

In het kader van een vroege zwangerschapsafbreking verhoogt de sequentiële toediening van mifepriston en een prostaglandineanaloog de kans van slagen tot 95 procent en tevens wordt een snellere afdrijving van de vrucht bewerkstelligd.

De resultaten die in de klinische studies werden behaald, verschillen licht naargelang het gebruikte prostaglandine en het tijdstip van toediening.

Als misoprostol per os wordt toegediend tot 49 dagen amenorroe, bedraagt de kans van slagen tot 95,7% . Bij intravaginale toediening van gemeproost bedraagt de kans van slagen respectievelijk 98,7% (tot 49 dagen amenorroe) en 94,8% (tot 63 dagen amenorroe).

Afhankelijk van de klinische studies en het type prostaglandine dat gebruikt wordt, varieert het percentage mislukkingen. Het percentage mislukkingen bij sequentiële toediening van MIFEGYNE® en een prostaglandineanaloog bedraagt 1,3 tot 7,5%, waarvan:

- 0 tot 1,5% voortbestaan van de zwangerschap
- 1,3 tot 4,6% partiële abortus met onvolledige afdrijving
- 0 tot 1,4% hemostatische curettage.

Combinaties van mifepriston met andere prostaglandineanalogen zijn niet onderzocht.

Bij een zwangerschapsafbreking om medische redenen *na het eerste trimester* leidt de inname van 600 mg mifepriston 36 tot 48 uur voor de eerste toediening van prostaglandines tot een verkorting van het interval tussen de inductie met het prostaglandine en de abortus. Tevens volstaat dan een lagere dosis prostaglandines om de vrucht af te drijven.

Bij inductie van de weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood resulteert de toediening van alleen MIFEGYNE® in ongeveer 60% van de gevallen in een afdrijving van de foetus binnen 72 uur na de eerste inname. In dat geval hoeft men geen prostaglandine of oxytocicum toe te dienen.

Mifepriston bindt zich aan de glucocorticoïdreceptor, echter het bindt zich niet aan de mineralocorticoïdreceptoren. Het risico van acute bijnierinsufficiëntie bij inname van mifepriston is dan ook verwaarloosbaar klein.

In doses van 10 tot 25 mg/kg inhibeert mifepriston bij dieren de werking van dexamethason. Bij de mens uit de antiglucocorticoïdwerking zich in een stijging van de plasmaconcentraties van ACTH en cortisol bij een dosis van 4,5 mg/kg of meer.

Mifepriston heeft een zwakke antiandrogene werking die enkel bij dieren wordt waargenomen bij langdurige toediening van zeer hoge doses.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van een eenmalige dosis van 600 mg wordt mifepriston snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie van 1,98 mg/l wordt bereikt na anderhalf uur (gemiddelde bij 10 personen).

De dosis-responscurve is non-lineair. Na een distributiefase verloopt de eliminatie eerst traag, waarbij de concentratie met de helft daalt tussen ongeveer 12 en 72 uur, en daarna sneller, wat resulteert in een eliminatiehalfwaardetijd van 18 uur. Bij toepassing van technieken met radioactief gemerkte receptoren bedraagt de terminale halfwaardetijd hoogstens 90 uur, met inbegrip van alle metabolieten van mifepriston die zich aan de progesteronreceptoren kunnen binden.

Na toediening van lage doses mifepriston (20 mg per os of intraveneus) bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid 69%.

Mifepriston bindt zich voor 98% aan de plasmaproteïnen: albumine en vooral zuur alfa-1-glycoproteïne (AAG); deze laatste binding is verzadigbaar. Door deze specifieke binding zijn het distributievolume en de plasmaklaring van mifepriston omgekeerd gecorreleerd met de plasmaconcentratie van AAG.

N-demethylering en terminale hydroxylering van de 17-propynylketen zijn de belangrijkste metabole wegen van het oxidatieve metabolisme in de lever.

Mifepriston wordt vooral uitgescheiden in de faeces. Na toediening van 600 mg gemerkt mifepriston wordt 10% van de totale radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 90% in de faeces.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

In toxicologische studies bij ratten en apen gedurende maximaal 6 maanden veroorzaakte mifepriston effecten die verband hielden met zijn antihormonale (antiprogesteron-, antiglucocorticoïd- en antiandrogen-) werking.

In onderzoeken van de voortplantingsfunctie heeft mifepriston een aborterend effect. Bij ratten en muizen die de foetale blootstelling overleefden, werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij konijnen die de foetale blootstelling overleefden, werden echter geïsoleerde gevallen van ernstige afwijkingen vastgesteld (schedelgewelf, hersenen en ruggenmerg). Het aantal foetale afwijkingen was evenwel niet statistisch significant en er werd geen dosis-effectrelatie vastgesteld. Bij apen was het aantal foetussen dat de aborterende werking van mifepriston overleefde, te klein voor een afdoende evaluatie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, maïszetmeel, polyvidon, magnesium-stearaat, microkristallijne cellulose.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Houdbaarheidstermijn*  
3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Geen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3 tabletten in blisterverpakking (PVC/aluminium).

**6.6 Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies**

Niet van toepassing.

**7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Parijs  
Frankrijk

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:  
RVG 24206

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERZIENING VAN DE VERGUNNING**

**10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

09-08-1999

25 AUG. 1999

GOEDGEKEURD

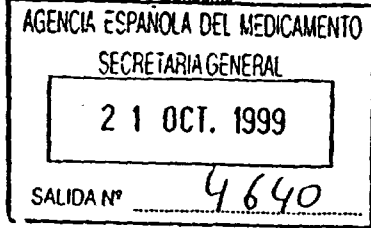
APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

## **Appendix 10**

### **Product Labeling for Spain**

- **Anexo I=Physician Label which corresponds to European SPC (Pages 180-191)**
- **Anexo II=Conditions of Supply (specific to the country) (Pages 192-195)**
- **Anexo III=Patient's Information Leaflet (Pages 196-206)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**



SR. REPRESENTANTE LEGAL DE  
EXELGYN  
6, Rue Christophe Colomb  
75008 Paris

Fecha: 08.10.1999

**RESOLUCION DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA "MYFEGYNE 200 mg comprimidos"**

**EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO,**

Estudiada la solicitud de autorización de comercialización para la especialidad farmacéutica denominada "MYFEGYNE 200 mg comprimidos".

Vistos los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables, y tras el examen de los informes técnicos oportunos,

**RESUELVE:**

**PRIMERO.-** Conceder la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica "Mifegyne 200 mg comprimidos", con número de registro 62.728, y formatos:

Formato:  
3 comprimidos

Código Nacional:  
815100

**SEGUNDO.-** Las condiciones especificadas en la documentación de registro deben mantenerse, incorporando cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control, estando sometida toda modificación a aprobación previa.

MIF 009205

**TERCERO.-** El Resumen de las características del producto (ficha técnica) se incluye en el Anexo I.

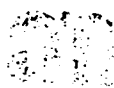
En el Anexo II, figuran las condiciones de la autorización de comercialización y los requisitos de dispensación.. En particular, esta especialidad calificada de USO HOSPITALARIO, sólo se administrará en Hospitales o en Centros sanitarios acreditados para la práctica legal de la interrupción voluntaria del embarazo conforme a lo previsto en el Real Decreto 2409/1986, de 21 de noviembre (B.O.E. 24.11.1986). Deberá llevarse un control y registro de la dispensación por parte de un servicio farmacéutico. Aquellos Centros que no dispongan de servicio de Farmacia propio deberán solicitar de las CC.AA. la adscripción a un servicio de farmacia de acuerdo con lo establecido en el artículo 92 de la Ley 25/90 del Medicamento.

En el Anexo III, se incluyen los textos del etiquetado y prospecto.

**CUARTO.-** El titular de la autorización comunicará a la Agencia Española del Medicamento la fecha prevista para la fabricación del primer lote comercial, así como para la puesta en el mercado de la especialidad farmacéutica autorizada, que en ningún caso excederá de un año desde la fecha de la presente autorización, conforme a lo previsto en el apartado 1 del artículo 35 del Real Decreto 767/1993.

**QUINTO.-** La autorización de esta especialidad tiene una validez de cinco años (salvo que la autorización se someta a condiciones especiales que establezcan un periodo de vigencia menor, de acuerdo con lo expuesto, en su caso, en el Anexo II a la presente resolución) a partir del día de su emisión. Podrá renovarse, previa actualización de la documentación técnica del registro y cumplimiento de los trámites de procedimiento correspondiente.

Contra esta Resolución que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso - Administrativo ante el Tribunal Superior de Justicia de la Comunidad Autónoma de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

 agencia española del  
medicamento

Fdo.: Josep Torrent i Farnell

Huertas, 75 28014 Madrid Tel.: 91 596 40 70 Fax: 91 596 40 69 E-mail: smhaem@agemed.es

# ANEXO I

## FICHA TÉCNICA

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

## RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

MIFEGYNE<sup>®</sup> comprimidos de 200 mg

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de mifepristona .

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos amarillo claro , cilíndricos , biconvexos y marcados "167 B" en una cara .

### 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para la terminación del embarazo , MIFEGYNE<sup>®</sup> y la prostaglandina solo pueden prescribirse y administrarse de conformidad con las disposiciones legales del país.

En consecuencia solo pueden ser prescritas por un médico y en un hospital o centro público o privado ( con acreditación para efectuar terminaciones de embarazo). El producto será administrado en presencia de un médico o de un profesional de la salud delegado.

Si las leyes y normativas mencionadas lo requieren , la paciente debería firmar una carta de consentimiento informado con el fin de certificar que ha sido completamente informada sobre el método y sus riesgos.

La programación de la primera visita debería tener en cuenta los requerimientos existentes en algunos países de un periodo de reflexión anterior al procedimiento del aborto.

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

##### 1- Terminación médica del embarazo intrauterino en curso.

En uso secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta el día 49 de amenorrea.

##### 2- Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

##### 3- Preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas ( *después del primer trimestre* ).



- 4- Inducción del parto en la muerte fetal in útero.  
En pacientes donde la prostaglandina o la oxitocina no se pueden utilizar.

#### 4.2 Posología y método de administración.

##### 1- Terminación médica del embarazo Intrauterino en curso

El método de administración será el siguiente:

600 mg de mifepristona ( 3 comprimidos de 200 mg cada uno ) en una dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 horas más tarde; Misoprostol 400 mcg por vía oral o gemeprost 1 mg por vía vaginal.

- 2- Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

200 mg de mifepristona ( un solo comprimido ) seguido de terminación quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde ( pero no despues de este límite ).

- 3- Preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas.

600 mg de mifepristona ( 3 comprimidos de 200 mg cada uno ) en una dosis oral única diaria, 36 a 48 horas antes de la administración programada de la prostaglandina ,pauta que se repetirá con la frecuencia necesaria.

- 4- Inducción del parto en la muerte fetal Intrauterino.

600 mg de mifepristona ( 3 comprimidos de 200 mg cada uno ) en una dosis oral única diaria durante dos días consecutivos.

El parto debe inducirse por métodos habituales en caso de que no se haya iniciado a las 72 horas siguientes a la administración de mifepristona.

#### 4.3 Contraindicaciones.

**NUNCA DEBERÁ** prescribirse este producto en las situaciones siguientes:

##### En todas la indicaciones.

- insuficiencia suprarrenal crónica.
- alergia conocida a la mifepristona o a cualquier componente del producto.
- asma grave no controlado mediante tratamiento.

##### En la Indicación: terminación médica del embarazo Intrauterino en curso

- embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas.

- embarazo de 50 ó más días de amenorrea.
- sospecha de embarazo extrauterino.
- contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

**En la indicación: ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo:**

- embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas.
- embarazo de 84 ó más días de amenorrea ( de conformidad con las disposiciones legales ).
- sospecha de embarazo extrauterino.

**Preparación para la acción de análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas ( después del primer trimestre ).**

- contraindicaciones al análogo de prostaglandina elegido.

**Inducción del parto en la muerte fetal intrauterino.**

En caso de que sea necesario recurrir a una combinación de prostaglandinas, tener en cuenta las contraindicaciones del análogo de prostaglandina elegido.

**4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso.**

**Advertencias.**

**En ausencia de estudios específicos, Mifegyne no se recomienda en pacientes con:**

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Malnutrición

**1. Terminación médica del embarazo intrauterino en curso.**

Este método conlleva una participación activa de la mujer, quien debe ser informada de los requerimientos del método:

- necesidad de combinar el tratamiento con la administración de prostaglandinas en una segunda visita.
- necesidad de una visita de control ( 3ª visita ) en el curso de 10 a 14 días tras la administración de MIFEGYNE ®, a fin de comprobar la expulsión completa.
- posible fracaso del método, que obligaría a la terminación del embarazo por otro método.

En el caso que se produzca un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, este deberá retirarse antes de la administración de MIFEGYNE<sup>®</sup>.

La expulsión podría producirse antes de la administración de la prostaglandina ( alrededor de un 3% de casos ). Esto no excluye la visita de control destinada a comprobar la expulsión completa y el vaciamiento del útero

#### Riesgos relacionados con el método.

##### - Fracasos

Un riesgo no despreciable de fracaso, que ocurre en el 1'3 al 7'5% de los casos, hace obligatoria una visita de control, destinada a comprobar si la expulsión se ha completado.

##### - Hemorragia

La paciente debe ser informada de la aparición de una hemorragia vaginal prolongada ( hasta 12 días tras la administración de MIFEGYNE<sup>®</sup> ) la cual puede ser copiosa. La hemorragia aparece en casi todos los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de expulsión completa.

La paciente debe ser informada de la necesidad de no alejarse del centro de prescripción hasta que no se haya comprobado la expulsión completa. Recibirá instrucciones precisas sobre la persona con la que debe contactar y donde debe acudir en caso de aparición de problemas, especialmente en el caso de una hemorragia vaginal muy copiosa.

Debe efectuarse una visita de seguimiento en el transcurso de los 10 a 14 días posteriores a la administración de MIFEGYNE<sup>®</sup>, para verificar mediante los medios apropiados ( exploración clínica, ecografía y determinación de Beta-hCG) que la expulsión ha sido completa y que se ha cohibido la hemorragia vaginal. En caso de hemorragia persistente ( incluso leve ) después de la visita de control, deberá comprobarse que desaparece en pocos días.

Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser preciso realizar otra ecografía para evaluar su viabilidad.

La persistencia de hemorragia vaginal en este momento podría significar un aborto incompleto ó un embarazo extrauterino inadvertido, por lo que deberá considerarse el tratamiento adecuado.

En el caso de un embarazo en curso, diagnosticado después de la visita de control, se pondrá a la mujer la terminación por otro método.

Dado que una hemorragia copiosa que obligue a efectuar un legrado hemostático aparece de un 0 a un 1,4% de los casos durante el método médico de terminación del embarazo, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad ó con anemia. La decisión de utilizar el método médico o el quirúrgico debe adoptarse conjuntamente con consultores especializados en función del tipo de trastorno hemostático y del grado de anemia.

## 2- Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo.

Para que la eficacia del método sea completa la administración de MIFEGYNE® debe seguirse, 36 a 48 horas más tarde, pero no después, de terminación quirúrgica.

- Riesgos relacionados con el método.

- Hemorragia.

La mujer será informada del riesgo de hemorragia vaginal, que puede ser copiosa tras la administración de MIFEGYNE®. Deberá ser informada del riesgo ( en todo caso mínimo ) de aborto antes de la intervención quirúrgica; también será informada donde debe acudir para comprobar si la expulsión ha sido completa, o en cualquier caso de urgencia.

- Otros riesgos

Son los correspondientes a la intervención quirúrgica

## 3- En todos los casos

El uso de MIFEGYNE® requiere la determinación Rh y por tanto la aloinmunización Rh así como otras medidas generales utilizadas habitualmente durante cualquier terminación de embarazo.

En los ensayos clínicos , se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reaparición de la menstruación.

Para evitar una exposición potencial de la mifepristona a posteriores embarazos , se recomienda evitar la concepción durante el siguiente ciclo menstrual. Se deberán comenzar con precauciones contraceptivas fiables después de la administración de mifepristona , lo mas precozmente .

### Precauciones de uso

#### **1- En todos los casos**

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, la eficacia de la corticoterapia a largo plazo, incluyendo corticoesteroides inhalados en pacientes asmáticos, puede disminuir durante los 3 a 4 días siguientes a la administración de MIFEGYNE<sup>®</sup>, por lo que debería ajustarse el tratamiento.

Debido a las propiedades antiprostaglandinas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ( AINEs) teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia del método. Usar preferentemente analgésicos no AINEs.

#### **2- Terminación médica del embarazo intrauterino en curso**

Tras la administración de análogos de la prostaglandina ( sulprostona por vía intramuscular, retirado en 1992 ) se han descrito en raras ocasiones accidentes cardiovasculares serios. Desde que se utilizan análogos de PGE1 ( gemeprost o misoprostol ) no se han observado los accidentes mencionados anteriormente. Por estas razones, y como medida de precaución, no se recomienda el método médico en mujeres de más de 35 años de edad que fumen más de 10 cigarrillos al día.

### Método de administración de prostaglandinas

Durante la administración y en el curso de las tres horas siguientes, las pacientes deben ser monitorizadas en el centro de tratamiento, el cual debe estar provisto del equipo adecuado.

#### **3- Para el uso secuencial de MIFEGYNE<sup>®</sup> - Prostaglandinas, independientemente de la indicación.**

Cuando proceda deben respetarse las precauciones relacionadas con las prostaglandinas utilizadas.

#### **4.5 Interacción con otros fármacos y otros tipos de interacciones.**

No se han llevado a cabo estudios para investigar las posibles interacciones entre la mifepristona y otros fármacos.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

En animales de experimentación ( ver sección 5.3 , datos de seguridad preclínicos) el efecto abortivo de la mifepristona impide la evaluación adecuada de cualquier efecto teratogénico de la molécula.

Con dosis subabortivas, se han observado casos aislados de malformaciones en conejos, pero no en ratas ó ratones en los que se produjeron un número demasiado pequeño para ser significativo, o atribuible a la mifepristona.

En humanos, la baja incidencia de malformaciones descrita no permite evaluar la causalidad de la mifepristona sola ó asociada a prostaglandinas. Por tanto, los datos disponibles son demasiado limitados para determinar si la molécula es un agente teratógeno en humanos.

Consecuentemente:

- Debe informarse a las mujeres que debido al riesgo del fracaso del método médico de terminación del embarazo y del riesgo desconocido para el feto, es imperativa una visita de control ( ver sección 4.4 . Advertencias especiales y precauciones especiales de uso ).
- Si se diagnostica un fracaso del médico en la visita de control ( *embarazo en curso viable*) y si la paciente esta todavía de acuerdo se le ofrecera otro método de terminación del embarazo.
- Si la paciente desea continuar su embarazo, los datos disponibles son demasiado limitados para justificar una terminación sistemática de un embarazo expuesto. En este caso, se realizara una ecografía cuidadosa del embarazo.

#### Lactancia

Dado que la mifepristona es un componente lipofílico, en teoría, puede excretarse en leche materna. Sin embargo no hay datos disponibles. En consecuencia, debe evitarse la mifepristona durante el periodo de lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinas.

Se desconocen.

#### 4.8 Efectos adversos.

##### Efectos adversos descritos más frecuentemente.

##### ▪ Urogenitales.

- Hemorragia.

Aparecen hemorragias copiosas en alrededor del 5% de los casos, las cuales pueden requerir legrado hemostático en hasta el 1,4% de los casos.

- Se producen muy frecuentemente contracciones o espasmos uterinos ( del 10 al 45%) en las siguientes horas a la administración de la prostaglandina.

- Se han comunicado casos infrecuentes de rotura uterina tras la administración de prostaglandinas durante la inducción de la terminación del embarazo del segundo trimestre o la inducción del parto por muerte fetal in utero a lo largo del tercer trimestre. Estos incidentes ocurrieron especialmente en mujeres multíparas ó en mujeres con cicatriz por cesárea.

▪ **Gastrointestinales**

- Espasmos leves o moderados.
- Náuseas, vómitos.

▪ **Efectos adversos relacionados con el uso de prostaglandinas: náuseas, vómitos o diarrea y en raras ocasiones hipotensión ( 0,25% ).**

Otros efectos adversos

▪ **Hipersensibilidad y cutáneos**

- **Hipersensibilidad: erupciones cutáneas infrecuentes ( 0,2% ); casos aislados de urticaria.**
- **También se han descrito casos aislados de eritrodermia, eritema nodoso, y necrolisis epidérmica.**

▪ **Otros sistemas.**

- **Casos raros de cefalea, mal estar, síntomas vagales ( sofocos, vértigos , escalofríos) y fiebre.**

**4.9 Sobredosificación.**

Después de un amplio uso clínico, no se han informado efectos de intoxicación aguda.

En caso de una ingestión masiva accidental, pueden aparecer signos de insuficiencia suprarrenal. Dichos signos pueden requerir un tratamiento especializado incluyendo la administración de dexametasona.

**5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas.**

**OTRA HORMONA SEXUAL Y MODULADORA DE LA FUNCION REPRODUCTORA/ ANTIPROGESTAGENA ( GO3XB01: Sistema urogenital y hormonas sexuales).**

La mifepristona es un esteroide sintético dotado de acción antiprogéstágena como resultado de una competencia con la progesterona en los receptores de progesterona.

A dosis comprendidas entre 3 y 10 mg/kg inhibe la acción de la progesterona endógena y exógena en diferentes especies animales ( rata, ratón, conejo y mono). Esta acción se manifiesta en forma de terminación del embarazo en roedores.

En mujeres que reciben dosis superiores o iguales a 1 mg/kg, la mifepristona antagoniza los efectos endometriales y miometriales de la progesterona. Durante el embarazo se sensibiliza al miometrio frente a la acción inductora de contracciones de

las prostaglandinas. En el curso del primer trimestre el pretratamiento con mifepristona permite la dilatación y apertura del cuello uterino. Así como los datos clínicos han demostrado que la mifepristona facilita la dilatación del cervix, no hay datos disponibles que indiquen que estos resultados disminuyan la tasa de complicaciones a corto o largo plazo con el procedimiento de dilatación.

En el caso de una terminación precoz del embarazo, la combinación de un análogo de prostaglandina, utilizado en régimen secuencial, después de mifepristona se incrementa la tasa de éxito hasta aproximadamente el 95% de los casos y acelera la expulsión del fruto de la concepción

En ensayos clínicos, los resultados varían ligeramente dependiendo de la prostaglandina utilizada y del tiempo de aplicación.

La tasa de éxito llega al 95,7% cuando se utiliza misoprostol oralmente, hasta el día 49 de amenorrea y con gemeprost aplicado vaginalmente alcanza el 98,7% hasta los 49 días de amenorrea y el 94,8% hasta 63 días de amenorrea.

La tasa de fracaso varía dependiendo de los ensayos clínicos y del tipo de prostaglandina utilizado. Se producen fracasos en el 1,3 al 7,5% de los casos que reciben MIFEGYNE<sup>®</sup> secuencialmente, seguido de un análogo de prostaglandina, de los cuales:

- 0 a 1,5% de embarazos en curso.
- 1,3 a 4,6% de abortos parciales con expulsión incompleta.
- 0 a 1,4% de legrados hemostáticos.

No se han estudiado combinaciones de mifepristona con otras prostaglandinas.

Durante la terminación del embarazo por razones médicas *después del primer trimestre*, la mifepristona administrada a una dosis de 600 mg, 36 a 48 horas antes de la primera administración de prostaglandinas reduce el intervalo de inducción del aborto, y permite también reducir las dosis de prostaglandinas necesarias para la expulsión.

Cuando se utiliza para la inducción del parto por muerte fetal in utero, la mifepristona sola induce la expulsión en alrededor de un 60% de los casos en el curso de 72 horas tras la primera administración. En este caso no es necesaria la administración de prostaglandina ó agentes oxitócicos.

La mifepristona se une al receptor de glucocorticoides. Dado que no se une a los receptores mineral-corticoides, el riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda durante la administración de mifepristona es despreciable. En animales de experimentación tratados con dosis de 10 a 25 mg/kg inhibe la acción de la dexametasona. En el hombre la acción antiglucocorticoidea se manifiesta a una dosis igual o superior a 4,5 mg/kg por medio de una elevación compensadora del ACTH y del cortisol.

La mifepristona posee una acción antiandrogénica débil, que solo aparece en animales de experimentación en el curso de la administración prolongada de dosis muy alta.



## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de mifepristona se produce una absorción rápida. Se alcanza un pico de concentración de 1,98 mg/l al cabo de 1.30 horas ( media de 10 sujetos ).

Hay una dosis respuesta no lineal. Después de la fase de distribución, la eliminación es lenta al principio, la concentración disminuye a la mitad entre las 12 y 72 horas , y después más rápidamente, con una vida media de eliminación de 18 horas. Con técnicas de ensayos de radioreceptores, la vida media terminal es de hasta 90 horas, incluyendo todos los metabolitos de la mifepristona capaces de unirse a los receptores de progesterona.

Después de la administración de dosis bajas de mifepristona ( 20 mg por vía oral o intravenosa ) la biodisponibilidad absoluta es del 69%.

La mifepristona se une a proteínas plasmáticas en un 98%: albúmina y principalmente glucoproteína alfa-1-ácida (GAA), cuya unión es saturable. Debido a esta unión específica, el volumen de distribución y el aclaramiento plasmático de mifepristona son inversamente proporcionales a la concentración plasmáticas de GAA.

La N-Desmetilación e hidroxilación terminal de la cadena 17-propinilo son vías metabólicas primarias del metabolismo de oxidación hepática.

La mifepristona se excreta principalmente por heces. Después de la administración de una dosis marcada de 600 mg , se elimina el 10% de la radioactividad total en orina, y el 90% en heces.

## 5.3 Datos de seguridad preclínicos.

En estudios toxicológicos en ratas y monos hasta 6 meses de duración, la mifepristona produce efectos relacionados con su actividad antihormonal ( antiprogesterona, antiglucocorticoidea y antiandrogénica).

En estudios toxicológicos de reproducción, la mifepristona actúa como un potente abortivo. No se observó ningún efecto teratogénico de la mifepristona en ratas y ratones que sobrevivieron a la exposición fetal. Sin embargo, en conejos que sobrevivieron a la exposición fetal se produjeron casos aislados de anomalías severas ( bóveda craneal , cerebro y médula espinal ) .El número de anomalías fetales no fue estadísticamente significativo , no observándose dosis-respuesta . En monos , el número de fetos supervivientes a la acción abortifaciente de la mifepristona fue insuficiente para una valoración concluyente.

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidro , almidón de maíz , povidona , estearato de magnesio , celulosa microcristalina.

**6.2 Incompatibilidades**

No se conocen

**6.3 Vida media**

3 años

**6.4 Precauciones especiales de almacenaje**

Ninguna

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister con 3 comprimidos ( PVC / Aluminio )

**6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

No aplicables

**7. PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN COMERCIAL**

EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS  
FRANCE

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

# A N E X O II

## CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y REQUISITOS DE DISPENSACIÓN

Nombre de la especialidad farmacéutica

MIFEGYNE 200 mg comprimidos

Número de Registro de la especialidad

62.728

Nombre de la(s) sustancia(s) medicinal(es)/principio(s) activo(s)

Mifepristona

Clasificación Farmacoterapéutica

G03J

Forma farmacéutica y dosificación

COMPRIMIDOS

Vía de Administración

Vía oral

Envases/cierres/dispositivos de administración

Plaqueta termoformada PVC/aluminio

Contenido de los envases (formato) y código nacional.

Formato:  
3 comprimidos

Código Nacional:  
815100

Período de validez: 3 años

Condiciones de almacenamiento y conservación: normales

Requisitos de dispensación:

Con receta médica. Uso hospitalario.

Esta especialidad, calificada de Uso Hospitalario, sólo se administrará en Hospitales o en Centros sanitarios acreditados para la práctica legal de la interrupción voluntaria del embarazo conforme a lo previsto en el Real Decreto 2409/1986, de 21 de noviembre (B.O.E 24.11.1986). Deberá llevarse un control y registro de la dispensación por parte de un servicio farmacéutico. Aquellos Centros que no dispongan de servicio de farmacia deberán solicitar de las CC.AA. la adscripción a un servicio de farmacia de acuerdo con lo establecido en el artículo 29 de la Ley 25/90 del Medicamento.

Titular

Nombre: EXELGYN

Dirección: 6, rue Christophe Colomb 75008 PARIS

País: FRANCE

Teléfono: 33(0)1.53.57.37,57

Telefax: 33(0)1.53.57.37,40

Huertas, 75 28014 Madrid Tel.: 91 596 40 70 Fax: 91 596 40 69 E-mail: smhaem@agedmed.es

193

.....  
Entidad que va a comercializar la especialidad:

Nombre: ANROCH S.A.  
Dirección: Metano 15, 28850 Torrejón de Ardoz- Madrid  
País: ESPAÑA  
Teléfono: 91. 677 97 11  
Telefax: 91 677 82 01

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

Composición Cualitativa y Cuantitativa completa expresada por forma farmacéutica,  
unidad de administración o cantidad de referencia.

comprimido

CODIGO	Nombre de sustancia medicinal:	Cantidad	Unidad
	<i>mifepristona</i>	<i>200</i>	<i>mg</i>
	Nombre de excipiente:	Cantidad	Unidad
	<i>Silice coloidal anhidra</i>	<i>3</i>	<i>mg</i>
	<i>almidón de maíz</i>	<i>102</i>	<i>mg</i>
	<i>povidona</i>	<i>12</i>	<i>mg</i>
	<i>estearato magnésico</i>	<i>3</i>	<i>mg</i>
	<i>celulosa microcristalina</i>	<i>30</i>	<i>mg</i>

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

# ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

**MIFEGYNE®**

Por favor, lea atentamente este prospecto antes de iniciar el tratamiento.  
Si tuviera alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico para que le explique cualquier punto sobre el que tenga dudas.  
Conserve el presente prospecto, puede necesitarlo mas adelante.

• **NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MIFEGYNE , comprimidos de 200 mg ( mifepristona)

• **COMPOSICION**

*Cada comprimido de MIFEGYNE contiene 200 mg de una sustancia activa llamada mifepristona .Los comprimidos también contienen los componentes siguientes : sílice coloidal anhidro , almidón de maíz , povidona , celulosa microcristalina y estearato magnésico .*

• **FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos amarillo claro ,cilíndricos , biconvexos marcados "167B" en una cara.

**ACTIVIDAD**

- MIFEGYNE actúa bloqueando los efectos de la progesterona , una hormona necesaria para la evolución del embarazo . Por lo tanto , esta antihormona puede inducir la interrupción del embarazo . También ablanda y dilata el orificio externo de la matriz ( cuello uterino )

- MIFEGYNE está clasificado como una hormona sexual , antiprogestágena , moduladora de la función reproductora .

**-TITULAR Y FABRICANTE**

**TITULAR**

EXELGYN  
6,rue Christophe Colomb  
75008 Paris , FRANCE

- Fabricado por :



## INDICACIONES

MIFEGYNE está recomendado en las situaciones siguientes :

- 1) Para la terminación médica del embarazo intrauterino en curso:
  - no mas tarde del día 49 desde el primer día de su último periodo menstrual.
  - en secuencia con otro medicamento denominado prostaglandina ( medicamento que incrementa las contracciones de la matriz ) que se administra 36 a 48 después de tomar MIFEGYNE ®.
- 2) Para ablandar y dilatar el cuello uterino , antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.
- 3) Como preparación para la acción de las prostaglandinas destinada a la terminación del embarazo por razones médicas ( *después del primer trimestre* )
- 4) Para inducir el parto cuando el embarazo está interrumpido ( muerte del feto dentro del útero)

MIFEGYNE está indicado cuando no se puede utilizar prostaglandinas ni oxitocina .

## CONTRAINDICACIONES

- No debe utilizar el tratamiento si usted padece alguna de las siguientes situaciones :
  - función anormal de las glándulas suprarrenales ( insuficiencia suprarrenal).
  - alergia al uso previo de MIFEGYNE o de cualquiera de los componentes del comprimido.
  - asma grave que no esté bien controlada con un tratamiento específico
- En el caso de terminación médica del embarazo intrauterino en curso, no debe utilizar el tratamiento si :
  - el diagnóstico del embarazo no se ha establecido de forma concluyente por medio de pruebas biológicas o ecografía ,
  - el primer día de su último periodo se remonta a 50 días ó mas ,
  - se sospecha un embarazo ectópico ( implantación del óvulo en las trompas en lugar de en la matriz) ,
  - dada la necesidad de utilizar prostaglandinas en combinación con MIFEGYNE ®, no debe utilizar el tratamiento si :
    - si se ha presentado una reacción alérgica o desfavorable a las prostaglandinas ,
    - si sufre o ha tenido problemas cardiovasculares tales como : angina de pecho ( dolor en tórax debido a enfermedad coronaria ) , síndrome o enfermedad de Raynaud (

problemas circulatorios en extremidades), trastornos del ritmo cardíaco , insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial grave.

- Para ablandar y dilatar el cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo , no debe utilizar el tratamiento :
- si no se ha establecido concluyentemente el diagnóstico de embarazo por medio de pruebas biológicas o ecografía,
- si el primer día de su último periodo menstrual se remonta a 84 ó mas días. ( de acuerdo a las leyes del país) ,
- si se sospecha un embarazo ectópico.
- Para uso previo a las prostaglandinas con el objeto de terminar el embarazo por razones médicas : Las contraindicaciones del tratamiento son las de la prostaglandina seleccionada por su médico para inducir la expulsión.
- Para inducción del parto destinada a expulsar un feto muerto

Cuando sea necesario administrar prostaglandinas para completar el efecto de MIFEGYNE ® , deberá recibir información sobre las contraindicaciones del medicamento que se le vaya a administrar ( *puede solicitar información adicional a su médico* ).

## PRECAUCIONES

### 1) En todos los casos

Debido a las propiedades específicas de la mifepristona , la eficacia de un tratamiento con corticosteroides a largo plazo puede disminuir durante los 3 a 4 días siguientes a la ingestión de MIFEGYNE.

En caso de que sufra de asma o esté recibiendo un tratamiento con corticoides , informe a su médico para que pueda ajustarlo si es necesario.

Si usted toma de forma regular antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico , se puede producir una disminución de la eficacia del método.

En caso de que necesite recibir comprimidos para aliviar el dolor causado por las contracciones uterinas , absténgase de tomar cualquier medicación antiinflamatoria o ácido acetil salicílico sin en consejo de su médico .En caso necesario , éste le prescribirá el tratamiento mas apropiado.

### 2) Alternativa médica a la terminación quirúrgica del embarazo

Como medida de precaución especial y debido a los infrecuentes accidentes cardiovasculares serios , descritos tras la administración de un cierto tipo de prostaglandina , no se recomienda el uso del método si tiene usted mas de 35 años de edad y además fuma mas de 10 cigarrillos al día.

#### Método de administración de prostaglandinas

Durante la ingestión y 3 horas después de la misma será monitorizada en el centro de tratamiento , que debe estar provisto del equipo de monitorización apropiado.

#### 3) Para uso secuencial de MIFEGYNE – Prostaglandina , en cualquier indicación

En caso necesario se deben seguir las precauciones relativas a las prostaglandinas utilizadas . Puede consultar con su médico para mas información.

#### INTERACCIONES

*DEBERÁ INFORMAR A SU MÉDICO Ó FARMACÉUTICO EN CASO DE ESTAR TOMANDO CUALQUIER MEDICACIÓN , CON OBJETO DE EVITAR INTERACCIONES ENTRE LAS DISTINTAS MEDICACIONES.*

#### ADVERTENCIAS

MIFEGYNE y los análogos de prostaglandinas ( así como el seguimiento de su tratamiento ) , solo pueden ser prescritos y administrados para la terminación del embarazo de conformidad con las disposiciones legales del país .

En consecuencia, solo pueden ser prescritas por un médico y en un hospital o centro público o privado ( con acreditación para efectuar terminaciones de embarazo) de conformidad con las disposiciones legales del país.

La firma de una carta de consentimiento informado certificará que usted ha sido informada por completo del método médico de terminación del embarazo con MIFEGYNE y una prostaglandina , así como de sus riesgos .

Salvo que su médico decida lo contrario , no se recomienda el uso de MIFEGYNE en los siguientes casos :

- Insuficiencia renal o hepática ( *enfermedad grave de hígado o riñones* )
- malnutrición

#### 1) Como alternativa médica a la terminación quirúrgica del embarazo

Dado que este método requiere su participación activa , debe ser informada de los requerimientos del mismo :

- combinación del tratamiento con otro medicamento ( prostaglandina ) que le será administrado en una segunda visita.

- visita de control en la clínica al cabo de 10 a 14 días de la administración de MIFEGYNE ®, con el fin de comprobar si se completó la expulsión .
- terminación del embarazo por otro método quirúrgico en caso de fracaso del tratamiento.

En el caso de que se produzca un embarazo con un dispositivo intrauterino , éste deberá retirarse antes de la administración de MIFEGYNE ® .

▪ Riesgos relacionados con el método

Fracasos :

El método médico de terminación del embarazo con MIFEGYNE y una prostaglandina no produce un 100% de éxitos . Generalmente , la tasa de éxitos es de un 95% aproximadamente.

Hemorragia :

Puede tener una hemorragia vaginal intensa y/o prolongada ( hasta 12 días después de tomar MIFEGYNE ® . La hemorragia ocurre en casi todos los casos , no siendo demostrativa de expulsión completa.

Por tanto , la visita de control es obligatoria con el fin de comprobar que el tratamiento ha tenido éxito y que ha sido bien tolerado.

En consecuencia , se recomienda que no se aleje del centro de prescripción hasta que se complete el procedimiento.

En caso de que sufra trastornos hemorrágicos con hipocoagulabilidad ( anomalía congénita , etc ... ) o anemia , debido al riesgo de hemorragia intensa durante el método médico de terminación del embarazo , compete a su médico adoptar la decisión de utilizar el método médico o el método quirúrgico .

**2) Para pacientes que reciban MIFEGYNE para dilatar el cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo**

Para que la eficacia del tratamiento sea completa ,tras el uso de MIFEGYNE ® debe practicarse necesariamente, 36 a 48 horas mas tarde y no después , una terminación quirúrgica . Un retraso mas o menos prolongado puede comprometer la eficacia del tratamiento .

**3) En todos los casos**

El uso de MIFEGYNE requiere la prevención de aloimmunización Rh ( si es usted Rh negativo ) así como otras medidas generales que se suelen adoptar durante cualquier terminación de embarazo.

Es posible que usted pueda quedarse embarazada de nuevo , inmediatamente después de de completarse la terminación del embarazo , por lo que es necesario que comience con un método anticonceptivo lo mas precozmente posible y posterior a la ingestión de

MIFEGYNE® . No debe quedarse embarazada en el ciclo menstrual siguiente al tratamiento.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Este método de terminación del embarazo puede fallar.

En consecuencia , es obligatoria la visita de control . En caso de fracaso se le ofrecerá terminar el embarazo por otro método.

Si la hemorragia vaginal persistiese o si no apareciera el periodo siguiente, informe a su médico de hospital ( o clínica ) tan pronto como sea posible , a fin de que éste determine la actitud a tomar en su caso particular.

Se desconocen los riesgos para el feto en el caso de un embarazo en evolución. En caso de que cambie de opinión y desee continuar su embarazo , consulte con su médico .Se le propondrá asistencia prenatal con ecografías repetidas.

No se dispone de datos sobre la excreción de MIFEGYNE® en la leche materna , por ello debería evitarse su uso durante el periodo de lactancia.

*SIEMPRE QUE ESTÉ AMAMANTANDO , COMO NORMA GENERAL Y ANTES DE TOMAR CUALQUIER MEDICACIÓN , DEBE INFORMAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO .*

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN

Se desconocen

## DEPORTE

Puede hacer deporte a menos que los efectos secundarios se lo impidan ( ver *Reacciones Adversas* ) .

## POSOLOGÍA

- Para la terminación médica del embarazo intrauterino en curso :

Su médico efectuará la prescripción siguiente , y usted tomará la medicación en presencia del médico , la enfermera o la comadrona.

- 3 comprimidos de MIFEGYNE® que se ingerirán con un poco de agua y en la misma toma.

Como guía práctica :

1. Deberán citarla 36 a 48 horas después de tomar MIFEGYNE® . Se le proporcionará un número de teléfono de urgencia , especialmente si se produce una hemorragia muy abundante . La hemorragia comienza generalmente 1 a 2 días después de tomar MIFEGYNE® .

En algún caso , la expulsión puede tener lugar antes de la siguiente cita para la toma de la prostaglandina .No obstante , debe verificarse la expulsión completa , debiendo usted volver al centro para un control.

2. Debe volver al hospital o clínica 2 días después de haber tomado la prostaglandina .

Una vez le hayan dado la prostaglandina , debe reposar en el hospital ó clínica alrededor de 3 horas , pudiendo volver a casa posteriormente . Recibirá , si es preciso , una prescripción de un método anticonceptivo.

Los productos de la concepción se expulsarán durante las horas que usted permanezca en la clínica o en días posteriores . La hemorragia generalmente persiste hasta la siguiente visita de seguimiento .

3. Deberá volver al hospital / clínica para una visita de seguimiento obligatoria entre los 10 y 14 días posteriores a la toma de MIFEGYNE® . Se prescribirá el adecuado tratamiento si su embarazo todavía continúa o la expulsión ha sido incompleta .

Por tanto , no deberá alejarse del centro de prescripción hasta que se complete el procedimiento.

Obviamente , si tiene alguna preocupación , puede contactar con el hospital o volver al mismo o al centro antes de la fecha de la cita . Le darán un teléfono para llamar en caso de urgencia.

- Para dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo :

Como guía práctica :

1. El tratamiento consistirá en la toma de un comprimido de MIFEGYNE por vía oral , en la clínica en presencia del médico o de la enfermera.
2. Después de la administración de MIFEGYNE® , puede volver a su casa , con una nueva cita 36 a 48 después , para la realización del procedimiento quirúrgico . Su médico se lo explicará.

Puede tener una hemorragia vaginal después de tomar MIFEGYNE® antes de la cirugía . Se puede producir , en casos raros, una expulsión . Debe volver a la clínica para comprobar que se ha completado dicha expulsión.

3. Le darán un número de teléfono para utilizar en caso de urgencia ( o para apoyo médico)

4. Debe volver a la clínica / hospital para el procedimiento quirúrgico. Después de la cirugía, debe quedarse en el centro y reposar unas horas pudiendo volver a casa con una prescripción, si es preciso, de un método contraceptivo

- Para terminación del embarazo por razones médicas :

- 3 comprimidos de MIFEGYNE por vía oral de una sola vez, en presencia del médico, de la enfermera o de la comadrona,
- Deberán darle nueva cita en el hospital 36 a 48 horas mas tarde ( 2 días) para recibir una prostaglandina, cuya administración podrá repetirse hasta que se complete la terminación.

- Para inducción del parto destinada a expulsar un feto muerto :

3 comprimidos de MIFEGYNE al día durante 2 días consecutivos.

a) **Forma y vía de administración**

Vía oral.

b) **Frecuencia y momento de administración de la medicación**

Conforme a la prescripción médica

c) **Duración del tratamiento**

MIFEGYNE se administra a dosis única ( ver anteriormente )excepto en el caso de inducción del parto para expulsar el feto muerto, en cuyo caso el tratamiento se suele prescribir para 2 días consecutivos.

### **SOBREDOSIS**

En función de las condiciones de administración, la sobredosificación es muy improbable. Sin embargo, la sospecha de intoxicación aguda obliga a instaurar un tratamiento en un ámbito especializado.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica : teléfono 91 5620420

### **REACCIONES ADVERSAS**

*IGUAL QUE OCURRE CON CUALQUIER MEDICACIÓN MIFEGYNE® PUEDE, EN ALGUNAS PERSONAS, OCASIONAR REACCIONES ADVERSAS.*

- En el 5% de los casos se produce una hemorragia intensa , la cual puede requerir legrado hemostático en aproximadamente el 1% de las mujeres.
- 
- Las contracciones uterinas que a menudo son dolorosas , aparecen frecuentemente ; en un 10 a un 45% de los casos aparecen en el curso de horas tras la administración de la prostaglandina ( la clínica podrá facilitarle los analgésicos apropiados ).
- En el curso de una terminación terapéutica del embarazo por razones médicas se han descrito casos infrecuentes de rotura uterina tras la administración de prostaglandina . Los casos descritos se produjeron especialmente en mujeres multíparas o en mujeres con una cicatriz por cesárea .
- Tras la administración de prostaglandinas son corrientes los siguientes efectos secundarios gastrointestinales : náusea , vómitos y diarrea.
- Casos infrecuentes de disminución de la presión arterial.

Otros efectos secundarios infrecuentes

- Alergias tales como erupción cutánea o urticaria, y otros trastornos en la piel . Cefalea, mareos , fiebre.

*SI CONSIDERA QUE ESTÁ REACCIONANDO DESFAVORABLEMENTE A SU MEDICAMENTO , EN CUALQUIERA DE LOS ASPECTOS MENCIONADOS O EN ALGÚN OTRO NO MENCIONADO , POR FAVOR INFORME DIRECTAMENTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO .*

#### **CONSERVACIÓN**

- Las tabletas de MIFEGYNE® deben conservarse a temperatura ambiente
- Absténgase de tomar MIFEGYNE si observa daños en el envase o en los comprimidos

#### **CADUCIDAD**

- Absténgase de tomar los comprimidos después de la fecha de caducidad impresa en la caja



TEXTO REVISADO

*Julio de 1999*

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

## **Appendix 11**

### **Product Labeling for France**

- **Annexe I=Revised version of labeling dated 15 Dec 1999  
which corresponds to European SPC of July 6, 1999 (Pages 211-220)**
- **Annexe II=Conditions of Supply (Pages 221)**
- **Annexe IIIA=Box Labeling (Pages 222-224)**
- **Annexe IIIB=Notice=Patient Information Leaflet-  
corresponds to the European Patient Leaflet but includes  
national regulations (Pages 225-233)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

Saint-Denis, le **15 DEC. 1999**

Monsieur le titulaire de l'autorisation  
de mise sur le marché  
Laboratoires EXELGYN  
6, rue Christophe COLOMB  
75008 PARIS

Dossier suivi par : Madame le Dr. Lise DURANTEAU  
Madame Sophie LALAUDE

Réf. à rappeler : NL 15124  
PRM N° FR/H/137/01  
LD/SL/CL

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'ampliation de la décision portant modification de  
l'autorisation de mise sur le marché du médicament :

**MIFEGYNE 200 mg, comprimé**

que vous avez sollicitée par courrier du 08 Novembre 1999.

Je vous prie d'agréer, Monsieur l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Par empêchement du Directeur de l'Évaluation des  
Médicaments et des Produits Biologiques  
l'Adjoint au Directeur Chargé des Affaires Médicales

**Dr François MEYER**

Direction de l'Evaluation des  
Médicaments et des  
Produits Biologiques

Réf. à rappeler : NL 15124  
PRM N° FR/H/137/01  
LD/SL/CL

**DECISION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANCAISE  
DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE**

du ..... **15 DEC. 1999**

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché du médicament

**MIFEGYNE 200 mg, comprimé**

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANCAISE  
DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE**

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 la décision d'autorisation de mise sur le marché octroyée le 28/12/88 modifiée ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

les Laboratoires EXELGYN

pour le médicament :

- MIFEGYNE 200 mg, comprimé

Vu l'avis de la Commission prévu à l'article R.5140 du code de la santé publique.

## D É C I D E

### Article 1er

Les annexes I, II, III<sub>A</sub>, et III<sub>B</sub> de la présente décision remplacent les dispositions prévues par l'Autorisation de Mise sur le Marché susvisée.

### Article 2

Les laboratoires EXELGYN sont destinataires de la présente décision.  
6, rue Christophe Colomb  
75008 PARIS

**15 DEC. 1999**

FAIT À SAINT DENIS LE.....

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE  
FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES  
PRODUITS DE SANTE

Pour ampliation  
l'Adjoint au Directeur de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques

P.J. : 4 annexes  
Dr François MEYER

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Par empêchement du Directeur de l'évaluation des  
Médicaments et des Produits Biologiques  
l'Adjoint au Directeur Chargé des Affaires Médicales

Dr François MEYER

15 DEC. 1999

ANNEXE I

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mifépristone ..... 200 mg.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé jaune pâle, cylindrique, biconvexe portant la marque " 167 B " sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de Mifegyne et de prostaglandine doivent respecter la législation en vigueur.

En conséquence, ils ne peuvent être prescrits que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou privé ou un centre satisfaisant aux dispositions légales. Le produit sera administré en présence du médecin ou par le personnel infirmier sous délégation médicale.

En fonction de la législation en vigueur, la patiente signera une lettre de consentement attestant qu'elle a été totalement informée de la méthode et de ses risques.

La date de la première consultation doit tenir compte du délai de réflexion de la législation en vigueur avant l'interruption de grossesse.

## 1) Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive.

En association à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.

## 2) Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre.

## 3) Préparation à l'action des analogues prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au delà du premier trimestre.

211

#### 4) Induction du travail lors de mort fœtale in utero :

lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### 1) Interruption de grossesse intra-utérine évolutive

Le schéma d'administration sera le suivant :

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

#### 2) Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre

200 mg de mifépristone (soit un comprimé), suivi 36 heures à 48 heures plus tard (mais pas au-delà) d'une interruption chirurgicale de grossesse.

#### 3) Préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au delà du premier trimestre

600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en une seule prise orale, suivis 36 à 48 heures après, de l'administration prévue d'une prostaglandine qui pourra être répétée aussi souvent qu'elle sera indiquée.

#### 4) Induction du travail lors de mort fœtale in utero

600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) par jour en une prise orale, pendant 2 jours consécutifs.

En l'absence de début du travail dans les 72 heures après la première prise, l'induction du travail sera réalisée 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 chronique,
- allergie connue à la mifépristone ou à l'un des constituants du comprimé,
- asthme sévère non-équilibré par le traitement.

#### Dans l'interruption médicale de grossesse évolutive

- grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie,
- grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus,
- suspicion de grossesse extra-utérine,
- contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

### Lors de la préparation du col à l'interruption chirurgicale de grossesse

- 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 la préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au delà du premier trimestre

- contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

### Induction du travail lors de mort fœtale in utero

En cas de nécessité d'utiliser des prostaglandines, se référer aux contre-indications de l'analogue de prostaglandine.

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

#### Mises en garde

En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de Mifegyne est GÉNÉRALEMENT DECONSEILLÉE dans les cas suivants :

- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- malnutrition

#### 1) Interruption médicale d'une grossesse intra-utérine évolutive

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

- nécessité de la prise associée de prostaglandine lors d'une deuxième consultation,
- nécessité d'une consultation de contrôle (3<sup>e</sup> consultation) dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de Mifegyne afin de vérifier l'expulsion complète,
- la possibilité d'un échec de la méthode qui impliquerait une interruption de grossesse par une autre méthode.

En cas de grossesse sur dispositif intra utérin, celui-ci sera retiré avant l'administration de Mifegyne.

L'expulsion pourrait se produire avant l'administration de prostaglandine (environ 3 % des cas). Ceci ne dispense pas la patiente d'une visite de contrôle destinée à vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

- Risques liés à la méthode

- Echecs

Le risque non négligeable d'échecs de la méthode de l'ordre de 1,3 à 7,5 % rend obligatoire la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète.



- Métrorragies

La patiente devra être informée de la survenue de métrorragies prolongées (jusqu'à 12 jours après prise de Mifegyne) parfois abondantes. Les métrorragies 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. Il lui sera indiqué 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, 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 peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue et doit conduire à un traitement approprié.

En cas de grossesse évolutive au delà de la date prévue de la visite de contrôle, une interruption de la grossesse par une autre technique sera proposée à la patiente.

En raison de métrorragies abondantes nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicale de grossesse, 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.

## 2) Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse

Pour une pleine efficacité du traitement, la prescription de Mifegyne doit être suivie 36 à 48 heures plus tard, et non au-delà de la procédure chirurgicale d'une interruption de grossesse.

- 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 d'expulsion survenant après la prise de mifépristone et avant l'acte chirurgical ; elle sera également informée du lieu où se rendre afin de vérifier l'expulsion ou en cas d'urgence.

- Autres risques

Ils sont ceux de toute intervention chirurgicale,

**3) Dans tous les cas**

L'emploi de 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.

Au cours des essais cliniques, des grossesses se sont produites entre l'expulsion ovulaire et la réapparition des règles.

Pour éviter l'exposition d'une grossesse ultérieure à la mifépristone, il est recommandé d'éviter une conception au cours du cycle menstruel suivant. Une méthode contraceptive efficace doit être mise en œuvre précocement après la prise de mifépristone.

Précautions d'emploi

**1) Dans tous les cas**

En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée. Un mg de dexaméthasone peut neutraliser l'action d'une dose de 400 mg de mifépristone.

En raison de l'action antigluco-corticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'un traitement chronique par les corticostéroïdes, y compris corticostéroïdes inhalés dans l'asthme, pourrait être diminuée pendant 3 à 4 jours après la prise de Mifegyne. Un ajustement thérapeutique peut être nécessaire.

Il existe un risque de diminution de l'efficacité de la méthode médicale, du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétyl salicylique). Utiliser de préférence des antalgiques non AINS.

**2) Interruption de grossesse par méthode médicale**

En raison de la survenue de rares accidents cardio-vasculaires graves après injection intra-musculaire d'un analogue de prostaglandine, la sulprostone (retiré du marché en 1992). Aucun accident de ce type n'a été rapporté depuis l'utilisation des analogues de PGE<sub>1</sub> (gemeprostone ou misoprostol). Il est recommandé par mesure de précaution 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 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 l'utilisation séquentielle de Mifegyne et de prostaglandine, quelle que soit l'indication :**

On respectera les précautions d'emploi de la prostaglandine utilisée.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction de la mifépristone avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

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

Aux doses subabortives, des cas isolés de malformations observés chez le lapin, mais non chez le rat ou la souris étaient trop rares pour être significatifs ou imputables à la mifépristone.

En clinique, les quelques cas de malformation 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 et du risque méconnu pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (cf. Chapitre 4.4 Mises en garde).

- si au cours de la visite de contrôle, un échec est constaté (grossesse évolutive viable), et si la patiente souhaite toujours interrompre cette grossesse, une interruption par une autre méthode sera proposée

- si la patiente souhaite conserver sa grossesse, les données actuellement disponibles sont limitées pour justifier une interruption systématique de grossesse. Dans ce cas une surveillance échographique prénatale soigneuse sera établie.

#### Allaitement

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

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

Non connus.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Effets indésirables les plus fréquemment observés

- 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.

- dans l'interruption de grossesse du deuxième trimestre ou l'induction du travail en cas de mort foetale au troisième trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après l'administration de prostaglandines surtout chez des femmes multipares ou des femmes ayant une cicatrice de césarienne.

- Appareil digestif :

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

- Effets indésirables liés à l'utilisation de prostaglandine : nausées, vomissements ou diarrhées, et rarement hypotension artérielle (0,25 %).

Autres effets indésirables

- Hypersensibilité et réactions cutanées :

- hypersensibilité: 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 fièvre.

#### 4.9 Surdosage

Après une large utilisation clinique aucun cas d'intoxication aiguë n'a été rapporté.

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 l'administration de dexaméthasone.

## PROPRIÉTÉS 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

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

Bien que les essais cliniques aient montré l'efficacité de la mifépristone dans la facilitation de la dilatation du col, il n'existe pas de résultats à long terme confirmant la diminution du risque de complications précoces ou tardives de la procédure de dilatation.

Dans l'interruption de grossesse du premier trimestre, l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue de prostaglandine permet d'obtenir un taux de succès dans 95 % des cas et d'accélérer l'expulsion ovulaire.

Dans les essais cliniques, selon la prostaglandine utilisée et la date de l'administration, les résultats varient quelque peu.

Le taux de succès atteint 95,7 % quand le misoprostol par voie orale est utilisé jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. Avec le géméprost par voie vaginale, le taux de succès est de 98,7 % jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et de 94,8 % jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

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.

L'association de mifépristone à d'autres analogues de prostaglandines n'a pas été étudiée.

Au cours des interruptions de grossesse pour raison médicale au-delà du premier trimestre, la prise de 600 mg de mifépristone 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandines, permet de réduire le délai entre l'induction par la prostaglandine et l'expulsion, et de réduire la dose de prostaglandine nécessaire.

En cas de mort fœtale in utero, la mifépristone seule permet d'obtenir l'expulsion fœtale dans les 72 heures après la première prise dans environ 60 % des patients ; 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 mifépristone est absorbée rapidement. La concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après 1 h 30 (moyenne de 10 sujets).

La cinétique est non-linéaire. 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. Lorsque la technique de mesure par radiorécepteur est utilisée, la demi-vie terminale est de 90 h, incluant tous les métabolites de mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone.

Après administration de faibles doses de mifépristone (20 mg par voie orale ou intraveineuse), 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 (AAG), sur laquelle la fixation est saturable.

De ce fait, le volume de distribution et la clairance plasmatique de mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'AAG.

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

La mifépristone est essentiellement éliminée par les fécès. 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 préclinique

Au cours des études de toxicologie de 6 mois chez le rat et le singe, la mifépristone a induit des effets liés à ses propriétés antihormonales (antiprogestérone, antigluco corticoïde et antiandrogénique).

Dans les études de toxicologie de la reproduction, la mifépristone agit comme un puissant abortif. Aucun effet tératogène de la mifépristone n'a été observé chez le rat ou la souris ayant survécu à l'exposition du produit pendant le développement fœtal. Chez le lapin, des malformations isolées ont été observées (voûte crânienne, cerveau, moelle épinière), cependant le nombre de fœtus atteints n'est statistiquement pas significatif, et aucun effet-dose n'a été observé. Chez le singe, l'effet abortif de la mifépristone ne permet pas d'obtenir suffisamment de nouveaux pour conclure.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

- 6.2 Incompatibilités**  
Sans objet
- 6.3 Durée de conservation**  
3 ans.
- 6.4 Précautions particulières de conservation**  
Pas de précautions particulières de conservation.
- 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**  
3 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)
- 6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**  
Pas d'exigences particulières.
- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**  
  
Les laboratoires EXELGYN  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris  
France
- 8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**  
556 473-0 : 3 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium).
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE II

A- TITULAIRE(S) DE L'(OU DES) AUTORISATION(S) DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

B- CONDITIONS LIEES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

AUTRES CONDITIONS

C- ENGAGEMENTS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL



## ANNEXE IIIA

## ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mifegyne 200 mg, comprimé

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Mifépristone ..... 200 mg

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé.  
Boîtes de 3 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

Lire attentivement la notice intérieure avant utilisation.  
Un examen médical est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement.

**8. DATE DE PÉREMPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire / Exploitant : Les laboratoires EXELGYN  
6 rue Christophe Colomb  
75008 PARIS

Fabricant :

12. NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

556 473-0

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT  
Mifegyne 200 mg, comprimé
2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ  
Les Laboratoires EXELGYN
3. DATE DE PÉREMPTION
4. NUMÉRO DE LOT

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

ANNEXE, III B

NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**  
*Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.*  
*Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.*  
*Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à personne d'autre.*  
*Vous risqueriez de lui causer du tort, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.*

La substance active est :

Mifépristone ..... 200 mg

Les autres composants sont : Silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Titulaire /Exploitant : Les laboratoires EXELGYN  
6 rue Christophe Colomb  
75008 PARIS

Fabricant :

1. QU'EST-CE QUE Mifegyne 200 mg, comprimé ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

Mifegyne est classifié comme une hormone sexuelle, antiprogestative et modulateur de la fonction de reproduction.

Mifegyne est préconisé dans les situations suivantes :

1) comme méthode d'interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive :

- au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour, suivant le premier jour de vos dernières règles,
- en association à un autre médicament appelé 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 de grossesse du premier trimestre par aspiration ;

3) en préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse

pour raisons médicales au-delà du premier trimestre ;

4) pour l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort du fœtus dans l'utérus). Mifegyne est indiqué si l'utilisation de prostaglandine ou d'ocytocine n'est pas possible.

## 2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE Mifegyne 200 mg, comprimé

Mifegyne 200 mg, comprimé NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ 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 médicale de grossesse intra-utérine évolutive, vous ne devez pas prendre ce traitement :
  - si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie,
  - si le premier jour de vos dernières règles date de 50 jours ou plus,
  - si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine (l'œuf est implanté dans la trompe et non à l'intérieur de la matrice),
  - en raison de la nécessité de prescrire une prostaglandine en association à Mifegyne, vous ne devez pas prendre ce traitement :
    - si vous êtes allergique aux prostaglandines,
    - si vous souffrez ou avez souffert de certains problèmes cardiovasculaires : angor (angine de poitrine), syndrome ou maladie de Raynaud (*trouble circulatoire touchant les extrémités du corps*), troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, élévation importante de la tension artérielle.
- Pour les patientes recevant Mifegyne pour la dilatation du col utérin avant interruption de grossesse du premier trimestre par aspiration :
  - si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie,
  - si le premier jour de vos dernières règles date de 84 jours ou plus (selon la loi en vigueur),
  - si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine.

- Dans l'interruption de grossesse pour raisons thérapeutiques au-delà du premier trimestre, les contre-indications sont celles de la prostaglandine utilisée pour induire l'expulsion.
- Dans l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale dans l'utérus) :  
En cas de recours aux prostaglandines pour compléter l'action de Mifegyne, les contre-indications sont celles de la prostaglandine utilisée (*vous pouvez demander plus d'information à votre médecin*).

### MISES EN GARDE

Sauf avis contraire de votre médecin, l'utilisation de Mifegyne est généralement **DECONSEILLÉE** si vous souffrez :

- d'insuffisance hépatique ou rénale (maladie sévères du foie ou des reins),
- de malnutrition.

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'interruption de grossesse.

Ainsi, elles ne peuvent être effectuées que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement privé ou centre (autorisé à pratiquer des interruptions de grossesse) satisfaisant aux dispositions légales en vigueur.

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.

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

#### **1) Dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive**

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

- nécessité de prise d'un autre médicament 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.

En cas de grossesse survenue sur stérilet, celui-ci sera retiré avant la prise de Mifegyne.

- Risques liés à la méthode

- Echecs :

La méthode médicale d'interruption de grossesse 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'expulsion complète.

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.

En conséquence, vous serez prévenue de la nécessité de ne pas voyager à distance du Centre prescripteur jusqu'à la vérification de l'expulsion complète.

De plus, en raison du risque de saignement lors de la méthode médicale, si vous souffrez de troubles de la coagulation (*anomalie congénitale, etc...*) ou d'anémie, le choix de la méthode (médicale ou par aspiration) doit être fait en conséquence par votre médecin.

2) Pour les patientes recevant Mifegyne 200 mg, comprimé pour la dilatation du col utérin avant interruption de grossesse par aspiration

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.

3) 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 grossesse.

Il est possible que vous soyez de nouveau enceinte immédiatement après l'interruption de grossesse. Il faut donc que vous débutiez une contraception dès que possible après la prise de Mifegyne. Vous ne devez pas débiter une nouvelle grossesse au cours du cycle suivant la prise de Mifegyne.

## PRECAUTIONS D'EMPLOI

### 1) Dans tous les cas

En raison de certaines propriétés de Mifegyne, un traitement au long cours 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.

Prévenez également votre médecin si vous recevez de façon régulière des anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris de l'aspirine, car ces médicaments pourraient diminuer l'efficacité de la méthode médicale.

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.

### 2) Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive

Par mesure de précaution, en raison de rares accidents cardiovasculaires 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) Pour l'utilisation séquentielle de Mifegyne 200 mg, comprimé suivie de prostaglandines quelque soit l'indication

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

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.



**Grossesse**

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

**Allaitement**

En l'absence de données précises sur le passage de Mifegyne dans le lait maternel, il est recommandé de ne pas utiliser Mifegyne en cours d'allaitement.

*Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.*

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Non connus.

**Sportifs**

Rien ne s'oppose à ce que vous pratiquiez vos sports habituels dans la mesure où les effets secondaires éventuels du traitement ne vous gênent pas (voir section 4).

**Informations importantes concernant certains composants de Mifegyne 200 mg, comprimé :**

Sans objet.

**Utilisation d'autres médicaments en même temps que Mifegyne 200 mg, comprimé :**

l'utilisation de Mifegyne avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée.

**3. COMMENT PRENDRE Mifegyne 200 mg, comprimé ?****1. Dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive :**

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 à avaler en une seule prise avec un peu d'eau.

**En pratique :**

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.

Vous revenez ensuite au centre prescripteur deux jours plus tard pour la prise de la prostaglandine. Vous restez au repos environ 3 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.

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.

En cas d'urgence ou si vous avez une raison d'inquiétude, vous pouvez bien sûr appeler votre centre ou y retourner avant la date prévue du prochain rendez-vous. Vous recevrez un numéro de téléphone à appeler en cas d'urgence ou pour tout problème.

2. Pour la dilatation du col utérin en préparation à l'interruption de grossesse du premier trimestre par aspiration :

En pratique :

- le traitement consiste en la prise d'un comprimé de Mifegyne par voie orale, à prendre en présence du médecin ou du personnel infirmier sous délégation médicale ;

- 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. En cas d'interruption thérapeutique de grossesse au-delà du premier trimestre :

3 comprimés de Mifegyne en une seule prise, en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale, vous recevrez un rendez-vous pour une hospitalisation 36 à 48 heures après ( 2 jours ) pour recevoir une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée jusqu'à ce que l'expulsion soit complète.

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 consécutifs.

## MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

### Durée 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 consécutifs.

### Fréquence d'administration

Suivre la prescription médicale.

**Si vous avez pris plus de Mifegyne, comprimé que vous n'auriez dû :**  
Dans les conditions d'administration, un surdosage est très improbable. Cependant, toute notion d'intoxication aiguë impose un traitement en milieu spécialisé.

*Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.*

**Si vous oubliez de prendre Mifegyne, comprimé :**  
*Dans tous les cas, contactez votre médecin.*

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

*Comme tous les médicaments, Mifegyne 200 mg est susceptible d'avoir des effets indésirables :*

Des saignements abondants s'observent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique 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 de grossesse pour raisons thérapeutiques au-delà du premier trimestre, 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 artérielle 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.

**5. COMMENT CONSERVER Mifegyne 200 mg, comprimé ?**

*Pas de précautions particulières de conservation.*

*Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.*

*Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.*

*Ne pas utiliser pas si vous constatez de signes de détérioration au niveau de l'emballage ou des blisters.*

*La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}*

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

## **Appendix 12**

### **Product Labeling for Sweden**

- **Transfer of the Marketing Authorization from Roussel to Exelgyn (Pages 235-236)**
- **Label translated into English for the original label approved in 1992. It still bears the name of Roussel on the translation but this has been corrected for the present Swedish text (Pages 237-239)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

Regulatory Administration  
Jan Straube

Exelgyn  
Att. Ms V Sakiz  
6, rue Christophe Colomb  
75008 Paris  
FRANKRIKE

### New Holder of Marketing Authorisation

Your ref V Sakiz

The Medical Products Agency, in accordance with our correspondence has noted that

Exelgyn  
Paris, France

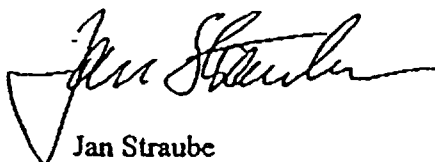
is the new holder of the marketing authorisation for the following medicinal products:

<u>Medicinal products</u>	<u>MA no:</u>	<u>Asp no:</u>
Mifegyne, tablets 200 mg	11642	91-0246
Mifegyne, tablets 600 mg	12537	95-0005

The local representative will be

Ketty Gunnerholm  
Box 1343  
181 25 Lidingö  
Sweden

On behalf of the Medical Products Agency



Jan Straube

Copy:

Registrator  
C Malm  
G Everitt  
FASS

Akterna  
C Fagerlund  
K Fritzon  
LST

Apoteksbolaget, Att: U Swahn-Benholm

Hoechst Marion Roussel AB (Att A-C Cornacchini), Bryggvägen 16-18, 117 68 Stockholm

Ketty Gunnerholm

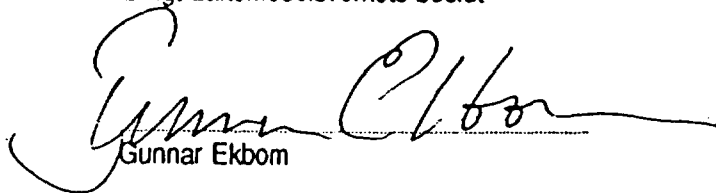
Datum 1992-09-04	Ärendebeteckning (angos vid ev svar) 91-0246
---------------------	---

Roussel Nordiska AB  
Box 42058  
126 12 STOCKHOLM

WITH SUPPORT OF PARAGRAPH 15 REGISTRATION HAS BEEN APPROVED. FOR THIS DRUG.  
Enligt 15§ läkemedelsförordningen (SFS 1962:701) har registrering beviljats för följande specialitet.

Benämning	NAME
	MIFEGYNE, tabletter 200 mg
Registreringsnummer	NUMBER OF REGISTRATION.
	11642
Specialiteten skall vara receptbelagd	ONLY ON DOCTORS PRESCRIPTION
<input checked="" type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Kostnadsfrihet vid viss/a indikation/er	NOT FREE OF COST.
<input type="checkbox"/> Ja	<input checked="" type="checkbox"/> Nej

Enligt Läkemedelsverkets beslut

  
Gunnar Ekbohm

MIF 009263

ROUSSEL

Tablets 200 mg

Synthetic steroid with antiprogestational activity for termination of pregnancy  
ATC G03X B01

Declaration: 1 tablet contains: Mifepristone 200 mg, constit. q.s.

Properties: MIFEGYNE tablets contain as active substance mifepristone a synthetic steroid with anti-progestational action. Mifepristone inhibits through a competitive receptor interaction the effect of progesterone on the endometrium and the myometrium, which cause a dilatation and softening of cervix, and expulsion of the ovum. During pregnancy mifepristone increases the sensitivity of the myometrium to the contraction induced effect of prostaglandin. Mifepristone inhibits also the effect of glucocorticoids through a competitive receptor interaction.

Mifepristone in combination with a synthetic prostaglandin analogue, has a success rate of about 95% for termination of pregnancies of up to 9 weeks (63 days) of amenorrhoea. About 55% of the women start to bleed within 48 hours following the intake of mifepristone and about 96% within 4 hours following the administration of the prostaglandin. For termination of pregnancy in the second trimester some women start to bleed following the intake of mifepristone. About 1-2 hours following the administration of the prostaglandin, the abortion usually commence with a bleeding. It should be observed that the blood loss increase with the gestation time. The cycle following Mifepristone intake is ovulatory.

Pharmacokinetics: Following oral administration of a single 600 mg dose, the peak plasma level (about 2 mg/l) is obtained after about 1 h 30 minutes. The absolute bioavailability is 69% following an oral dose of 20 mg. Changed bioavailability following administration together with food has not been specially investigated. Mifepristone and at least one metabolite are in plasma bound to  $\alpha_1$ - glycoprotein. The binding is saturable which gives a non-linear kinetics. Three metabolites are formed which activity have not been studied in human. Following the distribution phase, elimination is slow at first with the plasma concentration decreasing by 50% between 12 and 72 hours, and then more rapidly giving an elimination half-life of about 18 hours. During 10 days a total amount of 9% of the given dose is excreted in the urine and 83% in the faeces.

Indications: Medical alternative to surgical termination of intrauterine pregnancy during the first trimester (up to 9 weeks /63 days amenorrhoea) based on the first day of the last menstrual period and/or ultrasound.  
For use in combination with gemeprost for termination of pregnancy in the second trimester.



The product can only be prescribed by doctors whom according to the abortion law have the right to perform abortions. The product may from the pharmacy only be given out to the clinics where these doctors work. The product may not be given out to an individual patient following prescription on a recipe. During the abortion the general advices regarding use of the abortion law from the National Board of Health and Welfare (SOS FS 1989:6) should be regarded.

Contra-indications: Suspected ectopic pregnancy. Chronic adrenal failure. Long-term corticosteroid therapy. Known allergy to mifepristone. Haemorrhagic disorders and treatment with anti-coagulants.

Precautions: Moderate or heavy smokers over 35 years when used in association with gemeprost. Renal or hepatic failure. All the precautions for administration of prostaglandin analogues must be observed. Special consideration must be given to patients in the following high risk categories: asthmatics and other patients with COAD, patients with cardiovascular disease, experience of Caesarean section.

Pregnancy: B:3 Clinical experience from women continuing their pregnancy is limited. In animal studies teratogenic effects (brain injuries) have been documented in rabbits following doses giving plasmaconcentrations below therapeutic level. The patients should be well informed of this before starting the treatment.

Side effects: The most common side effect is abdominal pain which is experienced of 5-40%.

-----		
Frequent (>1/100)	Body as a whole:	Asthenia, weakness, malaise
	GI:	Abdominal pain, nausea, vomiting
-----		
Less Frequent	Skin:	Rash
	Other:	Bleeding leading to need for blood transfusion or curetage.
-----		

Side effects induced by the prostaglandin administration, see gemeprost.

An analgeticum can be prescribed to alleviate the abdominal pains, but see Interactions.

Dosage: First trimester abortion: 600 mg MIFEGYNE (3x200 mg) in a single dose in the presence of the doctor, see Observe.

The patient must return 36 to 48 hours later and unless abortion has already been completed, a 1 mg gemeprost pessary must be administered, see Observe. In the majority of cases abortion will occur within 4 hours following the administration of the prostaglandin.

A follow-up visit must always take place within a period of 8 to 14 days after administration of MIFEGYNE to verify by the appropriate means (clinical examination, ultrasound, BHCG measurement etc) that the abortion is complete and that the vaginal bleeding has stopped or substantially reduced.

Second trimester abortion: 600 mg MIFEGYNE (3 x 200 mg) in a single dose, in the presence of the doctor, 36-48 hours prior to scheduled prostaglandin termination of pregnancy.

Interactions: Interaction studies have not been performed but NSAIDS and acetylsalicylic acid can theoretically modulate or inhibit prostaglandin synthesis and metabolism and should therefore be avoided.

Observe: The treatment procedure must be carefully explained to and completely understood by the patient before the administration of MIFEGYNE.

In the event of failure of the method, the pregnancy must be terminated by another appropriate method.

The use of MIFEGYNE requires as other methods of abortion the prevention of rhesus immunisation.

The bleeding usually stops within 12 days but can continue during 3 weeks.

For first trimester abortion the following is also valid:  
As there is a risk of hypotension following the prostaglandin administration it is recommended that the patient stays for observation during 4 to 6 hours, or until the bleeding and/or pain have diminished. If the abortion has not occurred before the patient leaves the hospital, she must be informed whom she should contact in the event of any problem and particularly if a very heavy vaginal bleeding occurs.

The patient must be informed that the vaginal bleeding is in itself not in any way a proof of a complete abortion and a follow-up visit is therefore absolutely necessary.

The blood loss is usually considered as acceptable, in that it does not cause anemia.

Other: A patient information leaflet is provided by Roussel Nordiska AB to clinics concerned.

Packages and prices: Tablets 200 mg (biconvex, cylindrical, light yellow, 11 mm in diameter, with an identification code engraved on one face, and the Roussel logo on the opposite face).  
3 s (blister pack)

## **Appendix 13**

### **Product Labeling for Israel**

- **Registration Certificate (English) (Pages 241-243)**
- **Physician Leaflet (English) (Pages 244-246)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

972 2 5833323



מדינת ישראל  
STATBOF ISRAEL



מחלקת רישום תכשירים רפואיים

Ministry of Health  
Pharmaceutical Administration  
Drug Registration Department

### תעודת רישום תכשיר רפואי

ע"י תקנות הרקחים (תכשירים רפואיים), החוזר"ו - 1986  
לשיטת בני אדם

מספר רישום

115 52 29641 00

תוקף הרישום עד

7/2004

MIFEGYNE
מיפג'ין
TABLETS PER OS

שם התכשיר באנגלית

שם התכשיר בעברית

צורת מנון  
צורת מתן

MIFEPRISTONE 200 MG

מרכיבים פעילים

Medical alternative to uterine suction for termination of Intra-uterine Pregnancy: - up to and no later than 49 days of amenorrhea (seven weeks); - in sequential use with a prostaglandin analogue, misoprostol 400 mcg per os, administered 36 to 48 hours after Mifegyne intake. Under these conditions, the association of mifepristone and prostaglandine leads to a success rate of about 95 per cent of the cases.

התוויה

\*Since Misoprostol has not been registered for this indications each case requires a special permit according to regulation 29.

EXELGYNE LABORATORIES, FRANCE  
6 RUE CHRISTOPHE COLOMB, PARIS, FRANCE

שם יצרן

נומרו

אתרי היצרן

LAPIDOT PHARMACEUTICALS, LTD  
8 HASHITA ST. IND. PARK CAESARIA 38900

בעל הרישום

כתובתו

חיי סדף 24 חודשים

כמות באריזות

BLISTERS

סוג אריזה

דף 1 סועך 3

Ministry of Health  
Pharmaceutical Administration  
Drug Registration Department

**REGISTRATION CERTIFICATE  
PHARMACEUTICAL PRODUCT**

Registration No.: **115 52 29641 00**

Registration expiry date: **7/2004**

**PRODUCT NAME:** MIFEGYNE

**DOSAGE FORM:** TABLETS

**DELIVERY ROUTE:** PER OS

**ACTIVE INGREDIENT:** MIFEPRISTONE 200 mg

**INDICATION:** Medical alternative to uterine suction for termination of intra-uterine Pregnancy:- up to and no later than 49 days of amenorrhea (seven weeks); - in sequential use with a prostaglandin analogue, misoprostol \*400 mcg per os, administered 36 to 48 hours after Mifegyne intake. Under these conditions, the association of mifepristone and prostaglandins leads to a success rate of about 95% of the cases.

\*Since Misoprostol has not been registered for this indications each case requires a special permit according to regulation 29.

**MANUFACTURER:** EXELGYNE LABORATORIES, FRANCE

**ADDRESS:** 6 RUE CHRISTOPHE COLOMB, PARIS, FRANCE

**PRODUCTION SITES:**

**LICENSE HOLDER** LAPIDOT PHARMACEUTICALS, LTD

8 HASHITA ST. IND. PARK CAESARIA 38900

**PACKAGE TYPE:** BLISTER

**SHELF LIFE:** 24 MONTHS

**1. MARKETING LIMITATIONS**

Only by physician's prescription.  
Exclusive pharmaceutical treatment in hospitals.  
Marketing restrictions, see enclosed page.

**2. LABEL/PACKAGING**

In addition to the description of active ingredients and their amounts, manufacturer's name, importers name, license holder's name and their addresses, all signs whose example is described in the pharmacists order (list of poisons –their registration and storage) 1972.

PHYSICIAN'S PRESCRIPTION ONLY

SEPERANDA

PRODUCTION CODE/DATE

EXPIRY DATE – ACCORDING TO SHELF LIFE OF 24 MONTHS FROM  
DATE OF PRODUCTION FOR BLISTER PACKAGING.

**3. INFORMATION AND LEAFLETS**

Leaflet for Physician (Mandatory)

The product can not be marketed unless accompanied by "customer leaflet" in Hebrew, Arabic and English.

Leaflet in all languages must be an exact translation of the approved leaflet.

The described information will be passed on to the medical staff by updated literature.

**4. MARKETING LICENSE**

The marketing license is dependant upon the fulfillment of standard instructions 15-17 dealing with tests (first batch/each batch), and standard instruction 28 dealing with advertising in professional media (the product's marketing indications/limitations for human use), and the remainder of the standard instructions and orders.

**5. NOTE**

**The registration conditions on the following page form an integral part of this registration certificate.**

By the authority placed in me, I hereby approve this registration, and it shall remain valid as long as no changes are made to any facts presented in this certificate.

Date that the application was first received: 04/02/1999.

DATE: 10/08/1999

(signed)  
General Manager

## PHYSICIAN LEAFLET

For use only in medical centers having approval  
to undertake terminations of pregnancies

# MIFEGYNE® 200 mg Tablets

### QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Mifepristone micronised	200 mg
Anhydrous colloidal silica	3 mg
Maize starch	102 mg
Povidone	12 mg
Microcrystalline cellulose	30 mg
Magnesium stearate	3 mg

### PHARMACEUTICAL FORM

Light yellow, cylindrical, bi-convex tablets, for oral administration

### CLINICAL PARTICULARS

#### Therapeutic indication

Medical alternative to surgical termination of intra-uterine pregnancy.

In sequential use with a prostaglandin analogue, administered 36 to 48 hours after MIFEGYNE® intake (see Posology and method of administration); Misoprostol 400 µg orally (for pregnancies up to 49 days of amenorrhoea).

Under these conditions, the association of mifepristone and prostaglandins leads to a success rate of about 95 percent of the attempted pregnancy terminations. (See Warnings and Precautions for use)

#### Posology and method of administration

MIFEGYNE® must not be administered if there is doubt as to the existence and age of the pregnancy, or in case of extra-uterine pregnancy. The prescribing doctor should in any case perform an ultrasound scan and/or measure Beta-hCG before administration.

The method of administration which will be prescribed by the physician and applied in the presence of the practitioner or of a health professional will be as follows:

- 600 mg of Mifepristone (i.e. 3 tablets of 200 mg each) is taken in a single oral dose, followed by
- 36 to 48 hours later, the administration of a prostaglandin analogue; Misoprostol 400 µg orally (pregnancies up to 49 days of amenorrhoea).

#### Contra-indications

This product should not be prescribed in the following situations:

- Known allergy to mifepristone or to any component of the product
- Suspected extra-uterine pregnancy
- Pregnancy NOT confirmed by ultrasound scan
- Chronic adrenal failure
- Hemorrhagic disorders
- Long-term corticosteroid therapy
- Severe asthma, uncontrolled by corticosteroid therapy
- Cardiac disease
- Hyperlipidemia
- Diabetes
- Patients on antipsychotic drug therapy
- Pregnancy beyond 49 days of amenorrhoea
- During the initial clinical trials, rare serious cardiovascular accidents similar to coronary spasm have been reported following the administration of a PGE<sub>2</sub> analogue. These events were reported in women over 30 years of age and smoking more than 10 cigarettes a day.

No such cases have been reported, since analogues of PGE<sub>1</sub> (gemeprost or misoprostol) have been used. The present experience is based upon 400,000 treatments of which about 320,000 used misoprostol and about 80,000 used gemeprost.

Therefore, as a special precaution, the medical method is not recommended for use in women over 35 years of age or who smoke more than 10 cigarettes a day.

#### Contra-indications due to the prostaglandins

- Known allergy to prostaglandins
- Patients with or history of cardiovascular disease (angina, Raynaud's syndrome or disease, cardiac arrhythmias, cardiac failure, severe hypertension). (See Precautions for use)

#### Warnings and Precautions for use

##### Warnings

##### Specific national legal requirements

MIFEGYNE® and the prostaglandin analogues can only be prescribed and administered in accordance with the national legal requirements.

(Relevant section of criminal law regarding termination of pregnancy)

As a consequence, they can only be prescribed by a medical doctor and in a public or private hospital or centre (having approval to undertake terminations of pregnancies) in accordance with the national legal requirements.

The signature of an informed consent letter by the patient would certify that she has been fully informed about the method and its risks.

##### Failures

Unless abortion has already been completed, the use of MIFEGYNE® must be followed, 36 to 48 hours later, by a prostaglandin analogue administered orally, as mifepristone alone given without prostaglandins would lead to a failure rate of the method of at least 20 percent.

According to the clinical trials and to the type of prostaglandin used, the failure rate varies. Failures occur in 1.3 to 7.5% of the cases receiving sequentially MIFEGYNE® followed by a prostaglandin analogue, of which:

- 0 to 1.5% of ongoing pregnancies
- 1.3 to 4.6% of partial abortion, with incomplete expulsion
- 0 to 1.4% of hemostatic curettage

### **Bleeding**

The patient must be informed of the occurrence of prolonged vaginal bleeding (about 9 days after MIFEGYNE® intake) which may be heavy.

Bleeding occurs in almost all cases and is not in anyway a proof of complete expulsion.

The patient should be informed not to travel far away from the prescribing centre as long as complete expulsion has not been recorded. She will receive precise instructions as to whom she should contact 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 take place mandatorily within a period of 10 to 14 days after administration of MIFEGYNE® to verify by the appropriate means (clinical examination, Beta-hCG measurement, ultrasound scan, etc.) that expulsion has been completed and that vaginal bleeding has stopped (apart from light bleeding the disappearance of which should be checked within a few days).

Persistence of vaginal bleeding at this point could indicate incomplete abortion, or an unnoticed extra-uterine pregnancy, and an appropriate treatment should be considered.

Since heavy bleeding requiring hemostatic curettage occurs in up to 1.4% of the cases during the medical method of pregnancy termination, special care should be given to patients with hemorrhagic disorders with hypocoagulability, or with anemia.

The decision to use the medical or the surgical method should be decided with specialised consultants according to the type of hemostatic disorder and the level of anemia.

### **Precautions for use**

The use of MIFEGYNE® requires blood group and rhesus determination and hence the prevention of rhesus allo-immunisation as well as other general measures taken usually during any pregnancy termination.

In the event of inhaled corticosteroid therapy, particularly in patients with asthma, it is recommended to adjust the treatment by doubling the dose during the 48 hours preceding mifepristone's administration and for about one week duration.

In patients with Insulin-dependent Diabetes, the occurrence of gastro-intestinal disorders induced by the pregnancy itself or by the treatment, would require an adjustment of insulin therapy.

During clinical trials, pregnancies occurred between fetal expulsion and the resumption of menses: in order to prevent the occurrence of another unwanted pregnancy, it is therefore recommended that a contraceptive method is prescribed as early as possible.

Caution is advised in patients with risk factors for cardiovascular disease (see Contra-indications).

Mifepristone should be given with care to patients with asthma or chronic obstructive airways diseases.

Patients with prosthetic heart valves or those with a history of infective endocarditis should be given chemoprophylaxis when undergoing pregnancy termination.

As a precaution and in the absence of specific studies, mifepristone should not be used in patients with:

- Renal failure
- Liver failure
- Malnutrition

In any case of a pregnancy occurring on an intra-uterine device, this device must be removed before administration of MIFEGYNE®.

In any case, the risk of cardiovascular events must be taken into consideration when prostaglandins are used in association with mifepristone.

### **Method of prostaglandins administration**

During intake and for three hours following the intake, the patients should be monitored in the treatment centre, which must be fitted with the appropriate cardiovascular monitoring and resuscitation equipment.

The precautions related to the prostaglandins used should be followed where relevant.

### **Interaction with other drugs and other types of interactions**

#### **Associations to be avoided**

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including aspirin. A decrease of the efficacy of the method can theoretically occur due to the antiprostaglandin properties of NSAIDs. Use preferably non-NSAIDs analgesics.

#### **Pregnancy and lactation**

Patients must be informed that in the event of failure of the methods, the pregnancy is liable to continue to develop. The fetus may then be exposed to a risk of malformation.

In studies performed in animals, fetal anomalies have been observed in rabbits (skull lesions), but not in rats and mice. No teratogenicity was observed after in vitro exposure of monkey embryos to mifepristone. When the pregnancy continued after mifepristone alone or with prostaglandins, uncommon cases of malformations have been reported in the fetus or the infant. Malformations have also been reported after the use of prostaglandins alone.

The exact role of mifepristone, prostaglandin analogue, or coincidental event cannot be established.

It is essential that termination of pregnancy by another method be undertaken at a follow-up visit, in the event of such failure.

Mifepristone is a lipophilic compound and may theoretically be excreted in the mother's breast milk. However, no pharmacokinetic data is available in those conditions. It is recommended that breast feeding is interrupted for 3 or 4 days after mifepristone is administered.

#### **Undesirable effects**

Very common	> 1/10	
Common	> 1/100	and < 1/10
Uncommon	> 1/1000	and < 1/100
Rare	> 1/10,000	and < 1/1000
Very rare	< 1/10,000	

#### **Urogenital**

##### **Bleeding**

Bleeding occurs in almost all women and increases with the age of pregnancy at the time of termination.

Heavy bleeding occurs in about 5% of the cases and may require hemostatic curettage in up to 1.4 of the cases.



Very common uterine contractions or cramping (10 to 45%) in the hours following prostaglandin intake.

Uterine rupture has been uncommonly reported after prostaglandin intake for induction of **second trimester** termination of pregnancy or labour induction for fetal death in utero during the third trimester.

The reports occurred particularly in multiparous women or in women with a cesarean section.

Uterine and urinary tract infections have occurred in a small number of patients.

#### **Gastrointestinal**

Nausea, vomiting, diarrhea are very common after prostaglandin intake.

#### **Cardiovascular**

Uncommon hypotension (0.25%)

#### **Hypersensitivity and skin**

Uncommon skin rashes (0.2%). Single cases of urticaria, of erythroderma, erythema nodosum, epidermal necrolysis have also been reported.

#### **Other systems**

Rare cases of headaches, malaise, common vagal symptoms (hot flushes, dizziness, chills), and uncommon fever have been reported.

#### **Overdose**

Dose-ranging studies have shown that administration of single doses of mifepristone up to 2 g caused no unwanted reaction.

In the event of accidental massive ingestion, signs of adrenal failure might occur. Any suggestion of acute intoxication, therefore, requires treatment in a specific environment, and if relevant, with dexamethasone administration.

### **PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **Pharmacodynamic properties**

OTHER SEX HORMONE AND MODULATOR OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION/ANTI-PROGESTOGEN (GO3 X 801: Urogenital System and Sex Hormones).

Mifepristone is a synthetic steroid with an antiprogesterone action as a result of competition with progesterone at the progesterone receptors.

At doses ranging from 3 to 10 mg/kg orally, it inhibits the action of endogenous or exogenous progesterone in different animal species (rat, mouse, rabbit and monkey). This action is manifested in the form of pregnancy termination in rodents.

In women at doses greater than or equal to 1 mg/kg, mifepristone antagonises the endometrial and myometrial effects of progesterone. During pregnancy it sensitises the myometrium to the contraction-inducing action of prostaglandins.

During the first trimester, it allows the dilatation and opening of the cervix uteri.

In the event of a voluntary termination of pregnancy, the combination of a prostaglandin analogue used in a sequential regimen after mifepristone leads to an increase in the success rate and accelerates the expulsion of the conceptus.

During the termination of pregnancy for medical reasons, mifepristone administered at a 600 mg dose, 36 to 48 hours prior to the first administration of prostaglandins, reduces the induction-abortion interval, and also decreases the prostaglandin doses requirements.

Mifepristone binds to the glucocorticoid receptor. It doesn't bind to mineralocorticoid receptors; therefore, the risk of acute adrenal failure during mifepristone intake is negligible. In animals at doses of 10 to 25 mg/kg it inhibits the action of dexamethasone. In man the antiglucocorticoid action is manifested at a dose equal to or greater than 4.5 mg/kg by a compensatory elevation of ACTH and cortisol.

Mifepristone has a weak anti-androgenic action which only appears in animals during prolonged administration of very high doses.

#### **Pharmacokinetic properties**

After oral administration of a single dose of 600 mg the peak concentration of 1.98 mg/l is reached after 1.30 hours (means of 10 subjects). The absolute bioavailability is 69%.

In plasma mifepristone is 98% bound to plasma proteins: albumin and principally alpha-1-acid glycoprotein, to which binding is saturable.

After a distribution phase, elimination is at first slow, the concentration decreasing by a half between about 12 and 72 hours, and then more rapid, giving an elimination half-life of 18 hours.

Two primary metabolic pathways have been demonstrated: N-Demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain.

After administration of the same labelled dose, 10% of the total radioactivity is eliminated in the urine and 90% in the feces.

#### **Preclinical safety data**

Studies on the reproductive system have shown that mifepristone administration induced rare fetal anomalies in one species (rabbits) (see section Pregnancy and lactation). No deleterious effects occurred in rats, mice and monkeys.

### **PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

#### **List of excipients**

Anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose, magnesium stearate.

#### **Incompatibilities**

None known

#### **Shelf-life**

3 years

Manufacturer: Exelgyn, Paris, France

Importer: A. Lapidot Pharmaceuticals Ltd.  
8 Hashita Street, Industrial Park, Caesarea 38900  
Tel: 06-6309630

## **Appendix 14**

### **Product Labeling for Russia (Not Translated into English)**

- **Label=only one text covers physician and patient's information (Pages 248-251)**

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

**ОДОБРЕНО**  
Фармакологическим Государственным комитетом  
Министерства здравоохранения России  
30 декабря 1999 г. Протокол №11-б

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**

**МИФЕГИН® , ТАБЛЕТКИ**

**(МИФЕПРИСТОН)**

**Пожалуйста, внимательно прочитайте эту Инструкцию перед началом лечения! Процедура лечения должна быть полностью разъяснена и абсолютно понята больным.**

**Регистрационный номер: П-8-242 №011033**

### **СОСТАВ**

Мифегин®, таблетки 200 мг для внутреннего употребления содержат:

Действующее вещество-мифепрестон – 200 мг.

Вспомогательные вещества: безводный коллоидный кремний, кукурузный крахмал, повидон, микрокристаллическая целлюлоза и магния стеарат.

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакотерапевтическая группа:**

Антипрогестероновый препарат.

**Фармакодинамика:**

Эффект мифепристона обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов.

## **Фармакокинетика:**

После использования в единичной дозе 600 мг пик концентрации 1,98 мг/л достигается через 1,30 часа (при 10 определениях). Абсолютная биодоступность составляет 69%.

В плазме мифепростон на 98% связывается с белками: альбумином и  $\alpha$ -1 кислотным гликопротеином до насыщенного связывания.

После фазы распределения выведение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12-72 часами, затем более быстро. Период полувыведения составляет 18 часов.

## **ПОКАЗАНИЯ**

1. Медикаментозное прерывание маточной беременности ранних сроков (до 42 дней аменореи).
2. Медикаментозное прерывание маточной беременности сроком до 9 недель (аменорея до 63 дней) в сочетании с синтетическими аналогами простагландинов.
3. Консервативное расширение шейки матки перед хирургическим прерыванием беременности до 12 недель.
4. С целью потенцирования простагландинов при прерывании беременности от 13 – 20 недель по медицинским и социальным показаниям.

## **ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ**

- 600 мг мифепристора (3 таблетки по 200 мг) на один прием в присутствии врача за 36-48 часов перед запланированным приемом простагландинов для прерывания беременности или запланированной операцией. Пациентка должна находиться под наблюдением медицинского персонала по крайней мере в течение 2 часов после применения.
- Для медикаментозного прерывания беременности на сроке менее 63 дней, если аборт не был ещё завершен, через 36-48 часов необходимо назначить синтетические аналоги простагландинов (например, мизопростол) в дозе 1 мг *per vaginum* в условиях стационара. Пациентка должна наблюдаться в стационаре в течение 4-6 часов после применения простагландина.
- Для медикаментозного прерывания беременности на сроке 13-20 недель через 36-48 часов следует назначить синтетический аналог простагландинов (например, мизопростол) в дозе 1 мг *per vaginum* с интервалом в 3 часа для завершения аборта. После применения мифепристора необходимо наблюдение врача.

Препарат должен быть применен в учреждении, которое имеет высококвалифицированные, подготовленные врачебные кадры и необходимое оборудование.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Подозрение на внематочную беременность. Хроническая надпочечниковая недостаточность. Длительная кортикостероидная терапия. Наличие в анамнезе аллергии к мифепристону. Геморрагические нарушения и лечение антикоагулянтами. Воспалительные заболевания влагалища. Беременность, возникшая на фоне применения внутриматочной контрацепции или после отмены гормональной контрацепции. Нельзя применять курящим женщинам старше 35 лет.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту, т. к. они могут повлиять на эффективность лечения.

При приёме мифепристона особую осторожность следует соблюдать пациенткам следующих высоких групп риска: больным с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, пациенткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или предрасположенностью к ним. Не рекомендуется использовать препарат у пациенток с почечной и печеночной недостаточностью.

## **ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ**

**А. Связанные с процедурой лечения:** 1. Кровотечение. Кровянистые выделения из половых путей. 2. Боль. Нередко наблюдаются боли внизу живота. 3. Другие осложнения. Воспалительные процессы матки и придатков.

**Б. Связанные с приемом лекарственных средств:** 1. Мифепристон. У небольшого количества пациентов наблюдались: чувство дискомфорта, слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, гипертермия. 2. Простагландины. Встречались сообщения о диарее, тошноте, рвоте, вагусных симптомах («приливы», головокружение, лихорадка и головные боли) и гипертермии у некоторых пациенток.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Пациентки должны быть проинформированы, что в случае неудачи метода прерывания беременности ее следует прервать иным способом, т. к. возможно влияние препарата на плод.

**Лактация.** Грудное вскармливание следует прекратить на 14 дней после приема мифепристона. Применение мифепристона требует соблюдения всей подготовки, связанной с абортом. Должны быть предприняты меры предосторожности при приеме синтетических простагландинов.

### **Передозировка.**

Независимые исследования показали, что прием мифепристона в дозах до 2 г не вызывает нежелательных реакций. В случаях передозировки препарата может наблюдаться острая надпочечниковая недостаточность.

Препарат может поставляться только в медицинские акушерско-гинекологические учреждения, относящиеся к государственной системе здравоохранения, и учреждения муниципальной или частной собственности, имеющие лицензию на этот род деятельности.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Картонная коробка, содержащая блистер из 3-х таблеток по 200 мг, с инструкцией по применению внутри.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Препарат хранят в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

"EXELGYN Laboratoires", 6 Rue Christophe Colomb – 75008 Paris-France.  
Дистрибьютор для России: ООО «Пан Ам Фармасьютиклз».  
Тел.: 124-8410, 778-8936, 120-2401, 129-0890.

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

7/20

Re: the RU-486  
case. This seems to  
represent the government  
case after the appeals  
court decision. Some  
interesting points here.

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

Legislation: RU486 - On January 24, Rep. Dornan (R-CA) introduced H.R. 619, bill to provide that no Federal financial assistance in any form be provided to investigate the antiprogesterone steroid (known as RU486) for approval under the Food, Drug, and Cosmetic Act. We have not yet obtained the text of this bill and do not know whether it would also prevent the use of FDA resources for the review of applications for this drug. The legislation has been referred to the Energy and Commerce Committee.



The Danco Group

noted  
1/27/01  
/S/

[ ]

January 21, 2000

ORIGINAL

ORIG AMENDMENT

BM



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Division of Reproductive and  
Urologic Drug Products (HFD-580)  
Attention: Document Control Room 17B-20  
Office of Drug Evaluation II  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

Re: **NDA 20-687, Mifepristone 200mg Oral Tablets**  
• Amendment 039 - Mifeprex® - Distribution Plan

Dear \_\_\_\_\_

As previously agreed, we are submitting Danco Laboratories, Inc.'s Distribution Plan for Mifeprex®. This is a comprehensive distribution plan that emphasizes control of mifepristone at all points in the supply chain, from manufacturers through to individual patients. This plan has been prepared in light of the unique situation surrounding abortion provision in the United States and not out of any medical safety concerns. However, in preparation of this plan, we have taken into account advice from the FDA that it is considering approving the NDA under "Subpart H—Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses, Sec. 314.520--Approval with restrictions to assure safe use."

Our position is that we are willing to agree with the FDA on appropriate distribution controls for mifepristone but that the application of Sec. 314.520 under Subpart H seems unnecessary, in light of our voluntary acceptance of some appropriate distribution controls.

Specifically, Sec. 314.520(a) states that the FDA can apply post-marketing restrictions if it "concludes that a drug product shown to be effective can be safely used *only* if distribution or use is restricted" (emphasis added). Regardless of the distribution system for mifepristone, the medical safety of this drug is well documented in our IND application and in the label and, thus, we believe that Sec. 314.520 does not apply.

This document constitutes trade secret and confidential commercial information exempt from public disclosure under 21 C.F.R. 20.61. Should FDA tentatively determine that any portion of this document is disclosable in response to a request under the Freedom of Information Act, Danco Laboratories, Inc. requests immediate notification and an opportunity for consultation in accordance with 21 C.F.R. 20.45. Contact telephone number is \_\_\_\_\_

MIF 009281

On the contrary, scientific evidence demonstrates that mifepristone is an exceptionally safe drug. Mifepristone when taken by a woman whose pregnancy is  $\leq 49$  days LMP is associated with several relatively minor and predictable side effects. More serious adverse events are quite rare and are related to the entire treatment (not mifepristone *per se*), almost always following the use of the prostaglandin. There has never been a death related to the use of mifepristone in combination with misoprostol for medical termination of pregnancy. These details have been discussed and reported in our label and various submissions to the FDA.

In addition to concerns about patient safety, the possibility of teratogenic effects has previously triggered the application of section 314.520, as in the case of Thalomid (Thalidomide). These concerns relate to the inadvertent use of a known teratogen at the early stages of a pregnancy that was not scheduled for termination. In contrast, all women who will receive mifepristone will be known to be in early pregnancy and have elected to terminate that pregnancy. Of course, in the case of a successful application of mifepristone, concerns about teratogenicity are rendered moot as the woman will no longer be pregnant. Similarly, in the case of a failed medical abortion, women should have a surgical intervention to terminate the pregnancy and are counseled to do so before taking mifepristone and misoprostol. To date, there is no compelling evidence to suggest that either mifepristone or misoprostol produces teratogenic effects.

Based on the above reasons, we firmly believe that the NDA for mifepristone should not be approved under Sec. 314.520. In addition, applying Sec. 314.520 might draw increased and unwarranted attention to the product, the FDA, and to Danco and its manufacturers, in particular evoking queries about the product's safety. Nonetheless, given the contentious political climate surrounding *all* abortion provision in the United States, we feel that the distribution of mifepristone should be carefully monitored and controlled. Therefore, we have developed and are implementing a controlled distribution strategy and are submitting the details of this strategy in the enclosed Distribution Plan for your review and comment.

Sincerely,

[Signature]

President and Chief Executive Officer

/dns

Enclosure

REVIEWS COMPLETED	
CSO ACTION	
<input type="checkbox"/> LETTER	<input type="checkbox"/> MARK
CSO INITIALS	DATE

cc:

Sandra P. Arnold – Population Council  
Frederick H. Schmidt – Population Council  
Patricia C. Vaughan, Esq. – Population Council

[Signature]



**Sandra P. Arnold**  
Vice President  
Corporate Affairs

ORIGINAL

September 26, 2000



Office of Drug Evaluation III  
Division of Reproductive and  
Urologic Drug Products (HFD-580)  
Attention: Document Control Room 17B-20  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

NEW CORRESP

AIC

Re: NDA 20-687, Mifepristone 200 mg. Oral Tablets;  
Amendment 067; Post-approval Commitments; Debarment Certification

Dear \_\_\_\_\_

We agree to submit the protocols for the Phase IV studies within 6 months of approval of this NDA. I am attaching an updated debarment certification statement.

Sincerely,

*Sandra P. Arnold /s/*

Sandra P. Arnold

REVIEWS COMPLETED
CSO ACTION:
<input type="checkbox"/> LETTER <input checked="" type="checkbox"/> N.A.I. <input type="checkbox"/> MEMO
CSO INITIALS <i>/S/</i> DATE <i>9/28/00</i>

D/F

NDA 20-687

FEB 18 2000

Population Council  
Attention: Sandra P. Arnold  
1230 York Avenue  
New York, NY 10021

Dear Ms. Arnold:

Please refer to your new drug application (NDA) dated March 14, 1996, received March 18, 1996, submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for mifepristone 200 mg tablets.

We acknowledge receipt of your submissions dated September 18 and 26, 1996; January 30, March 6 and 31, July 28, August 5, September 3 and 24, November 26, 1997; January 30, February 19, April 27, June 25, October 26, December 7 and 8, 1998; February 8, 22, March 31, April 28, May 10, 20, June 3 (2), 15, 25, 30, July 14, 22, August 3, 13, 18, 30, September 3, 8, 13, 30, October 5, 26, 28, November 16, 29 (2), December 6, 7, 23, 1999; January 21, 28 (2), and February 16, 2000. Your submission of August 18, 1999 constituted a complete response to our September 18, 1996 action letter.

We have completed the review of this application, as amended, and it is approvable. Before this application may be approved, however, it will be necessary for you to address the following:

**Chemistry**

Drug Substance

[

]

NDA 20-687  
Mifepristone  
Population Council  
Page 2

┌

Drug Product

┌

┐

┐

MIF 009285

244

WITHHOLD 1 PAGE

NDA 20-687  
Mifepristone  
Population Council  
Page 4

**Labeling**

Address the recommendations in the enclosed draft labeling for the Physician Insert and Patient Package Insert.

It will be necessary for you to submit revised draft labeling for the drug. We recommend that the

labeling be identical in content to the enclosed draft labeling (text for the Physician Package Insert and Patient Package ~~Insert~~).

If additional information relating to the safety or effectiveness of this drug becomes available, revision of the labeling may be required.

#### **Phase 4 Commitments**

We remind you of your commitments dated September 16, 1996, to perform the following Phase 4 studies:

1. To monitor the adequacy of the distribution and credentialing system,
2. To follow-up on the outcome of a representative sample of mifepristone-treated women who have surgical abortion because of the method failure,
3. To assess the long-term effects of multiple use of the regimen,
4. To ascertain the frequency with which women follow the complete treatment regimen and the outcome of those who do not,
5. To study the safety and efficacy of the regimen in women (1) under 18 years of age, (2) over age 35, and (3) who smoke,
6. To ascertain the effect of the regimen on children born after treatment failure.

#### **Distribution Plan**

We have completed our review of this application, including the restrictions on the distribution and use of this product proposed in your January 21, 2000 submission, entitled "Distribution Plan". We have concluded that adequate information has not been presented to demonstrate that the drug, when marketed in accordance with the terms of distribution proposed, is safe and effective for use as recommended. The restrictions on distribution will need to be amended.

We have thus considered this application under the restricted distribution regulations contained in 21 CFR 314.500 (Subpart H) and have concluded that restrictions as per CFR 314.520 on the distribution and use of mifepristone are needed to assure safe use of this product.



**Promotional Activities**

Please note that promotional activities for this NDA are subject to 21 CFR 314.550. As such, please submit three copies of the introductory promotional materials that you propose to use for this product. All proposed materials should be submitted in draft or mock-up form, not final print. Please send one copy to the \_\_\_\_\_ and two copies of both the promotional materials and the package insert directly to:

Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications, HFD-40  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, Maryland 20857

Under 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b), we request that you update your NDA by submitting all safety information you have regarding your new drug. Please provide updated information as

listed below. The update should cover all studies and uses of the drug including: (1) those involving indications not being sought in the present submission, (2) other dosage forms, and (3) other dose levels, etc.

1. Retabulation of all safety data including results of trials that were still ongoing at the time of NDA submission. The tabulation can take the same form as in your initial submission. Tables comparing adverse reactions at the time the NDA was submitted versus now will certainly facilitate review.
2. Retabulation of drop-outs with new drop-outs identified. Discuss, if appropriate.
3. Details of any significant changes or findings.
4. Summary of worldwide experience on the safety of this drug.
5. Case report forms for each patient who died during a clinical study or who did not complete a study because of an adverse event.
6. English translations of any approved foreign labeling not previously submitted.
7. Information suggesting a substantial difference in the rate of occurrence of common, but less serious, adverse events.

Within 10 days after the date of this letter, you are required to amend the application, notify us of your intent to file an amendment, or follow one of your other options under 21 CFR 314.110. In the absence of any such action FDA may proceed to withdraw the application. Any amendment should respond to all the deficiencies listed. We will not process a partial reply as a major amendment nor will the review clock be reactivated until all deficiencies have been addressed.

NDA 20-687  
Mifepristone  
Population Council  
Page 7

The drug product may not be legally marketed until you have been notified in writing that the application is approved.

If you have any questions, call

\_\_\_\_\_

Sincerely,

[ ]

Center for Drug Evaluation and Research

Enclosure

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

vidal 95

MIFÉ

★ MIFÉGYNE (RU 486)

mifépristone

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg (jaune clair) :

Boîte de 3, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p. comp.	p. boîte
Mifépristone (DCI)	200 mg	0,6 g

Excipient : silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, polyvidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

INDICATIONS

- Alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine (interruption volontaire de grossesse),
  - en association à un analogue des prostaglandines administré 36 à 48 heures après la prise de Mifégyne (cf. Posologie et Mode d'administration),
  - au plus tard au 49<sup>e</sup> jour d'aménorrhée.
- NB : l'administration de Mifégyne suivie 36 à 48 heures plus tard par celle de :

- misoprostol 400 µg per os, ou de :
  - géméprost 1 mg, ovulé,
- montre un taux de succès d'environ 95 % pour des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum.
- Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques.

L'administration de Mifégyne permet de diminuer de manière significative les doses de prostaglandines nécessaires à l'expulsion.

- induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale in utero).

Mifégyne 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-indications aux prostaglandines.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

- Interruption volontaire de grossesse (IVG) : Mifégyne 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. 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 métorragies très abondantes.

Une consultation de contrôle doit toujours avoir lieu impérativement dans un délai de 8 à 12 jours après la prise de Mifégyne afin de vérifier par des moyens appropriés (examen clinique, dosage des bêta-HCG, échographie, ...) que l'expulsion a été complète et que les métorragies ont disparu (en dehors d'un saignement minime dont on vérifiera la disparition après quelques jours).

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

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 une méthode contraceptive précocement.

Le schéma de l'administration qui sera effectuée par un médecin ou en sa présence est le suivant :

- 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.

- IVG : Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques :

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

- 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.

CONTRE-INDICATIONS

Dans tous les cas :

- Insuffisance surrénale.
- Corticothérapie au long cours.
- Allergie connue à la mifépristone.
- Troubles de l'hémostase, anémie.

Dans l'interruption volontaire de grossesse :

- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie.
- Grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.
- Allergie connue aux prostaglandines.

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

ors de l'utilisation antérieure avec un autre analogue le prostaglandine (sulprostone par voie IM), de rares accidents cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde, fibrillation ventriculaire) à type de spasme coronarien ont été rapportés suivant l'injection de la prostaglandine chez des femmes de plus de 30 ans fumant plus de 10 cigarettes par jour. Aucun accident de ce type n'a été observé lors de l'utilisation de jéméprost ou de misoprostol, mais l'expérience de association avec ces 2 prostaglandines est plus limitée (environ 10 000 cas avec le jéméprost, 1000 cas avec le misoprostol).

Dans l'attente d'une expérience plus large et par mesure de précaution, il est donc recommandé de ne pas recourir à cette méthode chez les femmes de plus de 35 ans ou chez celles qui fument régulièrement ou ayant arrêté de fumer depuis moins de 2 ans.

Cette méthode doit être contre-indiquée :

- chez les fumeuses de plus de 35 ans,
- chez les femmes ayant des affections et antécédents cardiovasculaires (angine de poitrine, syndrome ou maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère).

En outre, il est recommandé impérativement aux patientes de s'abstenir de tabac les jours précédant l'administration de prostaglandine, ainsi que le jour même. Enfin, le prescripteur doit se conformer aux conditions d'administration de l'analogue de prostaglandine.

**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 Mifégyne est également déconseillée dans les cas suivants :

- diabète insulino-dépendant,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- malnutrition.

#### ☐ MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

**Mises en garde :**

**Interruption volontaire de grossesse :**

- Déroulement de la méthode :  
La première consultation doit avoir lieu avant le 42<sup>e</sup> jour d'aménorrhée, compte tenu du délai légal de réflexion de 7 jours pour la femme. Au cours de cette consultation, un document d'information lui sera remis.

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

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 de l'article L 176 du code de la Santé publique.

La signature d'une lettre de consentement par la patiente attestera qu'elle a été totalement informée de la méthode et de ses risques.

- Risques liés à la méthode :

- Echecs :  
La survenue d'échecs est de l'ordre de 3,5 à 5 % avec l'utilisation séquentielle de Mifégyne-analogue de prostaglandine dont :
  - 0,8 % de grossesses évolutives,
  - 2,2 % de grossesses arrêtées mais incomplètement expulsées,
  - 0,3 % de gestes endo-utérins à visée hémostatique.

- Métorragies :

La patiente devra être informée de la survenue de métorragies prolongées (environ 12 jours après prise de Mifégyne) parfois abondantes. Elles surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète. La visite de contrôle 8 à 12 jours après administration est absolument nécessaire pour vérifier la réalité de l'expulsion.

La persistance de métorragies 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.

- Malformations :

La patiente devra être informée qu'en cas d'échec de la méthode, la grossesse est susceptible de continuer à se développer. Le fœtus est alors exposé à un risque de malformation ainsi que le suggèrent les études réalisées avec la mifépristone chez la lapine. De même, en raison de l'effet possible de certains analogues synthétiques des prostaglandines sur le fœtus, il est impératif de proposer, en cas d'échec, une interruption de la grossesse par une autre méthode lors de la visite de contrôle.

#### Interruption thérapeutique de grossesse :

Les interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur (articles L 162-2 et L 162-12 du code de la Santé publique).

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 utero).

L'utilisation des prostaglandines peut comporter certains risques, cependant Mifégyne 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.

**Précautions d'emploi :**

**Dans toutes les utilisations :**  
En cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée.

L'emploi de Mifégyne exige la prévention de l'immunisation Rhésus et, d'une façon générale, les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse.

**Interruption volontaire de grossesse :**

- En cas de grossesse sur DIU, celui-ci sera retiré avant la prise de Mifégyne.

- Conditions d'administration de l'analogue de prostaglandine :

Pendant et dans les heures qui suivent l'administration de l'analogue de la prostaglandine, les patientes doivent être en position allongée et sous surveillance médicale. Des mesures de la pression artérielle seront répétées toutes les demi-heures pendant les heures qui suivent l'administration de l'analogue de prostaglandine dans le centre prescripteur, qui doit disposer des moyens de surveillance et de réanimation cardio-respiratoire appropriés.

**Dans le cadre de la séquence Mifégyne-prostaglandine (IVG, ITG) :** on respectera les précautions d'emploi des prostaglandines.

#### ☐ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Associations déconseillées :**

- En cas de traitement par inducteurs enzymatiques, il est déconseillé de prescrire Mifégyne : par accélération du métabolisme, on pourrait observer une diminution de son efficacité.
- Ne pas utiliser simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer l'efficacité de la méthode.

#### ☐ EFFETS INDÉSIRABLES

Des métorragies abondantes s'observent, parfois précocement, dans environ 5 % des cas après la prise de Mifégyne.

Des douleurs abdominales ou pévéniques, des sensations de malaise, des lipothymies, des nausées ou des vomissements sont parfois observés sans qu'il soit possible de préciser s'ils sont dus à la grossesse, à son interruption, ou à la prise de Mifégyne. Ces douleurs sont habituellement minimes ou modérées. Des rashs cutanés et des céphalées ont été notés dans moins de 5 % des cas.

Dans les heures suivant l'administration des prostaglandines, des douleurs hypogastriques sont fréquemment ressenties, pouvant justifier la prescription d'un antalgique.

Les prostaglandines peuvent par elles-mêmes être responsables de diarrhées, de nausées, de vomissements, de manifestations vagues (bouffées de chaleur, vertiges, frissons et céphalées ont été rapportés) et d'hyperthermie dans quelques cas.

#### ☐ 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.

#### ☐ PHARMACODYNAMIE

Antigestationnel, antiprogéstérone.  
La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogéstative par compétition avec la progéstérone au niveau de ses récepteurs.

A des doses allant de 3 à 10 mg/kg per os, elle inhibe l'action de la progéstérone 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 progéstérone. Au cours de la grossesse, elle sensibilise le myomètre à la stimulation des contractions par les prostaglandines et elle est responsable d'une dilatation et d'un ramollissement cervical.

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 Mifégyne, 36 à 48 heures avant la première administration de pros-

not  
translated

not  
translated

taglandines, 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, Mifégyne seule permet dans environ 60 % des cas d'obtenir l'expulsion fœtale dans les 72 heures après la première prise, et dans ces 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. 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.

#### PHARMACOCINÉTIQUE

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 fixée à 98 % sur les 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 sont éliminés par les urines, 90 % par les fèces.

#### LISTE I

Conditions de délivrance :  
Sa délivrance est réservée aux établissements d'hospitalisation publics ou privés satisfaisant aux dispositions de l'article L 176 du code de la Santé publique, propriétaires d'une pharmacie en application de l'article L 577 du même code. Sa délivrance est, en outre, soumise à des dispositions particulières, précisées par arrêté.  
AMM 556 473.0 (1988).  
Agrégé Collect. - AP de Paris.

Laboratoires ROUSSEL  
97, rue de Vaugirard - 75279 PARIS Cedex 06  
Tél : (1) 45-55-91-65  
Information médicale et pharmaceutique :  
Tél : (1) 40-62-43-18  
Pharmacovigilance : Tél : (1) 40-62-48-65

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

# Mifegyne ▼

(Mifepristone)

## Special note:

The treatment procedures detailed below, must be fully explained to and completely understood by the patient. A patient information leaflet for each of the indications listed below, is available in the tablet carton. Prior to administration of Mifegyne the appropriate leaflet should be given to the patient to read.

## Presentation

Mifegyne tablets contain 200mg of mifepristone. The tablets are light yellow, cylindrical, bi-convex, 11mm in diameter with an identification code 167B engraved on one face.

## Indication

1. 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.
2. Softening and dilatation of the cervix uteri prior to mechanical cervical dilatation for pregnancy termination.
3. For use in combination with gemeprost for termination of pregnancy of between 13 and 20 weeks gestation.

Mifepristone must not be administered if there is doubt as to the existence and age of the pregnancy. The prescribing doctor should in this case perform an ultrasound scan and/or measure hCG before administration.

## Dosage and administration

1. **Therapeutic termination of pregnancy of up to 63 days gestation.**

600mg of mifepristone (3x200mg tablets) is taken by mouth in a single dose, in the presence of the doctor. The dosage is independent of body weight.

The patient 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 use of 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.

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 has 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.

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. It should be noted that in pregnancies of 8 to 9 weeks gestation, blood loss may be heavier than that seen at earlier gestations.

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. 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.

Persistence of moderate vaginal bleeding at this point or later could signify incomplete abortion and appropriate investigation/treatment should be considered.

Mifepristone may only be administered for pregnancy termination in accordance with the Abortion Act 1967 as amended by the Human Fertilisation and Embryology Act 1990.

The administration of mifepristone must be supervised by a registered medical practitioner; follow-up of patients after administration of mifepristone may be carried out by registered medical practitioners only. Both administration of mifepristone and follow-up must take place in an NHS hospital or place approved by the Secretary of State under Section 1(3) of the Abortion Act 1967 and which has received DOH approval to undertake medical terminations with mifepristone.

## **2. Softening and dilatation of the cervix.**

600mg mifepristone (3x200mg tablets) is taken by mouth 36-48 hours prior to the planned operative procedure. Softening and dilatation has been shown to be detectable from 24 hours after administration of mifepristone and increases to a maximum at approximately 36-48 hours after administration. Administration more than 48 hours before surgery increases the risk of bleeding and abortion prior to surgery, particularly with pregnancies of earlier gestations (less than nine weeks).

Mifepristone may only be administered for pregnancy termination in accordance with the Abortion Act 1967 as amended by the Human Fertilisation and Embryology Act 1990.

The administration of mifepristone must be supervised by a registered medical practitioner; any treatment necessary to effect complete termination of the pregnancy may be carried out by registered medical practitioners only. Administration of mifepristone and any treatment necessary to effect complete termination of the pregnancy must take place in an NHS hospital or place approved by the Secretary of State under Section 1(3) of the Abortion Act 1967.

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

600mg mifepristone (3x200mg tablets) is taken by mouth 36-48 hours prior to scheduled prostaglandin termination of pregnancy. The patient should remain in the treatment centre for 2 hours following administration of the mifepristone to ensure that she does not vomit. In the absence of any effect at this time the patient may leave the treatment centre.

The patient must return to the treatment centre 36-48 hours later, the recommended procedure for therapeutic termination of pregnancy with gemeprost **must** then be followed. Gemeprost 1mg p.v. should be given at 3 hourly intervals, up to a maximum of 5 pessaries. If abortion does not occur, a further course of pessaries may be instituted 24 hours after commencement of treatment. If abortion does not occur after a total of 10 pessaries, an alternative procedure to effect uterine emptying should be employed. It is not necessary to perform a dilation and curettage procedure if it is clear that a complete abortion has occurred. (NB pre-treatment with mifepristone has been shown to reduce the total dose of gemeprost required to cause expulsion of the fetus and to reduce the interval between initiation of prostaglandin treatment and abortion).

A follow-up visit is recommended at an appropriate interval after delivery of the fetus to verify that vaginal bleeding has stopped or has substantially reduced. Persistence of vaginal bleeding could signify incomplete abortion and appropriate investigation/treatment should be considered.

Mifepristone may only be administered for pregnancy termination in accordance with the Abortion Act 1967 as amended by the Human Fertilisation and Embryology Act 1990.

The administration of mifepristone must be supervised by a registered medical practitioner; any treatment necessary to effect complete termination of the pregnancy may be carried out by registered medical practitioners only. The administration of mifepristone and any treatment necessary to effect complete termination of pregnancy must take place in an NHS hospital or place approved by the Secretary of



State under Section 1(3) of the Abortion Act 1967 and which has received DOH approval to undertake medical terminations with mifepristone.

The administration of the treatment for the above indications 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.

Pregnancy may occur between fetal expulsion and the resumption of menses: it is, therefore, recommended that contraceptive advice be given prior to discharge from hospital after prostaglandin administration and/or surgery.

If appropriate, contraception can be initiated, according to normal clinical practice, within the period of 3 to 9 days after taking the mifepristone tablets.

### **Contra-Indications, Warnings, etc**

#### *Contra-Indications:*

- Suspected ectopic pregnancy
- Chronic adrenal failure
- Long-term corticosteroid therapy
- Known allergy to mifepristone
- Haemorrhagic disorders and treatment with anti-coagulants.

In addition to the above contra-indications, mifepristone is contra-indicated in smokers over 35 years of age when used in association with gemeprost for therapeutic termination of pregnancy up to 63 days gestation, and between 13 and 20 weeks gestation.

### **Precautions**

As they could affect the efficacy of the treatment, NSAIDs including aspirin, should be avoided until pregnancy termination is complete. For termination of pregnancy of up to 63 days gestation, NSAIDs should not be given at least until the follow-up visit 8-12 days after mifepristone administration.

When mifepristone is used, special consideration must be given to patients in the following high risk categories:

- Asthmatics and other patients with COAD.
- Patients with cardiovascular disease or risk factors.

It is not recommended to use this treatment for patients with 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.

***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 above.**

***Side Effects:***

**A Relating to the Treatment Procedure:**

**1. Therapeutic termination of pregnancy of up to 63 days gestation:**

**i) *Bleeding***

48 hours after administration of the mifepristone 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 blood loss associated with this procedure is considered acceptable, in that it will not cause significant anaemia and is comparable to that observed during surgical termination. The duration of bleeding, following the treatment procedure, is approximately 12 days.

**ii) *Pain***

Up to 48 hours after administration of the mifepristone 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.

**iii) *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.

**2. Softening and dilatation of the cervix:**

**i) *Bleeding***

Uterine bleeding may commence between administration of mifepristone and surgery especially in pregnancies of less than 9 weeks gestation. In a very small number of cases abortion may occur prior to surgery.

ii) ***Pain***

Uterine cramps may be experienced between administration of mifepristone and surgery.

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

i) ***Bleeding***

Bleeding has rarely been observed in the interval between administration of mifepristone tablets and initiation of gemeprost. After the initiation of gemeprost, vaginal bleeding may commence within one to two hours.

ii) ***Pain***

Uterine cramps may be experienced between administration of mifepristone and initiation of gemeprost therapy.

iii) ***Other Complications***

Uterine rupture has been reported in association with prostaglandin induction of second trimester termination of pregnancy, the risk of this may be increased in patients with a caesarean section scar.

**B Drug Related:**

i) ***Mifepristone***

Malaise, faintness, headache, nausea and vomiting, and skin rashes have been reported in a minority of patients.

ii) ***Prostaglandin***

Diarrhoea, nausea, vomiting, and 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**

Patients must be informed that in the event of the failure or interruption of the method, the pregnancy is liable to continue to develop. The foetus may then be 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.

Although no data on mifepristone in human breast milk exists, it is recommended that breast feeding is interrupted for 14 days after mifepristone is administered. This time is based on the clearance of mifepristone from the circulation.

### **Special Notes**

The use of mifepristone requires the prevention of rhesus allo-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.

### **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.

### **Pharmaceutical Precautions**

No special storage conditions are necessary.

### **Legal category**

POM.

This product can only be supplied to NHS hospitals and premises approved under the Abortion Act 1967.

### **Package quantities**

Blister pack of three tablets.

### **Further Information**

After oral administration of a single 600mg dose, the peak plasma level is obtained after 1.30 hours, (mean of 10 subjects). The absolute bioavailability is 69% and the active drug is 98% bound to plasma proteins.

Following the distribution phase, elimination is slow at first with the plasma concentration decreasing by 50% between 12 and 72 hours, and then more rapidly giving an elimination half-life of 18 hours.

Mifepristone is a synthetic steroid with an anti-progestational action. The sequential use of mifepristone with a synthetic prostaglandin analogue, 36-48 hours later, has a success rate of about 95% for aborting pregnancies of up to 63 days gestation.