilica sono le principali vie metaboliche nel metabolismo ossidativo epatico.

Eliminazione

La risposta non è lineare. Dopo una fase di distribuzione, l'eliminazione inizialmente è lenta, la concentrazione infatti si riduce del 50% tra le 12 e le 72 ore circa, e poi è più rapida, con una emivita di eliminazione di 18 ore. Con le tecniche di saggio radiorecettoriale, l'emivita terminale è superiore a 90 ore, inclusi tutti i metaboliti di mifepristone in grado di legarsi ai recettori del progesterone.

Il mifepristone viene essenzialmente escreto nelle feci. Dopo somministrazione di una dose radiomarcata pari a 600 mg, il 10% della radioattività totale viene eliminata nelle urine e il 90% nelle feci.

Caratteristiche in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Compromissione epatica

È stato eseguito uno studio su 8 donne con compromissione epatica moderata vs. 8 donne con funzionalità epatica normale, trattate con una dose singola orale di mifepristone 200 mg per valutare la farmacinetica di mifepristone e i suoi metaboliti (il metabolita N-demetilato, il metabolita idrossilato e il metabolita di-demetilato). La C_{max} totale di mifepristone e dei suoi metaboliti si è ridotta della metà in pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Allo stesso modo, l' AUC_{∞} totale si è ridotta del 43% e del 50% per mifepristone e per il metabolita N-demetilato in pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Questa riduzione nell'esposizione potrebbe essere causata da una riduzione dell'assorbimento e/o dal legame con le proteine. Ma molto probabilmente non è rilevante dal punto di vista clinico, poiché la valutazione delle frazioni non legate di mifepristone e dei suoi metaboliti (da 0,2 a 6%) non ha potuto essere eseguita con sufficiente accuratezza per poter discriminare qualsiasi variazione significativa tra i due gruppi. Considerando quanto sopra, le conseguenze cliniche della somministrazione di mifepristone 200 mg in pazienti con compromissione epatica moderata non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici effettuati su ratti e scimmie fino ad una durata di 6 mesi, il mifepristone produceva effetti associati alla sua attività anti-ormonale (antiprogesteronica, antiglicocorticoidica e anti-androgenica).

In studi sulla tossicità riproduttiva, il mifepristone agisce come un potente abortivo. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno del mifepristone in ratti e topi sopravvissuti all'esposizione fetale. Nei conigli sopravvissuti all'esposizione fetale, tuttavia, sono state osservate anomalie fetali (volta cranica, cervello e cordone spinale). L'effetto era dipendente dalla dose. Nelle scimmie, il numero di feti sopravvissuti all'azione abortiva del mifepristone era insufficiente per una valutazione conclusiva. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenicità in embrioni post-impianto di ratto e di scimmia esposti al mifepristone in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551)
Amido di mais
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)
Cellulosa microcristallina (E460)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in PVC/alluminio da 1, 8, 16 o 20 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Parigi
Francia

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038704033 - "600 MG COMPRESSE" 1 COMPRESSA IN BLISTER PVC/AL
038704045 - "600 MG COMPRESSE" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
038704058 - "600 MG COMPRESSE" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
038704060 - "600 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/07/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco