

SAINT DENIS, le

06 NOV. 1998

Monsieur le Titulaire de  
L'Autorisation de Mise sur le Marché  
laboratoires EXELGYN  
6, rue Ch. COLOMB  
75008 PARIS

Dossier suivi par : Madame le Dr. Lise DURANTEAU  
Madame Catherine TCHINO

Références à rappeler : NL 15124  
GTT 245 - GTI 81- GTI 84  
LD/CT/DN

Monsieur,

J'ai l'honneur de vous faire parvenir, ci-joint, l'ampliation du rectificatif apporté à l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

- MIFEGYNE 200 mg, comprimé.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Le Directeur de l'Évaluation

  
J.-M. ALEXANDRE

SAINT DENIS, le

**06 NOV. 1998**

**Réf. à rappeler :** NL 15124  
GTT 245-GTI 81-GTI 84  
LD/CT/DN

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ  
RECTIFICATIF**

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT**

VU le livre V du code de la santé publique, notamment les articles L.601 et R.5128 à R.5140 et R.5143-5-1 à R.5143-5-5 ;

VU l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 8 août 1997

pour la spécialité pharmaceutique dont la dénomination est : MIFEGYNE 200 mg, comprimé

et dont le titulaire est : EXELGYN  
6, rue Ch. COLOMB  
75008 PARIS

VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé publique;

**DECIDE**

**ARTICLE 1er.-**

Dans les annexes I, II et III (RCP et information destinée au public : notice-étiquetage), les informations relatives

- aux données cliniques
- aux propriétés pharmacologiques

sont abrogées et remplacées par les informations figurant dans les annexes ci-jointes.

**ARTICLE 2 -**

Les autres informations des annexes ne sont pas modifiées.

**ARTICLE 3 -**

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Pour Ampliation

LE DIRECTEUR DE L'EVALUATION

Pt. Jean-Michel ALEXANDRE

FAIT A ST DENIS, le

06 NOV. 1998

LE DIRECTEUR GENERAL  
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Le Directeur de l'Evaluation

J.-M. ALEXANDRE

06 NOV. 1998

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- 1) Alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine (Interruption volontaire de grossesse - IVG)
  - au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée,
  - en association à un analogue des prostaglandines, misoprostol 400 µg per os, ou géméprost 1 mg ovule, administré 36 à 48 heures après la prise de MIFEGYNE (cf. Posologie et mode d'administration).Dans ces conditions, l'association mifépristone-prostaglandines montre un taux de succès d'environ 95 pour cent des grossesses (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).
- 2) Préparation du col utérin à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration.  
Le prétraitement par mifépristone permet la dilatation et l'ouverture du col utérin, ce qui facilite le temps opératoire de dilatation mécanique.
- 3) Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques (ITG).  
L'administration de MIFEGYNE permet de diminuer de manière significative les doses de prostaglandines nécessaires à l'expulsion.
- 4) Induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale in utero).  
MIFEGYNE seule induit l'expulsion dans 60 % des cas environ, permettant d'éviter ou de diminuer l'usage des prostaglandines. Elle est donc indiquée notamment en cas de contre-indication aux prostaglandines.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### 1) Interruption volontaire de grossesse (IVG) par méthode médicale

MIFEGYNE ne doit pas être administrée en cas de doute sur l'existence ou sur l'âge de la grossesse, ou en cas de grossesse extra-utérine. Le prescripteur effectuera dans tous les cas une échographie utérine avant la prescription et/ou une mesure des bêta-hCG.

Le schéma de l'administration qui sera prescrite par le médecin et qui sera effectuée par lui-même ou par le personnel infirmier sous délégation médicale est :

- 600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en une seule prise,
- 36 à 48 heures après, administration d'un analogue d'une prostaglandine, soit 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.

##### 2) Préparation du col utérin à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration

200 mg de mifépristone (soit un comprimé), en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale, suivie 36 heures à 48 heures plus tard (mais pas au-delà) d'une aspiration endo-utérine.

##### 3) Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques (ITG)

600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en une seule prise, en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale, suivie 36 à 48 heures après, d'une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée.

##### 4) Induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale in utero)

600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) par jour, pendant 2 jours.

En l'absence de début du travail dans les 72 heures après la première prise, on procédera au déclenchement selon les techniques habituellement utilisées.

#### 4.3 Contre-indications

*Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les situations suivantes :*

- **dans toutes les indications :**
  - insuffisance surrénale,
  - allergie connue à la mifépristone ou à l'un des constituants du comprimé,
  - asthme sévère non équilibré par le traitement.
- **dans l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicale:**
  - grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie,
  - grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus,

- suspicion de grossesse extra-utérine,
  - existence d'une contre-indication aux prostaglandines.
- lors de la préparation du col à l'interruption volontaire de grossesse par aspiration:
    - grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie,
    - grossesse de 84 jours d'aménorrhée et plus (selon les dispositions légales en vigueur),
    - suspicion de grossesse extra-utérine.
  - dans l'interruption thérapeutique de grossesse : se référer aux contre-indications de la prostaglandine utilisée.
  - dans l'induction du travail lors des grossesses interrompues ( mort fœtale in utero ) :  
en cas de recours aux prostaglandines, se référer aux contre-indications de la prostaglandine utilisée.

Par mesure de précaution et en l'absence d'étude, l'utilisation de MIFEGYNE est **GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉE** dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- malnutrition.

L'utilisation de MIFEGYNE *est également déconseillée en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'aspirine (cf. Interactions Médicamenteuses).*

#### 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

##### *Mises en garde*

La prescription et l'administration de MIFEGYNE et des analogues synthétiques de prostaglandine associés ainsi que le suivi de la patiente doivent respecter la législation en vigueur.

En conséquence, ils ne peuvent être effectués que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux dispositions légales.

La signature d'une lettre de consentement par la patiente attestera qu'elle a été totalement informée de la méthode et de ses risques, sauf dans la préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques (ITG) et dans l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale in utero).

### 1) Interruption volontaire de la grossesse par méthode médicale

Cette méthode ne doit être proposée qu'aux patientes qui ne souhaitent pas poursuivre leur grossesse.

Elle nécessite une participation active de la femme qui sera informée des contraintes de la méthode :

- nécessité de la prise associée de prostaglandines lors d'une deuxième consultation,
- nécessité d'une consultation de contrôle (3ème consultation) dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE afin de vérifier l'expulsion complète,
- possibilité d'un échec de la méthode qui impliquerait un complément chirurgical au traitement.

#### ● Déroulement de la méthode

Afin de respecter le délai légal de réflexion de 7 jours pour la femme, la première consultation doit avoir lieu avant le 42ème jour d'aménorrhée. Au cours de cette consultation, un document d'information lui sera remis.

La prescription de MIFEGYNE doit impérativement être suivie, 36 à 48 heures plus tard de celle d'un analogue de prostaglandine par voie vaginale ou orale ; en effet, en l'absence de prostaglandine, le risque d'échec de la méthode atteint au moins 20%.

Il est possible que l'expulsion se produise avant la prise de prostaglandines (environ 3 % des cas). Ceci ne dispense pas la patiente d'une visite de contrôle destinée à vérifier l'expulsion complète du contenu utérin.

#### ● Risques liés à la méthode

##### - Echecs

Selon les essais et le type de prostaglandine utilisé, le taux d'échec varie.

La survenue d'échec est de l'ordre de 1,3 à 7,5 % avec l'utilisation séquentielle de MIFEGYNE- analogue de prostaglandine dont :

- 0 à 1,5 % de grossesses évolutives,
- 1,3 à 4,6 % de grossesses arrêtées, mais incomplètement expulsées,
- 0 à 1,4 % de gestes endo-utérins à visée hémostatique.

Ce risque non négligeable d'échec de la méthode impose la vérification de l'expulsion au moment de la visite de contrôle.

##### - Métrorragies

La patiente devra être informée de la survenue de métrorragies prolongées (jusqu'à 12 jours après prise de MIFEGYNE) parfois abondantes. Elles surviennent dans la quasi totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée et on lui indiquera précisément qui contacter et où se rendre en cas de phénomène anormal, notamment en cas de métrorragies très abondantes.

Une consultation de contrôle doit avoir lieu impérativement dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE afin de vérifier par des moyens appropriés. (examen clinique soigneux, échographie, voire un dosage de bêta-HCG) que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu. En cas de saignement (même minime), persistant au delà de cette consultation, on en vérifiera la disparition au bout de quelques jours. En cas de doute sur la persistance de la grossesse une échographie peut s'avérer nécessaire pour juger de son évolutivité éventuelle.

La persistance de métrorragies à cette date doit faire rechercher une rétention ovulaire et doit faire redouter une grossesse extra-utérine passée inaperçue et conduire à un traitement approprié.

En cas de grossesse évolutive au delà de la date prévue pour la visite de contrôle, il sera proposé à la patiente d'interrompre cette grossesse par une autre technique.

En raison du risque hémorragique parfois grave rencontré dans 0 à 1,4 % des cas lors de la méthode médicale, les patientes porteuses de troubles de la coagulation à type d'hypocoagulabilité ou anémiques doivent être particulièrement surveillées. La décision d'utiliser la méthode médicale ou chirurgicale d'interruption de grossesse, doit être discutée avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase, et du degré de l'anémie.

Au cours des essais cliniques, des grossesses se sont produites entre l'expulsion ovulaire et la réapparition des règles : pour éviter une nouvelle grossesse, il est donc recommandé de mettre en œuvre précocement une méthode contraceptive.

## 2) Préparation du col utérin à l'interruption volontaire de grossesse par aspiration :

- Déroulement de la méthode

Afin de respecter le délai de réflexion de 7 jours pour la femme, la première consultation aura lieu avant le 77ème jour d'aménorrhée. Au cours de cette consultation, un document d'information lui sera remis.

La prescription de MIFEGYNE doit impérativement être suivie 36 à 48 heures plus tard, et non au-delà, d'une aspiration endo-utérine, pour une pleine efficacité du traitement.

- Risques liés à la méthode

- Métrorragies

La patiente sera informée de la possibilité de métrorragies parfois abondantes suivant la prise de MIFEGYNE.

Elle sera avertie de la possibilité (minime toutefois) d'expulsion avant l'aspiration et saura où se rendre afin de vérifier l'expulsion et également en cas de phénomène anormal survenant après la prise de mifépristone

- Autres risques

Ils sont ceux de toute intervention chirurgicale.



### 3) Interruption thérapeutique de grossesse

Les interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur

Une attestation de prescription doit être remplie par le médecin.

La signature d'une lettre de consentement par la patiente n'est pas requise dans ce cas, ni pour l'induction du travail pour grossesse interrompue (mort fœtale in utéro).

L'utilisation des prostaglandines peut comporter certains risques, cependant MIFEGYNE permet de diminuer les doses de prostaglandines nécessaires. En outre, les risques des autres méthodes (instrumentales) d'ITG pour les interruptions de grossesse de plus de 12 semaines sont également à prendre en compte.

### 4) Dans tous les cas

L'emploi de la MIFEGYNE exige la détermination du groupe sanguin et donc la prévention de l'immunisation Rhésus et d'une façon générale les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse.

#### *Précautions d'emploi*

#### 1) Dans tous les cas

- En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée.
- En raison de l'action antigluco-corticoïde de la mifépristone, un traitement par les corticostéroïdes pourrait voir son efficacité diminuer pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFEGYNE. Un ajustement thérapeutique peut être nécessaire. Lors de traitements par corticostéroïdes inhalés notamment dans l'asthme, il convient d'ajuster le traitement en augmentant de 2 fois le traitement inhalé à débiter dans les 48 heures précédant l'administration de mifépristone et pour une durée d'une semaine environ.

#### 2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

- En cas de grossesse sur dispositif intra utérin, celui-ci sera retiré avant la prise de MIFEGYNE.
- Par mesure de précaution, en raison d'accidents cardio-vasculaires graves survenus avec certaines prostaglandines (sulprostone par voie intra-musculaire), et bien qu'aucun accident n'ait été rapporté avec les analogues de PGE<sub>1</sub> actuellement utilisées, il est recommandé de ne pas recourir à cette méthode chez les femmes de plus de 35 ans et qui fument plus de 10 cigarettes par jour.
- Conditions d'administration des prostaglandines :

pendant l'administration et dans les trois heures qui suivent l'administration, les patientes doivent être surveillées au centre prescripteur qui doit disposer des moyens de surveillance appropriés.

3) Dans le cadre de la séquence d'administration MIFEGYNE - prostaglandine, quelle que soit l'indication

On respectera les précautions d'emploi des prostaglandines.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

*Association déconseillée.*

**+ AINS dont l'aspirine**

Risque de diminution de l'efficacité de la méthode médicale, du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines, des AINS. Utiliser de préférence des antalgiques non AINS.

4.6 Grossesse et allaitement

Chez l'animal (cf. chapitre 5.3 Données de sécurité pré-cliniques), le pouvoir abortif de la mifépristone ne permet pas d'évaluer convenablement un éventuel effet tératogène de la molécule.

Aux doses subabortives, aucun effet malformatif imputable à la mifépristone n'a été rapporté.

En clinique, les quelques cas de malformations signalés ne permettent pas d'établir la responsabilité de la mifépristone seule, ou en association aux prostaglandines, et sont donc insuffisants pour apprécier un éventuel effet malformatif de cette molécule.

En conséquence :

\* la patiente devra être informée qu'en raison du risque d'échec de la méthode médicale d'interruption de grossesse, il est absolument nécessaire de se rendre à la visite de contrôle (cf. chapitre 4.4 Mises en garde).

\* si au cours de la visite de contrôle, un échec est constaté, et si la patiente souhaite toujours interrompre cette grossesse, une autre méthode d'interruption lui sera proposée.

\* si la patiente souhaite conserver sa grossesse, les données actuellement disponibles n'en justifient pas l'interruption systématique ; dans ce cas une surveillance échographique prénatale soigneuse sera envisagée.

**Allaitement.**

Lipophile, la mifépristone est susceptible d'être éliminée dans le lait maternel. Aucune étude pharmacocinétique n'étant disponible, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 3 à 4 jours après la prise de mifépristone.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

#### 4.8 Effets indésirables

- Effets indésirables les plus fréquemment rencontrés

- Appareil Urogénital :

- manifestations hémorragiques : des métrorragies abondantes s'observent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas.
- contractions utérines très fréquentes (10 à 45 % des cas) dans les heures suivant la prise de prostaglandines.
- lors de la préparation du col utérin à l'aspiration, dans un très petit nombre de cas (0,9 %) l'expulsion peut se produire avant l'aspiration.
- dans l'interruption thérapeutique de grossesse du deuxième trimestre ou l'évacuation d'un fœtus mort au troisième trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines surtout chez des multipares ayant une cicatrice de césarienne.

- Appareil digestif :

- douleurs abdominales d'intensité légère ou modérée,
- nausées et vomissements.

- Effets indésirables liés à l'utilisation des prostaglandines : troubles digestifs à type de vomissements ou diarrhées, et rarement hypotension artérielle (0,25 %).

- Autres effets indésirables

- Peau et phanères :

- allergies : rash cutanés rares (0,2 %), cas isolés d'urticaire.
- des cas isolés d'érythrodermie, d'érythème noueux, de nécrose épidermique ont été rapportés.

- Autres appareils :

rare cas de céphalées, malaises, manifestations vagues (bouffées de chaleur, vertige et frissons ont été rapportés) et hyperthermie.

#### 4.9 Surdosage

En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénalienne pourraient apparaître. Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement en milieu spécialisé, avec notamment administration de dexaméthasone si nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE / ANTIPROGESTATIF (G03 X B01 : système Génito-Urinaire et Hormones Sexuelles)

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

A des doses allant de 3 à 10 mg/kg per os, elle inhibe l'action de la progestérone endogène ou exogène chez différentes espèces animales (rat, souris, lapin et singe). Cette action se manifeste par une interruption de la gestation chez le rongeur.

Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone s'oppose aux effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Au cours de la grossesse elle sensibilise le myomètre à la stimulation des contractions par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, elle permet ainsi la dilatation et l'ouverture du col utérin.

Dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue synthétique d'une prostaglandine permet d'augmenter la fréquence du succès et d'accélérer l'expulsion ovulaire.

Au cours des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques, la prise de 600 mg de mifépristone 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandines, permet de réduire le délai moyen entre l'induction par la prostaglandine et l'expulsion, et de réduire la dose de prostaglandine nécessaire.

En cas de mort fœtale in utero, MIFEGYNE seule permet dans environ 60 % des cas d'obtenir l'expulsion fœtale dans les 72 heures après la première prise ; dans ce cas, elle permet donc de se dispenser de l'administration de prostaglandine ou d'ocytocique.

La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes avec une forte affinité. Du fait de l'absence de liaison avec le récepteur des minéralocorticoïdes, le risque d'insuffisance surrénale aiguë lors de la prise de mifépristone est négligeable.

Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'homme, l'action antiglucocorticoïde se manifeste à une dose égale ou supérieure à 4,5 mg/kg par une élévation de l'ACTH et du cortisol.

La mifépristone a une faible action antiandrogène qui n'apparaît chez l'animal que lors d'administration prolongée de doses très élevées.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale d'une dose unique de 600 mg, la concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après 1 h 30 (moyenne de 10 sujets). La biodisponibilité absolue est de 69 %.

Dans le plasma, la mifépristone est liée à 98 % aux protéines plasmatiques : albumine et essentiellement alpha-1-glycoprotéine acide, sur laquelle la fixation est saturable.

Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures.

Deux voies métaboliques primaires ont été mises en évidence : N-déméthylation et hydroxylation terminale de la chaîne 17 propynyle.

Après administration de la même dose marquée, 10 % de la radioactivité totale est éliminée par les urines, 90 % par les fécès.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Les études des fonctions de la reproduction avec administration de mifépristone à doses subabortives ont montré :

- chez le rat et la souris, aucun effet tératogène,
- chez le lapin, des malformations sont observées, cependant le nombre de fœtus atteints n'est statistiquement pas significatif,
- chez le singe l'effet abortif de la mifépristone ne permet pas d'obtenir suffisamment de nouveau-nés pour conclure.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Incompatibilités

### 6.2 Durée de conservation

### 6.3 Précautions particulières de conservation

### 6.4 Nature et contenance du récipient

### 6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

## 7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

556 473. 0 : 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC – Aluminium).

**8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoire EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris

**10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

## ANNEXE II

## NOTICE

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.  
Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.  
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de vous y référer à nouveau.

**1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION**

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

**b) COMPOSITION QUALITATIVE**

COMPOSITION QUANTITATIVE

**c) FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

**d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION  
GENITALE/ANTI-PROGESTATIF

(G03 X B01 : système Génito-Urinaire et Hormones Sexuelles)

MIFEGYNE est un médicament qui bloque l'action de la progestérone, hormone du maintien de la grossesse.

Elle permet donc l'interruption de la grossesse. Elle permet également de dilater l'orifice extérieur de l'utérus (*col utérin*).

**e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

Laboratoires EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS

**f) NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

## 2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

MIFEGYNE est préconisée dans les situations suivantes :

- 1) comme méthode médicale alternative à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine (interruption volontaire de grossesse ou IVG):
    - au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour suivant le premier jour de vos dernières règles.
    - en association à une prostaglandine (*substance qui augmente les contractions de l'utérus*), administrée 36 à 48 heures après la prise de MIFEGYNE.
  - 2) dans la préparation du col de l'utérus à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration.
  - 3) en préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales.  
L'administration de MIFEGYNE permet de diminuer de manière importante les doses de prostaglandine nécessaires à l'expulsion.
- ↳ 3) pour l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort du fœtus dans l'utérus). MIFEGYNE est particulièrement indiquée si l'utilisation de prostaglandine n'est pas possible.

## 3. ATTENTION !

### a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- d'une façon générale, si vous souffrez :
  - d'une insuffisance de fonctionnement des glandes surrénales,
  - d'une allergie connue à la MIFEGYNE ou à l'un des constituants du comprimé,
  - d'asthme sévère non équilibré par le traitement.
- dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG) par méthode médicale :
  - si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie,
  - si votre grossesse date de 50 jours ou plus (*c'est-à-dire, si le premier jour de vos dernières règles date de 50 jours ou plus*),
  - si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine,
  - en raison de la nécessité de prescrire une prostaglandine :
  - si vous êtes allergique aux prostaglandines,



- si vous souffrez ou avez souffert de certains problèmes cardio-vasculaires : angor (*angine de poitrine*), syndrome ou maladie de Raynaud (*trouble circulatoire touchant les extrémités du corps*), troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère (*élévation importante de la tension artérielle*).
- **dans la préparation du col utérin à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) par aspiration :**
  - si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie,
  - si votre grossesse date de 84 jours ou plus (*c'est-à-dire, si le premier jour de vos dernières règles date de 84 jours ou plus*), si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine.
- **dans l'interruption thérapeutique de grossesse :** les contre-indications sont celles de la prostaglandine utilisée.
- **dans l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale dans l'utérus) :** en cas de recours aux prostaglandines, les contre-indications sont celles de la prostaglandine utilisée (*vous pouvez demander plus d'information à votre médecin*).

Par mesure de précaution, sauf avis contraire de votre médecin, l'utilisation de MIFEGYNE est généralement **DECONSEILLÉE** si vous souffrez :

- d'insuffisance hépatique ou rénale (*maladie sévère du foie ou des reins*),
- de malnutrition,
- si vous prenez régulièrement un traitement anti-inflammatoire de type non-stéroïdien dont l'aspirine, car ils peuvent diminuer l'efficacité de la méthode (cf. rubrique Interactions).

## b) MISES EN GARDE SPECIALES

### 1) **Dans l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicale**

Cette méthode ne s'applique qu'aux femmes qui ne souhaitent pas poursuivre leur grossesse.

Elle nécessite votre participation active et vous devez en connaître les contraintes :

- nécessité de prise d'un autre traitement associé (prostaglandine) lors d'une seconde consultation,
- nécessité d'une consultation de contrôle (3ème consultation) dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE, afin de vérifier que l'expulsion a été complète,
- possibilité d'un échec de la méthode, impliquant dans ce cas un complément chirurgical au traitement.

La consultation de contrôle est donc absolument nécessaire pour vérifier l'efficacité de la méthode et sa bonne tolérance. Cette consultation peut être répétée en cas de doute sur l'efficacité du traitement.

L'interruption volontaire de grossesse comporte des limites et se fait dans les conditions suivantes :

- déroulement de la méthode :

afin de respecter le délai de réflexion de 7 jours, la première consultation aura lieu avant le 42<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (*absence de règles*). Au cours de cette consultation, un document d'information vous sera remis.

La prescription de MIFEGYNE sera impérativement suivie, 36 à 48 heures plus tard, de celle d'une prostaglandine par voie vaginale ou orale : en effet, en l'absence de prostaglandine, le risque d'échec de la méthode atteint au moins 20 %.

En pratique :

- 1) après administration de MIFEGYNE, vous rentrez chez vous avec un nouveau rendez-vous 36 à 48 heures plus tard, en sachant où téléphoner et vous rendre en cas de nécessité, notamment en cas de saignements très abondants. Les saignements utérins commencent habituellement 1 à 2 jours après la prise de MIFEGYNE.  
Dans de rares cas, une expulsion pourrait également se produire avant votre rendez-vous pour la prise de prostaglandine. Une vérification de l'évacuation complète s'impose et vous devez donc retourner au centre pour cela.
- 2) vous revenez ensuite au centre prescripteur pour la prise de la prostaglandine.  
Vous restez au repos quelques heures puis rentrez chez vous avec, le cas échéant, une ordonnance d'une contraception.

L'expulsion de l'œuf se produira pendant que vous êtes dans le centre ou dans les jours qui suivent. Les saignements persistent habituellement jusqu'à la consultation de contrôle.

- 3) vous devez ensuite revenir obligatoirement au centre pour la consultation de contrôle 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE.  
En cas de grossesse persistante ou d'expulsion incomplète, une autre méthode d'interruption de grossesse vous sera proposée.  
Il est donc recommandé de ne pas vous éloigner du centre prescripteur jusqu'à cette date.

La prescription et l'administration de MIFEGYNE et de prostaglandine, ainsi que la surveillance dont vous faites l'objet doivent respecter la législation en vigueur concernant l'IVG.

Ainsi, elles ne peuvent être effectuées que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement privé satisfaisant aux dispositions de l'article L176 du Code de la Santé publique.

La signature d'une lettre de consentement attestera que vous avez été totalement informée de la méthode médicale d'interruption de grossesse par MIFEGYNE et prostaglandine et de ses risques.

- Risques liés à la méthode

- Echecs :

la méthode associant MIFEGYNE et prostaglandine n'est pas efficace à 100 %. En moyenne le taux de succès est de 95 %.

- -Saignements :

la survenue de saignements, parfois abondants, et/ou prolongés jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour après la prise de MIFEGYNE, est possible.

Ils surviennent pratiquement chez toutes les femmes et ne sont nullement une preuve de l'efficacité du traitement.

De plus, en raison du risque de saignement lors de la méthode médicale, les patientes porteuses de troubles de la coagulation (*anomalie congénitale, etc...*) ou d'anémie doivent être particulièrement surveillées. Le choix de la méthode d'IVG (médicale ou par aspiration) doit être fait en conséquence par votre médecin, dans ces situations particulières.

## 2) Lors de la préparation du col utérin avant interruption volontaire de grossesse par aspiration

### Déroulement de la méthode

Afin de respecter le délai légal (en France) de réflexion de 7 jours, la première consultation aura lieu avant le 77<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (*absence de règles*). Au cours de cette consultation, un document d'information vous sera remis.

La prescription de MIFEGYNE sera impérativement suivie, 36 à 48 heures plus tard d'une aspiration. Un délai plus court ou plus tardif compromet l'efficacité du traitement préparateur.

### En pratique :

Le traitement consiste en la prise d'un comprimé de MIFEGYNE.

Après administration de MIFEGYNE, vous rentrez chez vous avec un rendez-vous 36 à 48 heures plus tard pour l'aspiration. Votre médecin vous expliquera la procédure. Il est possible que des saignements se produisent après la prise de MIFEGYNE, avant l'aspiration. Dans de rares cas, une expulsion pourrait également se produire avant l'aspiration. Une vérification de l'évacuation complète s'impose et vous devrez donc retourner au centre pour cela.

Vous recevrez un numéro de téléphone à appeler en cas d'urgence.

Vous revenez ensuite obligatoirement au centre indiqué pour l'aspiration. Vous resterez au repos quelques heures après l'aspiration, puis rentrerez chez vous avec, le cas échéant, une ordonnance de contraception.

### 3) Interruption de grossesse pour raisons médicales

Ces interruptions de grossesse doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur (articles L162-2 et L 162-12 du Code de la Santé Publique).

Une attestation de prescription doit être remplie par votre médecin.

La signature d'une lettre de consentement par vos soins n'est pas requise dans ce cas, ni pour l'induction du travail pour grossesse interrompue (mort du fœtus dans l'utérus).

Dans ces situations l'utilisation de prostaglandines peut comporter certains risques ; cependant MIFEGYNE permet de diminuer les doses de prostaglandines nécessaires. En outre, dans la décision médicale, les risques des autres méthodes d'interruption thérapeutique de grossesse pour les grossesses de plus de 12 semaines, sont également pris en compte.

### 4) Dans tous les cas

L'emploi de MIFEGYNE exige la prévention de l'immunisation Rhésus (*si vous êtes rhésus négatif*) et d'une façon générale les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesses.

### c) **PRECAUTIONS D'EMPLOI**

#### 1) Dans tous les cas

En raison de certaines propriétés de MIFEGYNE, un traitement par les corticoïdes pourrait voir son efficacité diminuer pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFEGYNE.

Prévenez votre médecin si vous êtes asthmatique, et que vous prenez actuellement un traitement corticoïde, afin qu'il ajuste si besoin le traitement.

#### 2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

- En cas de grossesse survenue sur stérilet, celui-ci sera retiré avant la prise de MIFEGYNE.
- Par mesure de précaution, en raison de rares accidents cardio-vasculaires survenus au cours de l'utilisation de certaines prostaglandines, il est recommandé de ne pas recourir à la méthode médicale si vous avez plus de 35 ans et que vous fumez plus de 10 cigarettes par jour.
- Conditions d'administration des prostaglandines : pendant l'administration et dans les trois heures qui suivent l'administration, vous serez surveillée au centre prescripteur, lequel dispose des moyens de surveillance appropriés.

#### 3) Interruption thérapeutique de grossesse :

Les précautions d'emploi des prostaglandines seront respectées. Vous pouvez demander plus d'information à votre médecin.

d) **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

En cas de contractions utérines douloureuses, ne prenez pas d'anti-inflammatoire ou d'aspirine sans avis médical : le centre prescripteur vous prescrira un traitement adéquat.

*AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.*

e) **GROSSESSE - ALLAITEMENT**

Cette méthode d'interruption volontaire de grossesse comporte des échecs. Il est donc indispensable que vous vous présentiez à la visite de contrôle.

En cas d'échec, une interruption par une autre méthode vous sera proposée.

Si les saignements persistent ou en cas d'absence de retour de règles, prenez immédiatement contact avec le centre prescripteur qui évaluera au cas par cas la conduite à tenir.

Si la grossesse se poursuit, et que vous souhaitez la garder, dans la mesure où il existe peu de renseignements sur les risques pour l'enfant à naître, discutez en avec votre médecin, afin de bénéficier d'une surveillance prénatale soignée (échographies répétées).

En l'absence de données précises sur le passage de MIFEGYNE dans le lait maternel, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFEGYNE.

*D'UNE FAÇON GENERALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.*

f) **CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

g) **SPORTIFS**

h) **LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

#### 4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

##### a) POSOLOGIE

1. Dans l'interruption volontaire de grossesse :  
le schéma suivant sera prescrit par le médecin et effectué par lui-même ou par le personnel infirmier sous délégation médicale :
  - 3 comprimés de MIFEGYNE en une seule prise,
  - 36 à 48 heures après, administration d'une prostaglandine, misoprostol par voie orale ou géméprost par voie vaginale.
2. Pour la préparation du col utérin à l'interruption de grossesse par aspiration :  
1 comprimé de MIFEGYNE en présence du médecin ou du personnel infirmier sous délégation médicale, suivie 36 heures à 48 heures plus tard de la méthode par aspiration.
3. En cas d'interruption thérapeutique de grossesse :  
3 comprimés de MIFEGYNE en une seule prise, en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale, suivie, 36 à 48 heures après, d'une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée.
4. En cas d'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort du fœtus dans l'utérus) :  
3 comprimés de MIFEGYNE par jour, pendant 2 jours.

##### b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

##### c) FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

Selon la prescription médicale.

##### d) DUREE DU TRAITEMENT

MIFEGYNE est administré en une seule prise (voir ci-dessus), sauf en cas d'induction du travail, dans les grossesses interrompues, où le traitement est habituellement prescrit pendant 2 jours.

##### e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

Dans les conditions d'administration, un surdosage est très improbable. Cependant, toute notion d'intoxication aiguë impose un traitement en milieu spécialisé.

##### f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE

## g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

*COMME TOUT MEDICAMENT, CE PRODUIT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :*

- Des saignements abondants s'observent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage dans environ 1 % des cas.
- Des contractions utérines, souvent douloureuses, sont assez fréquentes : dans 10 à 45 % des cas, elles surviennent dans les heures suivant la prise de prostaglandine (*le centre vous prescrira un traitement adapté contre la douleur*).
- Dans l'interruption thérapeutique de grossesse, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines surtout chez des femmes multipares ayant une cicatrice de césarienne.
- Des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhée sont souvent observés après l'administration de la prostaglandine.
- Une chute de tension dans de rares cas.
- Autres effets décrits exceptionnellement : allergies, telles que éruption cutanée ou urticaire, et autres manifestations cutanées. Maux de tête, malaises ou fièvre.

*SIGNEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GENANT QUI NE SÉRAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.*

6. CONSERVATION

- a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**
- c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

**ANNEXE III****ETIQUETAGE****DENOMINATION**

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

**COMPOSITION QUALITATIVE****COMPOSITION QUANTITATIVE****FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

**LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE****INDICATIONS THERAPEUTIQUES****MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION****NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS****LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE AVANT UTILISATION****MISES EN GARDE SPECIALES**

Respecter les doses prescrites.

Ces comprimés doivent être pris en présence du médecin prescripteur ou du personnel infirmier.



**PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON  
UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS****NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT****MEDICAMENT AUTORISE N°****CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament réservé aux établissements de soins autorisés.

**NUMERO DE LOT DE FABRICATION****DATE LIMITE D'UTILISATION**

Department of Health

**MEDICINES CONTROL AGENCY**

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0314

Facsimile 0171-273 0195

UOK



Ms C Basset  
Responsible Pharmacist  
Exelgyn  
6 Rue Christophe Colomb  
Paris 75008  
France

Dear Ms Basset

19/9/97

**THE MEDICINES FOR HUMAN USE (MARKETING AUTHORISATIONS ETC.)  
REGULATIONS 1994**

I refer to your application on form MLA 201(COA) received on 14 August 1997. This application has been taken to include any replacement pages for pages of the application which were originally submitted by you and any amendments to the application which have been made pursuant to your written request.

Authority has now been given for the grant of a product licence for:

<b>PRODUCT:</b>	<b>MARKETING AUTHORISATION NUMBER</b>
<b>Mifegyne Mifepristone Tablets 200mg</b>	<b>16152/0001</b>

The formal document is enclosed. Your MLA 201(COA) (as amended) which constitutes the particulars of the licence, is returned herewith. If you consider them to contain information which is incorrect or is not in accordance with your application and amendment(s) please return them with brief details.

In relation to the above authorisation you will wish to note and consider the following:

1. The authorisation is subject to standard provisions which are contained in the schedule to the authorisation.
2. Your attention is drawn to the requirements concerning the reporting of suspected adverse reactions under the above regulations.

Yours faithfully

MISS A JOHNSON



MEDICINES CONTROL AGENCY

THE MEDICINES FOR HUMAN USE (MARKETING AUTHORISATIONS ETC.)  
REGULATIONS SI 1994 No. 3144

GRANT OF MARKETING AUTHORISATION

MARKETING AUTHORISATION NO: 16152/0001

AUTHORISED NAME:

Mifegyne

Mifepristone Tablets 200mg

Granted to:

EXELGYN

6 RUE CHRISTOPHE COLOMB

PARIS 75008

FRANCE

This Marketing Authorisation, under the above reference number is hereby granted in respect of the product. The particulars of the product are set out in the authenticated copy of your licence application, as amended, which is attached. The Licence is subject to the further provisions set out or referred to in the Schedule which is also attached.

This Marketing Authorisation, as now granted, unless previously revoked will continue in force until the expiry date given below

Date of Grant: 24 September 1997

Date of expiry: 23 March 1997

A handwritten signature in cursive script that reads "Alpha".

A person authorised to sign on behalf of the Secretary of State for Health



## APPLICATION FOR CHANGE OF OWNERSHIP OF A MARKETING AUTHORISATION

MEDICINES ACT 1968, 1971 ; DIRECTIVE 65/65 EEC

*This category of application is to be used to enable a company to take over responsibility for a product from another company where the application made is in identical terms to the existing licence (apart from the name and address on the licence and product label). There must be no change of any kind to the product itself or to the approved method or site of manufacture. The existing licence will be required to be cancelled by the licensing authority on a given date no later than three months after the date of grant of the new licence.*

1. NAME OF APPLICANT :

EXELGYN

Trading style to be shown on licence (if different from above) \_\_\_\_\_

2. ADDRESS :

6, RUE CHRISTOPHE COLOMB, PARIS 75008, FRANCE

3. PARTICULARS OF EXISTING LICENCE : *An authenticated copy of the existing licence must be attached*

Name of existing licence holder ROUSSEL LABORATORIES LIMITED

MA Number PL 0109/0232

Name of Product MIFEGYNE - MIFEPRISTONE 200MG

Date Granted 1 JULY 1991

Date of Expiry of existing licence CURRENTLY AT RENEWAL

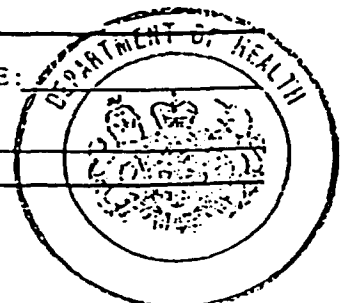
*(if this Change of Ownership application had not been submitted)*

4. APPROVED VARIATIONS TO THE EXISTING PARTICULARS : *Authenticated copies must be attached*

Dates 22/07/1992; 04/08/1995; 09/08/1995; 12/10/1995; 25/07/1997; 08/08/97.

5. REQUIRED DATE FOR CHANGE OF OWNERSHIP OF EXISTING LICENCE :


24TH SEPTEMBER 1997



6. We apply for the grant of a product licence in respect of the product referred to in Section 3 which is in accordance with the attached particulars and with any variations to these particulars (also attached) which may subsequently have been approved by the licensing authority. This licence is to be valid until \_\_\_\_\_ being the date the existing licence would normally have expired, or for a period of six months from the date of grant of this licence if this is longer. This licence if this is longer. This licence will be subject to the following conditions :-

1. All the Standard Provisions applicable to product licences under regulations for the time being in force under Section 47 of the Medicines Act 1968.
2. The product shall not be recommended to be used for any purpose other than those specified in the Product Particulars as Uses, and shall be sold or supplied in accordance with the said Product Particulars except in so far as may from time to time be approved by the Licensing Authority.
3. The specification of the constituents and of the finished product shall be in accordance with the information contained in or furnished in connection with the application.
4. The product is to be manufactured only in accordance with the methods set out in this application or furnished in connection with it.
5. No material information has been omitted (within the knowledge of the signatories).
6. The applicant will carry out any obligation to supply on-going information about the product which the current licence holder has previously given to the Licensing Authority.

Application Number PL 16152/0001

Signed (APPLICANT)  MS CATHERINE BASSET

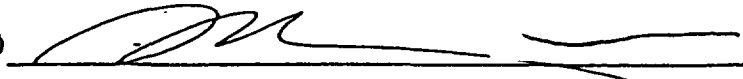
Status of Signatory RESPONSIBLE PHARMACIST

Company Name EXELGYN

Telephone + 33 1 53 57 37 57 Date 11TH AUGUST 1997

Name & address for communications (if different from Sections 1 & 2)

We agree to this product licence being granted to the applicant and hereby request the Licensing Authority to cancel MA 0109/0232 on 24TH DECEMBER 1997.

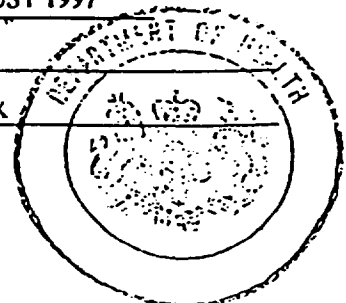
Signed (EXISTING MA HOLDER)  \_\_\_\_\_

Status of Signatory REGISTRATION MANAGER

Company Name HOECHST MARION ROUSSEL LTD

Telephone 01895 83 7651 Date 11TH AUGUST 1997

Address BROADWATER PARK, DENHAM,  
UXBRIDGE, MIDDLESEX UB9 5HP, UK



Department of Health

# MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273



**ROUSSEL LABORATORIES LIMITED  
BROADWATER PARK  
DENHAM  
UXBRIDGE  
MIDDLESEX  
UB9 5HP  
UNITED KINGDOM**

08/08/1997

Dear Sir/Madam

**UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232**

**PRODUCT NAME : Mifegyne - Mifepristone Tablets 200mg**

**VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I  
CHANGE CODE : 32  
SERIAL NUMBER : 8  
EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) : N/A**

The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

To update the Finished Product Specification, with the removal of the Roussel logo from one face of the tablet. Either the name "Mifegyne" or the unique identity code "167B" will remain on the other side.

Please retain this letter with the formal documents relating to the Marketing Authorisation as evidence of the approval of the variation.

Yours faithfully

**MR R FRASER  
VARIATIONS UNIT**



MIF 008278

Department of Health

**MEDICINES CONTROL AGENCY**

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273



**ROUSSEL LABORATORIES LIMITED  
BROADWATER PARK  
DENHAM  
UXBRIDGE  
MIDDLESEX  
UB9 5HP  
UNITED KINGDOM**

25/07/1997

Dear Sir/Madam

**UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232**

**PRODUCT NAME : Mifegyne - Mifepristone Tablets 200mg**

**VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I  
CHANGE CODE : 1  
SERIAL NUMBER : 7  
EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) : N/A**

The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

To allow the addition of AAH Pharmaceuticals Limited, Woburn Road, Winwick Quay, Warrington, Cheshire, WA2 8UH as an additional distribution and storage site. Also to delete Roussel Laboratories Ltd., Denham, Uxbridge, UB9 5HP as an importer.

Please retain this letter with the formal documents relating to the Marketing Authorisation as evidence of the approval of the variation.

Yours faithfully

**MR R FRASER  
VARIATIONS UNIT**



MIF 008279

Department of Health

**MEDICINES CONTROL AGENCY**

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273 0310



**ROUSSEL LABORATORIES LIMITED  
BROADWATER PARK  
NORTH ORBITAL ROAD  
UXBRIDGE  
MIDDLESEX  
UB9 5HP  
UNITED KINGDOM**

12/10/1995

Dear Sir/Madam

**UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232**

**PRODUCT NAME : MIFEGYNE - MIFEPRISTONE TABLETS 200 MG**

**VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I  
CHANGE NUMBER : 1  
SERIAL NUMBER : 4  
EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) :**

The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

To i) delete Roussel (Distriphar), Concord Road, London WC3 for storage and Roussel, Denham, Uxbridge, Middlesex for distribution, and ii) add Hoechst UK Ltd, Walton, Milton Keynes MK7 7AS for storage and distribution.

Please retain this letter with the formal documents relating to the Marketing Authorisation as evidence of the approval of the variation.

Yours faithfully

**MR R FRASER  
VARIATIONS UNIT**



MIF 008280

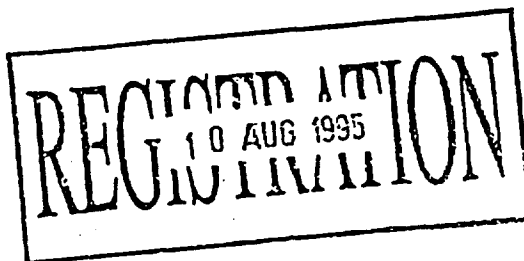


Department of Health  
**MEDICINES CONTROL AGENCY**  
Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ  
Telephone 0171-273 0186  
Facsimile 0171-273 0293



9 August 1995

M: \_\_\_\_\_  
Roussel Laboratories Ltd.  
Broadwater Park  
North Orbital Road  
Uxbridge  
Middx. UB9 5HP



Dear M \_\_\_\_\_

**UK MARKETING AUTHORISATION: PL 00109/0232**  
**PRODUCT NAME: MEFEGYNE-MIFEPRISTONE TABLETS 200 MG**  
**VARIATION TYPE: 1**  
**CHANGE NUMBER: 25**

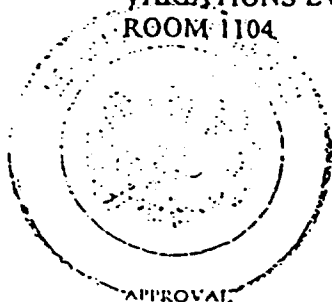
The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

Correction to the name and address of site of manufacture of the active ingredient. The correct site is Roussel Uclaf SA, 63480 Vertolaye, France

Please retain this letter with the formal documents relating to the Marketing Authorisation as evidence of the approval of the variation.

Yours sincerely

MS A AMBROSE  
PRINCIPAL PHARMACEUTICAL OFFICER  
VARIATIONS EVALUATION UNIT  
ROOM 1104



MIF 008281

Department of Health

**MEDICINES CONTROL AGENCY**

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273

Facsimile 0171-273



M  
Regulatory Affairs Executive  
Hoechst Roussel Limited  
Broadwater Park  
Denham, Uxbridge  
Middlesex  
UB9 5HP

04/08/95

Dear M

**UK MARKETING AUTHORISATION: 00109/0232**  
**PRODUCT NAME: MIFEGYNE**

**VARIATION TYPE: II**  
**CHANGE NUMBER: 34**  
**SERIAL NUMBER: -**  
**EUROPEAN REFERENCE NUMBER: N/A**

The Licensing Authority agrees to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application.  
The proposed change is:

To extend the indications to include:

Softening and dilatation of the cervix uteri prior to mechanical cervical dilatation for pregnancy termination.

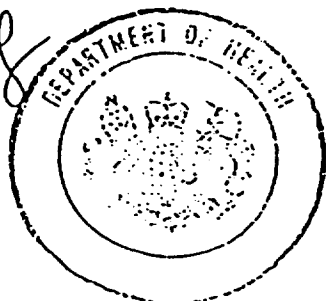
For use in combination with gemeprost for termination of pregnancy between 13 and 20 weeks gestation.

Please retain this letter with the formal documents relating to the Marketing Authorisation as evidence of the approval of the variation.

Yours sincerely

*Kennedy*

MRS K KENNEDY



MIF 008282

**APPLICATION FOR VARIATION  
TO PRODUCT LICENCE OR  
CLINICAL TRIAL CERTIFICATE**

MEDICINES ACT 1968, 1971

<p><b>4</b> Name and Address for reply:</p> <p>MR ROUSSEL LABORATORIES LIMITED BROADWATER PARK NORTH ORBITAL ROAD DENHAM UXBRIDGE MIDDLESEX UB9 5HP</p>	<p>PL or CTC number : <u>0109/0232</u></p> <p>Product name : <u>MIFEGYNE</u></p>
---	--

**5** Please give full details of 5(a) present particulars, etc. : 5(b) proposed variation and at 6 reason for variation : any supporting evidence should be attached to the application. If the variation affects particulars on the Schedule to the Product Licence or Clinical Trial Certificate these should be given exactly as they appear in the Schedule and exactly how it is proposed they should be stated. Continue on separate sheets if necessary. Attach any supporting evidence. Two sets of Form MLA 221 are required. In addition, two sets of the appropriate pages, 201, 231 or 201R etc., amended in accordance with the proposed variation should be submitted.

<p><b>5(a) Present</b></p>	<p><b>5(b) Proposed</b></p>
<p><u>PLEASE SEE ATTACHED SHEET</u></p>	

**6** Reason for variation :

TO HARMONISE FRENCH AND UK DATA SHEET, IN LIGHT OF REMOVAL OF SULPROSTONE FROM DATA SHEET IN FRANCE.

*If the variation is at the specific request of the Licensing Authority please state brief details above and reference number as appropriate and tick the box.*

**7**

I hereby make application for the above licence or certificate to be varied in accordance with the proposals given above and certify that those changes will not adversely affect the quality, efficacy or safety of the product.

Signed [Signature]

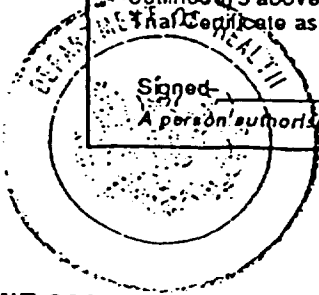
Status HEAD OF REGULATORY AFFAIRS /

**FOR OFFICIAL USE ONLY**

The Licensing Authority consents to your request to vary the Licence or Clinical Trial Certificate as outlined in 5 above. Please retain this form with the form relating to the Product Licence or Clinical Trial Certificate as evidence or approval of the variation.

Signed [Signature] Date 24/7/92

*A person authorized to sign on behalf of the Secretary of State for Health*



APPLICATION FOR VARIATION  
TO PRODUCT LICENCE OR  
CLINICAL TRIAL CERTIFICATE

MEDICINES ACT 1968, 1971

5 Please give full details of 5(a) present particulars, etc.: 5(b) proposed variation and at 6 reason for variation: any supporting evidence should be attached to the application. If the variation affects particulars on the Schedule to the Product Licence or Clinical Trial Certificate these should be given exactly as they appear in the Schedule and exactly how it is proposed they should be stated. Continue on separate sheets if necessary. Attach any supporting evidence. Two sets of Form MLA 221 are required. In addition, two sets of the appropriate pages, 201, 231 or 201R etc., amended in accordance with the proposed variation should be submitted.

*Continued.....*

**5(a) Present**

**7a) CONTRAINDICATIONS**

PREGNANCY OF 64 DAYS GESTATION AND OVER.

SUSPECTED ECTOPIC PREGNANCY.

CHRONIC ADRENAL FAILURE.

LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY.

KNOWN ALLERGY TO MIFEPRISTONE.

HAEMORRHAGIC DISORDERS AND TREATMENT WITH ANTI-COAGULANTS.

MODERATE TO HEAVY SMOKERS.

PATIENTS OVER 35 YEARS OF AGE.

**5(b) Proposed**

**7a) CONTRAINDICATIONS**

PREGNANCY OF 64 DAYS GESTATION AND OVER.

SUSPECTED ECTOPIC PREGNANCY.

CHRONIC ADRENAL FAILURE.

LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY.

KNOWN ALLERGY TO MIFEPRISTONE.

HAEMORRHAGIC DISORDERS AND TREATMENT WITH ANTI-COAGULANTS.

SMOKERS OVER 35 YEARS OF AGE.

PLEASE FIND ATTACHED PRESENT AND PROPOSED PAGE 6a OF MLA 201



# APPLICATION FOR A PRODUCT LICENCE

MEDICINES ACT 1968, 1971. EEC 65/65

The Notes for Guidance will be helpful in completing this form - See Annex 1 attached

**1** Name of Product:  
Please state pharmaceutical form and strength as well as name eg TABLETS 10 mg or INJECTION 10 mg/ml

MIFEGYNE  
MIFEPRISTONE TABLETS 200 MG

**2** PL number allocated by LA: PL 0109/ 0232

**3** Full name and address of the proposed licence holder: ROUSSEL LABORATORIES LTD,  
BROADWATER PARK, NORTH ORBITAL ROAD, DENHAM, UXBRIDGE, MIDDX, UB9 5HP

**4** Trading style to be shown on licence if different from above: AS ABOVE

**5** Role of proposed licence holder: (please tick in appropriate box(es))

<input checked="" type="checkbox"/> (i) as person responsible for composition of product manufactured in UK,	<input checked="" type="checkbox"/> (iii) as person who imports or procures its importation,
<input checked="" type="checkbox"/> (ii) in the case of a proprietary medicinal product, as person responsible for placing it on the UK market,	<input checked="" type="checkbox"/> (iv) as person who first sells or supplies it as a medicinal product.

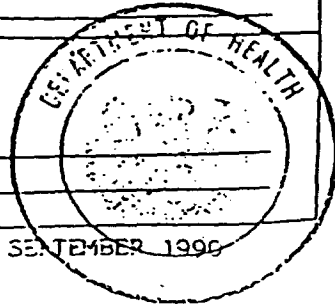
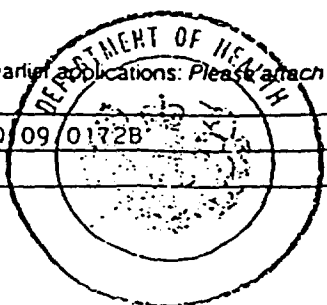
**6** Activities for which licence is required: (please tick in appropriate box(es))

<input checked="" type="checkbox"/> (i) selling or supplying product in the UK.	<input checked="" type="checkbox"/> (iii) importing or procuring the importation of the product.
<input checked="" type="checkbox"/> (ii) procuring the manufacturer or assembly of the product for sale or supply in the UK.	<input type="checkbox"/> (iv) Other (specify)

**7** Applicants own reference number: \_\_\_\_\_

**8** Details of earlier applications: Please attach as an appendix.

CTX 0109 0172B



25th SEPTEMBER 1990

9

Scientific Evidence:

- |  |   |
|--|---|
| (i) Chemical and pharmaceutical documentation        | Number of volumes <u>1</u> Number of pages <u>295</u>   |
| (ii) Toxicological and pharmacological documentation | Number of volumes <u>22</u> Number of pages <u>2704</u> |
| (iii) Clinical documentation                         | Number of volumes <u>52</u> Number of pages <u>7224</u> |

\*All volumes must be numbered and paginated sequentially - see also question 13.

To assist determination of the route of assessment and the fees payable, it would be helpful if you would complete the following sections 10, 11, 12 and 13 by indicating YES or NO as applicable or ticking the appropriate box(es). See also guidance notes on completion of the MLA form.

10

Type of Application

Is this:

- |   |        |   |        |
|---|--------|---|--------|
| a. a new active substance?  | YES/NO | l. a new indication for the active constituent(s)?                                    | YES/NO |
| b. a product of high technology*?   | YES/NO | m. made using novel excipient(s)?   | YES/NO |
| c. a biological product?  | YES/NO | n. a sterile product?   | YES/NO |
| d. a product of biotechnology*?   | YES/NO | o. in a container using novel material not previously used for this active substance? | YES/NO |
| e. a new salt or ester of a known active substance?                               | YES/NO | p. for a new target population for this active substance?                             | YES/NO |
| f. a novel delivery system?   | YES/NO | q. for a new route of synthesis?  | YES/NO |
| g. a new route of administration for this active substance?                       | YES/NO | r. for a new source or supplier for this active substance?                            | YES/NO |
| h. a surgical material?   | YES/NO | s. has this method of sterilisation been used previously for this active substance?   | YES/NO |
| i. for use with contact lenses?   | YES/NO | t. a sustained release product?   | YES/NO |
| j. a new combination of known active substances?                                  | YES/NO |   |        |
| k. a cross-referral with the licence holder's approval to an already licensed PL? | YES/NO |   |        |
- State number of PL \_\_\_\_\_

11

Fees Payable

- Major (NAS)  
 Major (NAS) orphan drugs
- Abridged; indicate which type:
- Complex abridged  
 Standard abridged  
 Simple abridged

OFFICIAL USE ONLY

Fee to be checked by validation pharmacist \_\_\_\_\_  
 CORRECT YES/NO YES  
 Initialed: J.H. 2.5  
 Date: 11/02/95  
 If NO please state the appropriate  
 FEE PAYABLE:

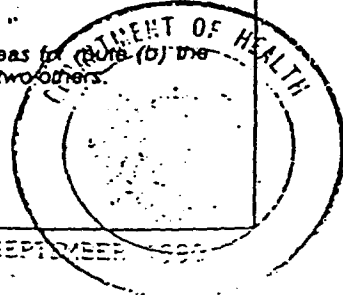
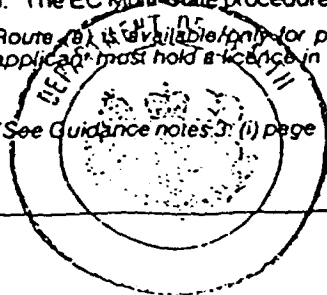
12

Are you applying for marketing authorisation using:

- a. The EC concentration procedure? YES/NO  
 b. The EC Multi-State procedure? YES/NO

Route (a) is available only for products of BIOTECHNOLOGY\* or HIGH TECHNOLOGY\* whereas for route (b) the applicant must hold a licence in at least one Community Country and intend to apply in at least two others.

\*See Guidance notes: 3. (i) page (Annex 1)



22nd SEPTEMBER 1995

13

Only if your answer under 12b is Yes complete this section

a. EC countries in which a marketing Authorisation is held: \_\_\_\_\_

b. Marketing Authorisation number(s) with Country of origin and dates of grant: \_\_\_\_\_

14

Only complete the following sections if your application is submitted without the complete results of pharmacological and toxicological tests or clinical trials as allowed under Article 4.8(a) of Directive 65/65/EEC - See 9 (ii) and (iii) above. If no data is supplied under 9(ii) and 9(iii) or only partial data, then complete 14, 15, 16.

Please indicate under which sub-section of the Article your application is made:

(ie 4.8(a)(i), (ii) or (iii)): \_\_\_\_\_

15

(a) Are you asking the Authority to make use of the originator's data and/or a Drug Master File in support of your application? YES/NO

(b) If YES please give details and supply authorisation

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Where your answer to question 14 is (i) or (iii)

Give details of essentially similar product:

(c) Name: \_\_\_\_\_

(d) Manufacturer: \_\_\_\_\_

(e) (i) Country of 1st Authorisation: \_\_\_\_\_

(ii) Has it been authorised in the UK? YES/NO

Where the originator has not consented to use of the original data (ie where your application is made under 4(8) (a) (iii), supply:

(f) Date of first authorisation in the EC of the originator's product (this must be the same pharmaceutical form and dose as your application):

\_\_\_\_\_

(g) Is this product marketed in the UK? YES/NO

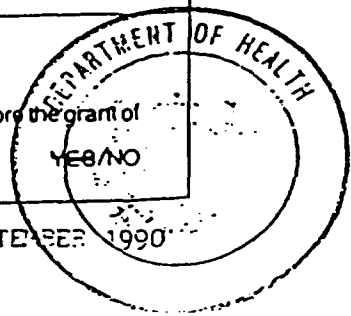
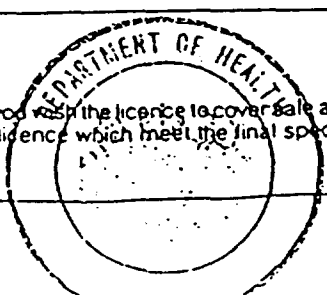
(h) If the answer to (e) is Yes, state the PL number(s) in the UK

\_\_\_\_\_

16

Do you wish the licence to cover sale and supply of essential test batches of the product manufactured before the grant of the licence which meet the final specification approved by the Licensing Authority?

YES/NO



25th SEPTEMBER 1990

17

Do you give your consent to the disclosure to the British Pharmacopoeia Commission of any information given in or in connection with this application and relating to pharmaceutical standards applicable to this product or its active ingredient(s) on the understanding that such information will not be used in the compilation of a monograph in the British Pharmacopoeia without prior reference to you?

YES/NO

18

I/We apply for the grant of a product licence to the proposed holder named above in respect of the product(s) to which the Product Particulars in Part 1A refer and in accordance with the other particulars annexed: the said licence to be for a period of five years and subject to the following provisions:

- 18.1 All the Standard Provisions applicable to product licences under regulations for the time being in force under Section 47 of The Medicines Act 1968.
- 18.2 The product shall not be recommended to be used for any purpose other than those specified in the Product Particulars as Uses, and shall be sold or supplied in accordance with the said Product Particulars except in so far as may from time to time be approved by the licensing authority.
- 18.3 The specification of the constituents and of the finished product shall be in accordance with the information contained in or furnished in connection with the application.
- 18.4 The product is to be manufactured only in accordance with the methods set out in this application or furnished in connection with it.
- 18.5 No material information has been omitted (within the knowledge of the signatory).

Date: 25th SEPTEMBER 1990

Signature: [Signature]

State capacity in which signed: REGULATORY AFFAIRS

Tel: \_\_\_\_\_ Ext: 4016

Name and address for communications (if different from 4):

**FOR OFFICIAL USE ONLY**

Should the licence application be withdrawn, please complete the following section in order to determine the percentage of the fee which may be rebated.

State below the fee on application - see page 1B Question 11:

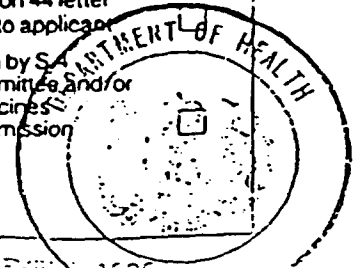
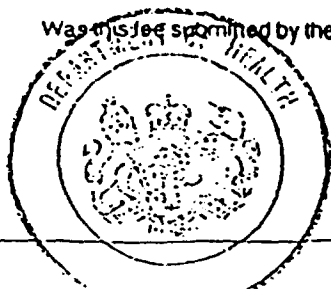
\_\_\_\_\_

Was this fee submitted by the applicant? YES/NO

Application withdrawn? YES/NO

If the answer is yes, please indicate the stage of medical/pharmaceutical or scientific assessment reached by ticking the appropriate box:

- Not commenced  Section 44 letter sent to applicant
- Commenced/Not Completed  Seen by S.A. Committee and/or Medicines Commission
- Completed



25th SEPTEMBER 1990



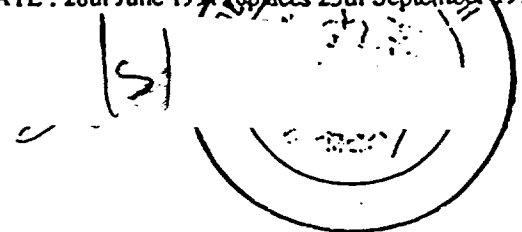
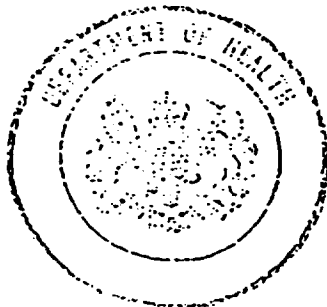
(Official use only)

A	1					/													

PRODUCT PARTICULARS - a complete set of pages should be included for each strength of product

PL Number of Product: (Official use only)			
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
1 Name of Product and Strength: MIFEPRISTONE 200MG MIFEGYNE			
(Official use only)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
2 Description of Pharmaceutical form (eg tablets, slow-release tablets, capsules etc): COMPRESSED TABLET CONTAINING 200MG MIFEPRISTONE (Official use only)			
(Official use only)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
3a Legal status requested (place tick in appropriate box(es)) (Official use only)			
Prescription <input checked="" type="checkbox"/> X	Pharmacy <input type="checkbox"/>	General Sales <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>
3b Method of retail sale or supply: NHS HOSPITAL OR PLACE APPROVED BY THE SECRETARY OF STATE UNDER SECTION 1(3) OF THE ABORTION ACT 1967.			
(Official use only) <input type="checkbox"/>	Text should be completed in block capitals		

DATE : 28th June 1991 (places 25th September 1990)



(Official use only)

D I

16 empty boxes for official use only

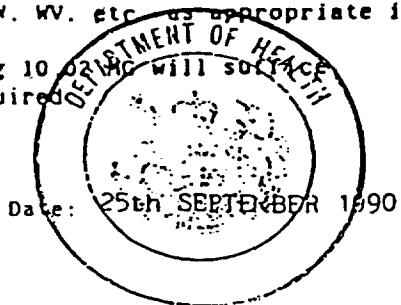
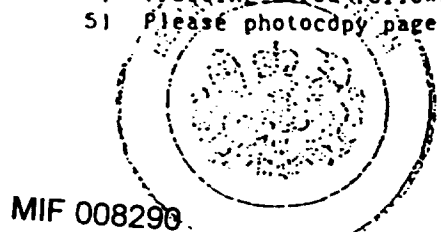
2 empty boxes

4. Active Constituents:

(Official use only)	Name	Specification Reference	Quantity/Dose Unit or % quantity	Unit
	MIFEPRISTONE	H S E 2	0 0	M G

Details of any overages:- These should not be included in the formulation columns.

- 1) Please enter constituent both as actual substance included in the formulation, eg. as salt and as base equivalent where applicable.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference Column.
- 3) Where quantity is expressed as a percentage please insert WW, WV, etc. as appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 4) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 10 or 100 will suffice.
- 5) Please photocopy page if more space for constituents is required.



(Official use only)

C	1																	
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

5 Recommended clinical indications, and route(s) of administration:

CLINICAL INDICATION

MEDICAL ALTERNATIVE TO SURGICAL TERMINATION OF INTRA-UTERINE PREGNANCY OF UP TO 63 DAYS GESTATION BASED ON THE FIRST DAY OF THE LAST MENSTRUAL PERIOD AND/OR ULTRASOUND SCAN.

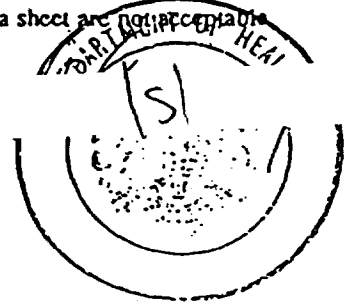
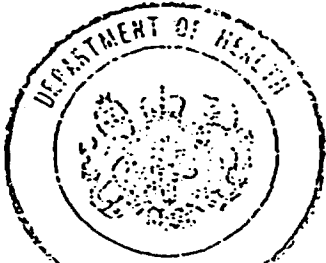
MIFEPRISTONE MUST NOT BE ADMINISTERED IF THERE IS DOUBT AS TO THE EXISTENCE OR AGE OF THE PREGNANCY. THE PRESCRIBING DOCTOR SHOULD IN THIS CASE PERFORM AN ULTRASOUND SCAN AND/OR MEASURE THE HCG BEFORE ADMINISTRATION.

ROUTE OF ADMINISTRATION

ORAL

Date: 14TH MAY 1991

All entries must be made in full. Cross references eg to an accompanying data sheet are



(Official use only)

B	1																		
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

6 Recommended doses and dosage schedules:

Distinguish between adults, children and the elderly and between different clinical indications

(Official use only)

ADMINISTRATION AND DOSAGE

DOSAGE SCHEDULE

600MG OF MIFEPRISTONE (3X200MG TABLETS) IN A SINGLE DOSE IN THE PRESENCE OF THE DOCTOR. THE DOSAGE IS INDEPENDENT OF BODY WEIGHT.

THE PATIENTS SHOULD BE OBSERVED FOR AT LEAST 2 HOURS FOLLOWING ADMINISTRATION. IN THE ABSENCE OF ANY EFFECT AT THIS TIME THE PATIENT MAY LEAVE THE TREATMENT CENTRE.

UNLESS ABORTION HAS ALREADY BEEN COMPLETED GEMEPROST 1MG P.V. MUST BE GIVEN 36-48 HOURS LATER IN THE TREATMENT CENTRE.

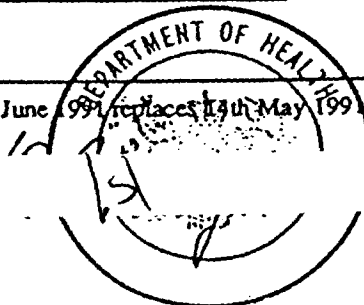
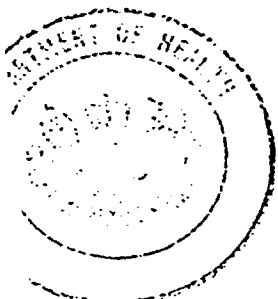
THE ADMINISTRATION OF THE TREATMENT MUST BE CARRIED OUT IN AN NHS HOSPITAL OR PLACE APPROVED BY THE SECRETARY OF STATE UNDER SECTION 1(3) OF THE ABORTION ACT 1967 AND WHICH HAS IMMEDIATE ACCESS TO SUITABLY EXPERIENCED MEDICAL PRACTITIONERS AND ADEQUATE RESUSCITATION EQUIPMENT.

IN THE MAJORITY OF CASES ABORTION WILL OCCUR WITHIN 4 HOURS FOLLOWING PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION. THERE IS A RISK OF PROFOUND HYPOTENSION, RELATED TO THE ADMINISTRATION OF PROSTAGLANDIN, OCCURRING DURING THIS PERIOD. HENCE THE PATIENT MUST BE OBSERVED IN THE TREATMENT CENTRE FOR AT LEAST 6 HOURS OR UNTIL ANY BLEEDING OR PAIN HAVE DIMINISHED TO AN ACCEPTABLE LEVEL WHICHEVER IS THE LONGER. IT IS IMPERATIVE THAT SUITABLY EXPERIENCED MEDICAL PERSONNEL AND RESUSCITATION EQUIPMENT ARE AVAILABLE DURING THIS PERIOD.

(Official Use Only)



Date: 27th June 1999 replaces 14th May 1999



(Official use only)

B	1																	
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**6 Recommended doses and dosage schedules:**

- Distinguish between adults, children and the elderly and between different clinical indications

(Official use only)

**ADMINISTRATION AND DOSAGE**

**DOSAGE SCHEDULE**

IF ABORTION HAS NOT OCCURRED BY THIS TIME AND IF THE PATIENT LEAVES THE TREATMENT CENTRE, SHE MUST BE INFORMED SPECIFICALLY WHOM SHE SHOULD CONTACT AT THE TREATMENT CENTRE AND WHERE TO GO IN THE EVENT OF ANY PROBLEMS EMERGING, PARTICULARLY IN THE CASE OF VERY HEAVY VAGINAL BLEEDING.

A FOLLOW-UP VISIT MUST ALWAYS TAKE PLACE WITHIN A PERIOD OF 8 TO 12 DAYS AFTER ADMINISTRATION OF MIFEPRISTONE TO VERIFY BY THE APPROPRIATE MEANS (CLINICAL EXAMINATION, ULTRASOUND SCAN, ETC) THAT EXPULSION HAS BEEN COMPLETED AND THAT VAGINAL BLEEDING HAS STOPPED OR HAS SUBSTANTIALLY REDUCED.

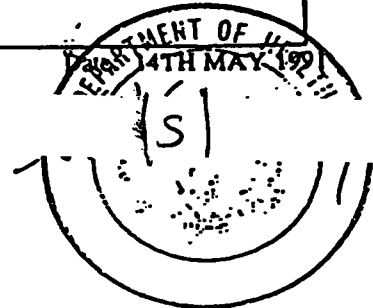
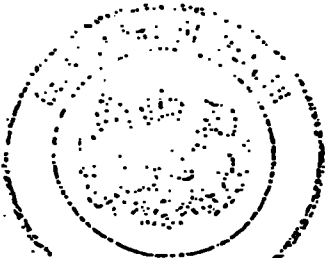
PERSISTENCE OF MODERATE VAGINAL BLEEDING AT THIS POINT OR LATER COULD SIGNIFY INCOMPLETE ABORTION AND APPROPRIATE INVESTIGATION/TREATMENT SHOULD BE CONSIDERED.

PREGNANCY MAY OCCUR BETWEEN FETAL EXPULSION AND THE RESUMPTION OF MENSES : IT IS, THEREFORE, RECOMMENDED THAT AN APPROPRIATE FORM OF CONTRACEPTION BE ADVISED AT THE TIME OF THE FIRST PATIENT CHECK-UP.

CONTRACEPTION SHOULD BE INITIATED AS EARLY AS POSSIBLE WITHIN THE PERIOD OF 3 TO 9 DAYS AFTER TAKING THE MIFEGYNE TABLETS.

(Official Use Only)





(Official use only)

B	2																				
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

7 Contraindications, Precautions and Warnings listed, with titles, in the following order:-

- a) Contraindications
- b) Interactions with other medicaments and other forms of interaction
- c) Effects on ability to drive and to use machines
- d) Other undesirable effects (frequency and seriousness)
- e) Use in pregnancy and lactation
- f) Other special warnings and precautions
- g) Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes)
- h) Incompatibilities (major)

**CONTRAINDICATIONS**

PREGNANCY OF 64 DAYS GESTATION AND OVER.  
SUSPECTED ECTOPIC PREGNANCY.  
CHRONIC ADRENAL FAILURE.  
LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY.  
KNOWN ALLERGY TO MIFEPRISTONE.  
HAEMORRHAGIC DISORDERS AND TREATMENT WITH ANTI-COAGULANTS.  
MODERATE TO HEAVY SMOKERS.  
PATIENTS OVER 35 YEARS OF AGE.

**DRUG INTERACTIONS AND OTHER INTERACTIONS**

IN VIEW OF THE SINGLE DOSE ADMINISTRATION, NO SPECIFIC INTERACTIONS HAVE BEEN STUDIED. HOWEVER, THERE COULD BE INTERACTIONS WITH DRUGS WHICH MODULATE OR INHIBIT PROSTAGLANDIN SYNTHESIS AND METABOLISM. SEE PRECAUTIONS SECTION OF THE DATA SHEET.

**SIDE EFFECTS**

**A RELATING TO THE TREATMENT PROCEDURE :-**

**1 BLEEDING**

FORTY EIGHT HOURS AFTER ADMINISTRATION OF THE MIFEGYNE TABLETS, APPROXIMATELY 55% OF PATIENTS HAVE STARTED TO BLEED. DURING THIS TIME, IN UP TO 9% OF PATIENTS, THE BLEEDING HAS BEEN DESCRIBED AS "HEAVY".

BY 4 HOURS AFTER THE PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION, BLEEDING IS OBSERVED IN OVER 96% OF PATIENTS, WITH 9% OF PATIENTS EXPERIENCING "HEAVY" BLEEDING. IN APPROXIMATELY 0.7% OF PATIENTS, TRANSFUSION AND CURETTAGE HAS BEEN NECESSARY.

THE AVERAGE BLEED LOSS IS CONSIDERED ACCEPTABLE, IN THAT IT WILL NOT CAUSE SIGNIFICANT ANAEMIA AND IS COMPARABLE TO THAT OBSERVED DURING SURGICAL TERMINATION. THE MEAN DURATION OF BLEEDING, FOLLOWING THE TREATMENT PROCEDURE, IS APPROXIMATELY 12 DAYS.

(Official Use Only)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



(Official use only)

B	2																
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**7 Contraindications, Precautions and Warnings listed, with titles, in the following order:-**  
 a) Contraindications  
 b) Interactions with other medicaments and other forms of interaction  
 c) Effects on ability to drive and to use machines  
 d) Other undesirable effects (frequency and seriousness)  
 e) Use in pregnancy and lactation  
 f) Other special warnings and precautions  
 g) Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes)  
 h) Incompatibilities (major)

**2 PAIN**  
 UP TO 48 HOURS AFTER ADMINISTRATION OF THE MIFEGYNE TABLETS, VERY FEW PATIENTS HAVE EXPERIENCED ANY PAIN. DURING THE FIRST FEW HOURS AFTER PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION, UTERINE PAIN IS OFTEN EXPERIENCED, WITH ABOUT 40% OF PATIENTS REQUIRING NO ANALGESIC SUPPORT, 30% REQUIRING SIMPLE ANALGESIA, EG. PARACETAMOL, AND 30% REQUIRING PARENTERAL OR ORAL NARCOTIC ANALGESIA, EG. PETHIDINE OR DIHYDROCODEINE.  
 NULLIPAROUS WOMEN AND THOSE WITH A HISTORY OF DYSMENORRHOEA ARE MORE LIKELY TO REQUIRE NARCOTIC ANALGESIA.

**3 OTHER COMPLICATIONS**  
 IN A SMALL NUMBER OF PATIENTS, OTHER COMPLICATIONS SUCH AS, UTERINE AND URINARY TRACT INFECTIONS, HAVE BEEN EXPERIENCED. THESE SHOULD BE TREATED ACCORDING TO NORMAL CLINICAL PRACTICE.

**B DRUG RELATED**

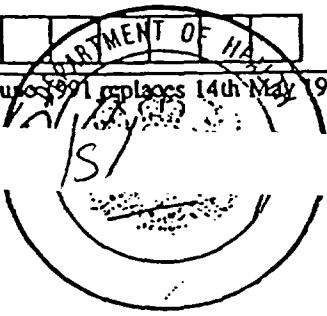
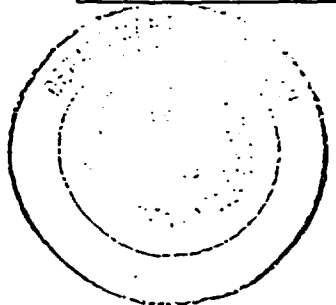
**1 MIFEPRISTONE**  
 MALAISE, FAINTNESS, NAUSEA AND VOMITING AND SKIN RASHES HAVE BEEN REPORTED IN A MINORITY OF PATIENTS.

**2 PROSTAGLANDIN**  
 DIARRHOEA, NAUSEA, VOMITING, VAGAL SYMPTOMS (HOT FLUSHES, DIZZINESS, CHILLS AND HEADACHES) HAVE BEEN REPORTED AND HYPERTHERMIA IN A FEW PATIENTS.  
 CARDIOVASCULAR INCIDENTS HAVE BEEN RARELY REPORTED, PROBABLY DUE TO CORONARY SPASM, INDUCED BY THE PROSTAGLANDIN ANALOGUE ADMINISTRATION.

**WARNING**  
 MIFEPRISTONE MAY ONLY ADMINISTERED IN ACCORDANCE WITH THE ABORTION ACT 1967.

THE ADMINISTRATION AND FOLLOW-UP OF PATIENTS AFTER ADMINISTRATION OF MIFEPRISTONE MAY BE CARRIED OUT BY REGISTERED MEDICAL PRACTITIONERS ONLY AND IN AN NHS HOSPITAL OR PLACE APPROVED BY THE SECRETARY OF STATE UNDER SECTION 1(3) OF THE ABORTION ACT 1967.

(Official Use Only)



Date: 27th June 1991 replaces 14th May 1991

(Official use only)

B 2

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

7 Contraindications, Precautions and Warnings listed, with titles, in the following order:-

- Contraindications
- Interactions with other medicaments and other forms of interaction
- Effects on ability to drive and to use machines
- Other undesirable effects (frequency and seriousness)
- Use in pregnancy and lactation
- Other special warnings and precautions
- Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes)
- Incompatibilities (major)

THE PATIENT MUST BE INFORMED THAT VAGINAL BLEEDING OCCURS IN ALMOST ALL CASES AND IS NOT IN ANY WAY A PROOF OF COMPLETE EXPULSION AND THAT FOR THIS REASON A FOLLOW-UP VISIT IS ABSOLUTELY NECESSARY.

IT SHOULD BE NOTED THAT IN PREGNANCIES OF 8 TO 9 WEEKS GESTATION, BLOOD LOSS MAY BE HEAVIER THAN THAT SEEN AT EARLIER GESTATIONS.

PATIENTS MUST BE INFORMED THAT IN THE EVENT OF THE FAILURE OF THE METHOD, THE PREGNANCY IS LIABLE TO CONTINUE TO DEVELOP. THE FOETUS IS THEN EXPOSED TO A RISK OF MALFORMATION, AS SUGGESTED BY STUDIES WITH MIFEPRISTONE IN RABBITS, ALTHOUGH NOT CONFIRMED IN RATS AND MICE. SIMILARLY, THERE IS A FORESEEABLE EFFECT OF CERTAIN SYNTHETIC PROSTAGLANDIN ANALOGUES ON THE FOETUS. IT IS ESSENTIAL THAT TERMINATION OF PREGNANCY BY ANOTHER METHOD BE UNDERTAKEN AT A FOLLOW-UP VISIT IN THE EVENT OF SUCH FAILURE.

THE TREATMENT PROCEDURE SHOULD BE FULLY EXPLAINED TO AND COMPLETELY UNDERSTOOD BY THE PATIENT. THERE IS A PATIENT INFORMATION LEAFLET AVAILABLE IN THE TABLET CARTON.

**PRECAUTIONS**

AS THEY COULD AFFECT THE EFFICACY OF THE TREATMENT, NSAID'S AND ASPIRIN SHOULD BE AVOIDED, AT LEAST UNTIL THE FOLLOW-UP VISIT 8-12 DAYS AFTER MIFEPRISTINE ADMINISTRATION.

SPECIAL CONSIDERATION MUST BE GIVEN TO PATIENTS IN THE FOLLOWING HIGH RISK CATEGORIES :-

ASTHMATICS AND OTHER PATIENTS WITH COAD. PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR DISEASE OR RISK FACTORS.

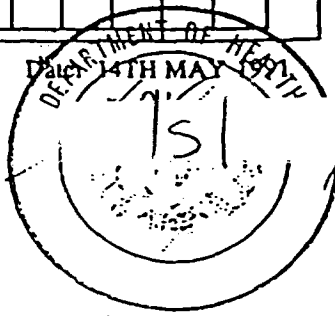
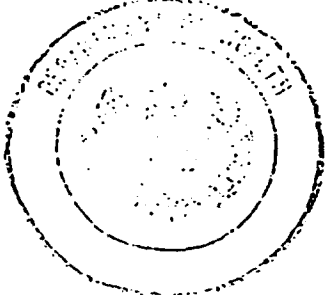
ALSO AS A FURTHER PRECAUTION IT IS NOT RECOMMENDED TO USE THIS TREATMENT IN THE FOLLOWING CONDITIONS :-

RENAL OR HEPATIC FAILURE.

PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES OR WHO HAVE HAD ONE PREVIOUS EPISODE OF INFECTIVE ENDOCARDITIS SHOULD RECEIVE CHEMOPROPHYLAXIS ACCORDING TO THE CURRENT UK RECOMMENDATIONS.

(Official Use Only)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--





(Official use only)

B	2
---	---

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

- 7 Contraindications, Precautions and Warnings listed, with titles, in the following order:-
- a) Contraindications
  - b) Interactions with other medicaments and other forms of interaction
  - c) Effects on ability to drive and to use machines
  - d) Other undesirable effects (frequency and seriousness)
  - e) Use in pregnancy and lactation
  - f) Other special warnings and precautions
  - g) Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes)
  - h) Incompatibilities (major)

SPECIAL NOTES

THE USE OF MIFEPRISTONE REQUIRES THE PREVENTION OF RHESUS IMMUNISATION AND OTHER GENERAL MEASURES TAKEN DURING AN ABORTION.

THE PRECAUTIONS FOR SYNTHETIC PROSTAGLANDIN ANALOGUES MUST BE OBSERVED VIZ :-

1. THE PATIENT SHOULD BE LYING DOWN AND BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS MADE EVERY 30 MINUTES, FOR SEVERAL HOURS AFTER THE ADMINISTRATION OF THE PROSTAGLANDIN. THIS SHOULD BE CARRIED OUT, UNDER MEDICAL SUPERVISION, IN THE TREATMENT CENTRE WHICH MUST BE FITTED WITH THE APPROPRIATE CARDIOVASCULAR MONITORING AND RESUSCITATION EQUIPMENT.
2. PARENTERAL AND SUBLINGUAL FORMS OF MEDICATION FOR THE TREATMENT OF CORONARY SPASM, SUCH AS NITRATE DERIVATIVES AND CALCIUM ANTAGONISTS, MUST BE READILY AVAILABLE.
3. AN ELECTROCARDIOGRAM SHOULD BE PERFORMED, IN CASES OF CHEST PAIN, SUSPECTED ARRHYTHMIAS OR SEVERE ARTERIAL HYPOTENSION.
4. PATIENTS SHOULD NOT SMOKE OR TAKE ALCOHOL, ON THE 2 DAYS PRIOR TO AND THE DAY OF THE PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION.

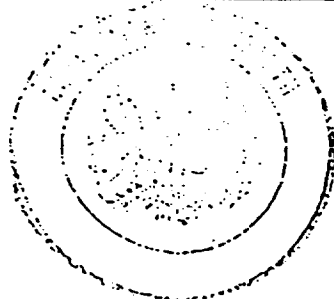
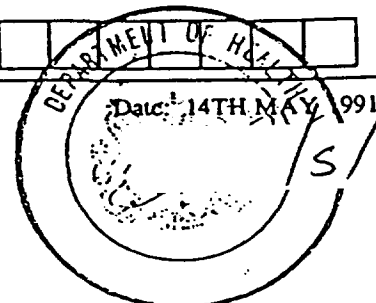
-----  
THE USE IF MIFEPRISTONE MUST BE FOLLOWED, 36 TO 48 HOURS LATER, BY A PROSTAGLANDIN ANALOGUE, UNLESS ABORTION IS ALREADY COMPLETED AS MIFEPRISTONE ALONE IS EFFECTIVE IN LESS THAN 80% OF CASES.  
-----

OVERDOSAGE

TOLERANCE STUDIES HAVE SHOWN THAT ADMINISTRATION OF DOSES OF MIFEPRISTONE OF UP TO 2G CAUSED NO UNWANTED REACTIONS. NEVERTHELESS, IN THE EVENT OF MASSIVE INGESTION SIGNS OF ADRENAL FAILURE MIGHT OCCUR. ANY SUGGESTION OF ACUTE INTOXICATION, THEREFORE, REQUIRES TREATMENT IN A SPECIALIST ENVIRONMENT.

(Official Use Only)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



APPENDIX 5

REVISED 19/3/91 SRG.

MLA 201  
Page 6

(Official use only)

H I

[Grid of 18 empty boxes]

[Empty box]

9. Description of essential processes in the manufacture:

1 THE ACTIVE PRINCIPLE \_\_\_\_\_ WITH THE COLLOIDAL SILICA, MAIZE STARCH, POVIDONE AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE.

[

]

[

]

10. Finished Product Specification:

DESCRIPTION : CYLINDRICAL, BI-CONVEX, LIGHT YELLOW TABLET 11 MM DIAMETER, ONE FACE ENGRAVED WITH THE NAME "MIFEPRISTONE" OR AN IDENTIFICATION CODE, THE OPPOSITE FACE WITH THE ROUSSEL LOGO.

AVERAGE MASS : 350 MG ( $\pm$  5%)

MASS UNIFORMITY : THE INDIVIDUAL MASS OF \_\_\_\_\_ TABLETS MAY DEVIATE FROM THE AVERAGE MASS BY MORE THAN  $\pm$  5% BUT NO TABLET MASS SHOULD DEVIATE BY MORE THAN  $\pm$  10%.

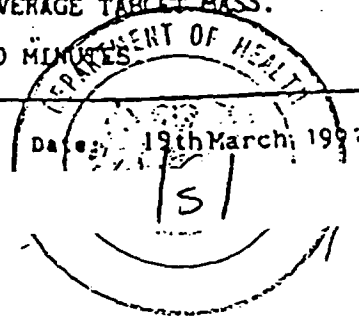
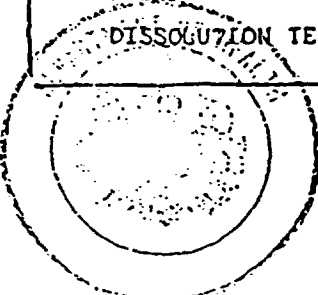
DISINTEGRATION : MAXIMUM 15 MINUTES BY Eur.P. TEST.

IDENTIFICATION : POSITIVE FOR MIFEPRISTONE.

IMPURITIES : \_\_\_\_\_ - NOT MORE THAN \_\_\_\_\_  
OTHER IMPURITIES: NOT MORE THAN \_\_\_\_\_

ASSAY : 200 MG ( $\pm$  5%) MIFEPRISTONE PER AVERAGE TABLET MASS.

DISSOLUTION TEST : NOT LESS THAN 80% RELEASE IN 30 MINUTES



(Official use only)

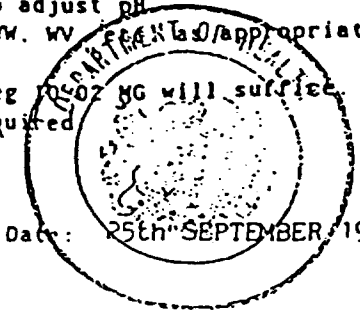
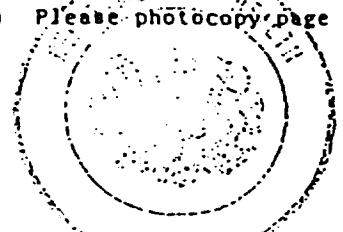
E	I
---	---

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--

8. Other constituents:										
(Official use only)				Name	Specification Reference			mod	Quantity/Dose Unit or % quantity	Unit
				COLLOIDAL SILICA, ANHYDROUS	E	P			3	M G
				MAIZE STARCH	E	P		1 0 2		M G
				POVIDONE	B	P		1 2		M G
				MICROCRYSTALLINE CELLULOSE	E	P		3 0		M G
				MAGNESIUM STEARATE	E	P		3		M G

- 1) Please leave a line between different components of the dosage form, eg. for capsule shell components, coating components.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference column.
- 3) Please complete modifier column marked mod. as follows:  
 Insert TO if final volume cannot be expressed as a complete quantity.  
 Insert ND for substances not detectable in the final formulation, eg. solvents.  
 Insert QS if quantity not fixed, eg. for substances used to adjust pH.
- 4) Where quantity is expressed as a percentage please insert W/W, W/V, or % appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 5) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 0.025g will suffice.
- 6) Please photocopy page if more space for constituents is required.



Date: 25th SEPTEMBER 1990

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

10 Arrangements for storage: IN PURPOSE-BUILT WAREHOUSES AT :-  
ROUSSEL LABORATORIES LTD      ROUSSEL DISTRIBUTION CENTRE (DISTRIPHAR)  
KINGFISHER DRIVE      CONCORD ROAD  
COVINGHAM      WESTERN AVENUE  
SWINDON WILTS SN3 5BZ      LONDON W3

11 Special precautions for storage:  
NONE

12 Site and Arrangements for Quality Control:  
QUALITY CONTROL LABORATORIES AT :  
ROUSSEL LABORATORIES LTD      ROUSSEL UCLAF  
KINGFISHER DRIVE      COMPIEGNE  
COVINGHAM      FRANCE  
SWINDON WILTS SN3 5BZ

13 Nature of container and closure

	Shelf-life (A)	Shelf-life (B)	Pack Size
1. BLISTER PACK (PVC+ALUMINIUM FOIL+CAPTON)	3   6   M	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 3
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Unit

- 1 Shelf-life should be expressed in months (M), weeks (W), or days (D) as appropriate eg.  
 3  6  M      A = Unopened  
  B = After reconstitution or when the container is opened for the first time,  
  if appropriate
- 2 The pack size should contain numbers only, right aligned. If a decimal point is required it should occupy one box.
- 3 Where applicable enter the unit of measure as MG, GM, LT in the unit box. No entry is required in the unit box for solid dosage forms.

DATE : 18th June 91 replaces 25th September 90

