

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 08-Jun-1999 12:30pm
From: _____

Dept: HFD-150 WOC2 2062
Tel No: _____

TO: _____
CC: _____
CC: _____
CC: _____
CC: _____
Subject: RU-486

I just wanted to let you know that I sent a fax to the Pop Council (PC) & Exelgyn (E) on 6-3 & 6-7 that responded to E's 3-3-99 correspondence to IND _____. These faxes included a slightly modified response from HFD-150 (which I had first sent HFD-580 via e-mail on 4-8-99), as well as _____ nemo.

PC & E shared the faxes w/ the Feminist Majority Foundation (FMF), who is responsible for coordinating & distributing RU-486 for single-patient use in oncology indications. FMF just called me to get some clarification on the faxes. They said that PC & E were somewhat taken aback by the amount of information required [for the new manufacturer of the bulk DS].

I think they (PC/E) were hoping to submit minimal info. FMF asked me for guidance on how to proceed.

I told FMF that PC/E would have to make a strong case for excluding some of the info required by HFD-580. I suggested that PC as the IND sponsor, not E who sent the 3-3-99 letter, submit a letter to the IND explaining (1) what would & would not be provided by the new DS manufacturer (thru PC), (2) the situation with the supply, i.e., ensuring that drug supply for oncology patients treated under single-patient INDs is uninterrupted. I said that in this letter, PC/E may also want to provide assurances that any product made from the new DS manufacturer would only be for the oncology single-patient INDs. In any event, justification should be submitted for any exceptions from the requirements.

FMF said that Dr. _____ (of Exelgyn) will probably call me tomorrow. I told FMF that I would give her (Dr. _____) the same advice since HFD-150 could not minimize the requirements for _____ because it is under the responsibility of HFD-580.

FMF said that they would relay my advice to PC and E. Also, FMF said that PC and/or E will probably call you on this issue & that a meeting may be needed to explain the situation with the single-patient RU-486 program.

p.s. the 6-3-99 fax (HFD-150's response) has been entered into DFS & is associated w/ the 3-3-99 GC to _____. The 6-7-99 fax (HFD-580's memo) will also be entered into DFS by tomorrow p.m.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 18-May-1999 10:05am

From: _____

Dept: HFD-322 MPN1 272

Tel No: _____

Subject: FWD: _____

FYI -

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 17-May-1999 02:11pm
From: _____

Dept:
Tel No:

Subject: _____

_____ conducted a limited inspection of _____
today to determine if they have started handling the RU-486 raw material. The
answer to date is no.

Printed by _____

Electronic Mail Message

Date: 17-May-1999 02:11pm

From: _____

Dept:

Tel No:

Subject: _____

_____ conducted a limited inspection of _____ today to determine if they have started handling the RU-486 raw material. The answer to date is no.

E L E C T R O N I C M A I L M E S S A G E

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 13-May-1999 11:49am EDT

From:

Dept: HFD-580 PKLN 17B31

Tel No:

TO: EES Questions

(EESQUESTIONS)

Subject: RE: Establishment addresses

This is a new manufacturing site the drug substance for NDA 20-867 which was given an approvable because the drug substance manufacturer did not want to be inspected during the review cycle. The sponsor had to find another drug substance manufacturer. I can fax you the submission that I just received for this new site.

Thanks,

>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
> Shanghai HuaLian is not listed anywhere, it must be a new firm.
What
> are they doing in the application?
>
>
>
>

ELECTRONIC MAIL MESSAGE

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 12-May-1999 06:06pm EDT
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B31
Tel No: _____

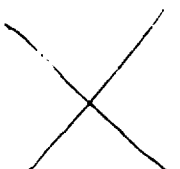
TO: EES Questions

(EESQUESTIONS)

Subject: Establishment addresses

I have two NDA's in which the establishment addresses are not in the EES system.

NDA 20-687:
Shanghai HuaLian Pharmaceutical Co., Ltd.
Minle Road, Pudong Development Area
Shanghai 201419
People's Republic of China



Thanks,

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 12-May-1999 04:59pm

From: _____

Dept: HFD-580

PKLN 17B45

Tel No: _____

TO:

CC: _____
CC: _____
CC: I _____
CC: S _____

Subject: Re: FWD: Re: Mifepristone

_____: Please speak to _____ and he will let you know what are needed for the
IN' _____ from the contract manufacturer.

Printed by
Electronic Mail Message

Date: 10-May-1999 12:54pm
From: _____

Dept: HFD-322 MPN1 272
Tel No: _____

Subject: RU-486

Good Afternoon,

I am trying to find out some information concerning RU-486. I am unable to find the application in EES because I am unaware of the NDA number. I am attempting to determine whether or not _____ has been approved as the _____ of RU-486.

Your assistance is greatly appreciated,

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 10-May-1999 03:17pm
From: _____

Dept: HFD-820 PKLN 14B45
Tel No: _____

TO: _____

CC: _____
Subject: FWD: RU-486

The application is N20687 from the Population Council. RU-486 is also
kno = wn as mifepristone.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 10-May-1999 05:22pm
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO: ~~_____~~
TO: ~~_____~~
TO: ~~_____~~

CC
CC

Subject: re: FWD: re: Mifepristone

_____ and I will discuss further and get back to you....

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 10-May-1999 03:58pm
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO: _____
TO: _____

CC: _____
CC: _____

Subject: FWD: Re: Mitepristone

Please help us figure out exactly what needs to be done for this one! I would assume that the sponsor needs to provide the same info as they would for a DMF, but to the IND. Please let _____ know how best to proceed.,

Thanks,
—

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 08-Apr-1999 05:17pm
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO: _____)

CC: _____
CC: _____
CC: _____

Subject: RU-486 Meeting on Friday (4-9-99)

_____ is available, can we have a pre-meeting before the meeting?

Thanks,

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 09-Apr-1999 03:04pm

From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45

Tel No: _____

TO: See Below

Subject: Inspection schedule for RU-486

As I discussed this afternoon, I am providing the following information for the inspection:

1. NDA 20-687
2. AE letter was issued on September 18, 1996
3. They are planning to submit an amendment in response to the AE letter in June, 1999, which will trigger the review clock of 6-month.
4. The manufacturing sites of the drug substance is in China and its name is Hualian (no information on the address yet) which manufactured 3 batches. More detailed information will be submitted in the near future.
5. They like to have this site inspected in July.

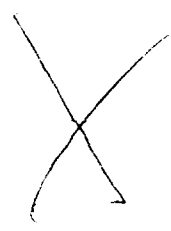
I will greatly appreciate it, if you could bring this issue during your meeting with OC this month, so that the inspection can be scheduled in July for this NDA.

Thank you for your help.

Distribution:

TO:

CC:
CC:
CC:
CC:
CC:
CC:
CC:
CC:
CC:
CC:



Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL.

Date: 09-Apr-1999 09:08am
From: _____

Dept: HFD-580 PALM 17B45
Tel No: _____

TO: _____

Subject: RU-486

_____ **There will be a pre-meeting at 9:30am at 17B43.** _____

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 25-Jan-1999 02:45pm

From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45

Tel No: _____

TO: _____

Subject: FWD: NDA 20-687 IR letter

_____ wanted a statement in the IR letter to the Pop Council regarding GR inspections. Attached is the wording _____ has put in.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 25-Jan-1999 03:40pm
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B31
Tel No: _____

Subject: NDA 20-687 IR letter

Please add this comment to the IR letter:

The sponsor is reminded that the Gedeon Richter drug substance manufacturing facilities must have an acceptable cGMP status if the drug product is to be used in any clinical studies, including compassionate use.

Thanks,

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 25-Jan-1999 04:20pm
From: _____

Dept: HRD-300 FROM 17B45
Tel No: _____

TO: _____

Subject: Re: FWD: NDA 20-687 IR letter

I thought it was there.

>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>
>

_____ wanted a statement in the IR letter to the Pop Council regarding GR inspections. Attached is the wording _____ as put in.

Printed by
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 13-Aug-1998 04:36pm
From:

Dept: HFD-590 CRP2 N464
Tel No:

TO: See Below
Subject: mifepristone consult

Finalized version attached. Ignore previously sent version!

Distribution:

TO:
TO:
TO:
TO:
TO:
TO

~~X~~

~~X~~

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 13-Aug-1998 04:36pm

From: _____

Dept: HFD-570 RP2 N464

Tel No: _____

Subject: mifepristone consult.

Finalized version attached. Ignore previously sent version!

Printed by
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 13-Aug-1998 05:02pm
From:

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No:

TO: _____
TO: _____
TO: _____
TO: _____
TO: _____

Subject: FWD: mifepristone consult

FYI. _____

E L E C T R O N I C M A I L M E S S A G E

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 11-Mar-1998 01:39pm EDT
From:

Dept: HFD-102 PKLN 13B28

Tel No:

TO: _____

Subject: FWD: mifepristone/misoprostol

Printed by
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 28-Aug-1997 09:54am

From:

Dept: HFD-007 WOC2 3050

Tel No:

TO:

Subject: Re: _____

>Can you tell me what status you have on this project? It went out
for

>final clearance but I'm not sure it ever got signed.

>

>Thanks.

>

It was completed on 8/18/97. Do you need a copy?

MIF 003223

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 26-Aug-1997 07:46am
From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject: RE:

Sorry - I should have let you know that I did end up getting a draft copy of the minutes, so please disregard my earlier message. Thank you for following up.

>

>

>Sorry this fell through the cracks while I was out of the office. I have

>checked with _____ and let you know if we find them!

>

>Thanks,

>

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 11-Aug-1997 04:15pm
From: _____

Dept: HFD-UU / WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject: Final Clearance

Can you please prepare a final clearance package for the document at
_____ I will give you the enclosure. The
clearance route is:

Please note on the sheet the following:

"Exempt from GC review: CDER correspondence that does not raise
unsettled legal issues."

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL .

Date: 06-Aug-1997 09:45am
From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject: _____

Thank you for forwarding the meeting minutes to me. I plan to include them with a letter to _____ out I wanted to check with you first on whether they are releasable to _____. I know you mentioned in an earlier e-mail that _____ cleared them, but you also said, and they are stamped, draft.

Please let me know.

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 06-Aug-1997 09:52am
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO: _____

Subject: RE:

If you read the minutes, you will probably note that we had agreed to send them a draft copy prior to finalizing them, so they are expecting a draft copy. please let me know what they say, or if they have comments regarding the draft as we will have to know about them.

E L E C T R O N I C M A I L M E S S A G E

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 04-Aug-1997 02:45pm EDT
From: _____

Dept: HFD-102 PKLN 13B28
Tel No: _____

TO: _____

Subject: FWD: Pop Council call

ELECTRONIC MAIL MESSAGE

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 23-Jul-1997 04:04pm EDT
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO:
TO:

CC:
CC:
CC:
CC:

Subject: Pop Council call

_____ there is a specific question for you),

I've received several voice mail messages today from Sandy Arnold at the Population Council.

It seems that they are coming to closure on a legal settlement with Gedeon Richter (GR) re: involvement in the mifepristone manufacturing process.

They now would like a meeting very quickly (they suggest this Friday, next Thursday, July 31st or the morning of Aug 1) and would like to discuss the issue of whether G-R could submit needed information to the DMF for mifepristone with the understanding that G-R will not be the ultimate manufacturer for the product. G-R would provide transfer of technology info to the not-yet-named future manufacturer.

Attendees from the sponsor would include:

Sandy Arnold
Ann Robbins (possibly)
Tom Scarlett (Counsel for Pop Council)

Several G-R representatives

Sandy's message asked that _____ be included in the "meeting".

I would suggest, if we agree to this meeting, that we would need HFD-580 CSO, Chemist, Dep and Director. Since this appears to be heavily in the legal arena, I would ask that _____ let us know if GC and/or _____ staff should be included. Also, we would let _____ know of the request for her attendance, but I would not hold up the meeting depending on her availability.

I haven't had the opportunity to speak with Sandy in person (just exchanging voice messages), but when I do, I will ask if a telecon would suffice.

You are also welcome to pursue this request for a meeting. Sandy's number is 212-339-0663.

Let me know your thoughts,

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 01-Aug-1997 04:35pm

From: _____

Dept: HFD-580

PKLN 17B45

Tel No: _____

TO: _____

Subject: RE:

they are still in draft but I will send you a copy.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 01-Aug-1997 03:57pm
From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject

Have you had a chance to forward a copy of these minutes to me? I have not seen them come in the mail here yet.

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 23-Jul-1997 10:02am

From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055

Tel No: _____

TO: _____

Subject: Re:

RE: FWD: 8/28/96 Meeting

Thank you!

>
>
>
>
>
>
>

I have them, we just got them signed by _____ who chaired the meeting. will get you a copy by the end of the week.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 23-Jul-1997 09:07am

From: _____

Dept: HFD-380 PCLN 17B45

Tel No: _____

TO: _____

Subject: RE: FWD: 8/28/96 Meeting

I have them, we just got them signed by _____ who chaired the meeting. will get you a copy by the end of the week.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 23-Jul-1997 08:56am

From: _____

Dept: HFD-007

WOC2 3055

Tel No: _____

TO: _____

Subject: FWD: 8/28/96 Meeting

Can you please let me know if you've had any luck in tracking down these minutes? Thanks.

MIF 003235

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 21-Jul-1997 12:42pm
From: _____

Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

TO: _____

CC: _____

Subject: FWD: 8/28/96 Meeting

Please let _____ know where things are.

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 21-Jul-1997 12:42pm
From: _____
Dept: HFD-580 PKLN 17B45
Tel No: _____

Subject: FWD: 8/28/96 Meeting -

Please let _____ know where things are.

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Date: 21-Jul-1997 12:31pm
From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055
Tel No: _____

Subject: 8/28/96 Meeting

I am trying to track down the minutes from the August 28, 1996 meeting between the agency _____ in an effort to respond to request for a copy of the minutes. I understand from _____ that your office created the original minutes. Can you please forward a copy to me? I would appreciate it very much. I would also appreciate knowing through whom the minutes have already been cleared.

Thanks.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 07-Jul-1997 09:28am
From: _____

Dept: HFD-007 WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject:

Any luck in tracking down the minutes for the 8/28/96 mtg.
& FDA?

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 19-Jun-1997 11:26am
From: _____

Dept: HFD-00 / WOC2 3055
Tel No: _____

TO: _____

Subject

Went to _____ office, she was not in but left her a note asking if she could help track down the minutes from the 8/28/96 mtg. btwn _____ FDA, which last known _____ had.

E L E C T R O N I C M A I L M E S S A G E

Date: 17-Sep-1996 02:05pm EDT

From: _____ r

Dept: HFD-102 PKLN 13B28

Tel No: 301-443-2544 FAX 301-480-6644

TO: _____

Subject: RU486

There is a MOR of "Safety Data Dated July 14, 1996" from US trials, but there is no submission of that date in COMIS or referenced in the AE letter and no cover letter in the letters from applicant section. Please check on what got reviewed, was it officially submitted, does it need to be logged into COMIS, etc?

Thanks,

ELECTRONIC MAIL MESSAGE

Date: 14-Aug-1996 10:04am EDT

From: _____

Dept: HFD-344 MPN1 125

Tel No: _____

TO: _____

Subject: audit of studies submitted for NDA 20-687

Studies conducted by Dr. Aubeny, Paris and Dr. Van Geen in Valenciennes were submitted in support of NDA 20-687 were audited. No major problems were found. DSI will not recommend that these studies not be used in support of the submitted NDA.

Printed by
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 16-Jul-1996 09:05am
From:

Dept: HFD-510 PKLN 14B04
Tel No:

TO:

CC:

Subject: Comment

I would add just one sentence at the end:

On Friday, July 19, the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs will meet at the FDA Technical Center of Industrial Drive to consider mifepristone for interruption of early pregnancy. We want you to be aware of unusual restrictions concerning attendance and parking at this meeting. The meeting is scheduled to begin at 9 am. An overflow room with live video will be set up at the Gaithersburg Hilton, 620 Perry Pkwy, Gaithersburg. Because of the limited seating capacity and very limited parking at the Technical Center, FDA employees who have not been directly involved in the meeting (your name would be on a list), but who are interested in watching this meeting, are encouraged to do so from the Gaithersburg Hilton. With a few exceptions, access to the Technical Center will be only by shuttle bus starting at 7 am from the Gaithersburg Hilton or Montgomery County Fairgrounds, (no walk-ins will be allowed) and limited to approximately the first 200 people, depending on room capacity. FDA observers would be included in this group. FDA participants on the list will be bused to the site from the Oak Grove Complex (2094-2098), located on Gaither Road, south of Shady Grove Road. FDA STAFF, OF COURSE, HAVE THE RIGHT TO ATTEND THE MEETING WITH THE GENERAL PUBLIC, BUT, AS NOTED, SPACE WILL BE LIMITED.

ELECTRONIC MAIL MESSAGE

Date: 13-Jun-1996 10:29am EDT

From:

Dept: HFD-510

PKLN 14B04

Tel No:

To:

Subject: RE: Info on July meeting

The product is mifepristone. There are no competitors.

The other questions have yet to be answered by the Commissioner's office. Check in later or ask _____'s office.

ELECTRONIC MAIL MESSAGE

Date: 13-Jun-1996 09:29am EDT

From:

Dept: HFD-510

PKLN 14B04

Tel No:

TO:

()

Subject: RE: July 1996 meeting

Yes, it's scheduled for 19 July and the topic will be the NDA for mifepristone for the interruption of early pregnancy.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL -

Date: 12-Jun-1996 11:08am

From: _____

Dept: HFD-102 ERLN 13B28

Tel No: _____

TO: _____

CC: _____
Subject: Dratt letter

I think your draft response to the Barton letter of 5/23 is good, and I have no suggested revisions.

E L E C T R O N I C M A I L M E S S A G E

Date: 22-Apr-1996 11:57am EDT

From:

Dept: HFD-006

WOC2 6043

Tel No:

TO: All ALL-IN-1 users on this node (SUBSCRIBERS:)

Subject: Another Document Search

Senator Coats of Indiana has requested copies of documents relating to RU-486. He is making this request as a chairman, so we will be providing confidential information as well as public information. We should, however, indicate which information is not to be disclosed to the public. Since this is a request from a chairman, it is possible that some information may have been provided previously but in redacted form; if so, we need to provide it again in complete form.

I am sending copies of the complete request to those divisions most likely to have many documents. Could the rest of CDER please also provide copies of any responsive documents? If you think you may have documents and need more information, please contact me by phone or e-mail. We need the documents by April 30, 1996. If you have documents but cannot meet that deadline, please contact me before the deadline so I can tell OLA where we stand.

Types of documents requested:

1. Communications in any form from Jan. 1, 1992 to the present dealing with RU-486 or related matters such as acceptability of foreign data for drug approval or communications with makers of prostaglandins that could be used in combination with RU-486. Sen. Coats specifies that the request covers communications with a list of persons including FDA personnel and employees of relevant drug companies and organizations. Contact me if you need more detail.
2. Any documents relating to implementation of President's Jan. 22, 1993, memo to the Secretary regarding importation of RU-486. In this memo, the he asked her to:
 - a. Promptly instruct the FDA to determine whether there is sufficient evidence to warrant exclusion of RU-486 from the list of drugs that qualify for the personal use importation exemption;
 - b. Immediately take steps to rescind Import Alert 66-47 if the FDA concludes that RU-486 meets the criteria for the personal use importation exemption; and,
 - c. Promptly assess initiatives by which the DHHS can promote the testing, licensing, and manufacturing in the U.S. of RU-486 and other

anti-progestins.

Any documents or other materials responsive to the section request should be categorized for relevance to instructions a, b, or c.

Thanks for checking! Please contact me if you need further information.

HFD-6, WOC-2, Rm. 6043

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 22-Apr-1996 11:58am
From: _____

Dept: HFD-006 WOC2 6043
Tel No: _____

TO: All ALL-IN-1 users on this node (SUBSCRIBERS:)

Subject: Another Document Search

Senator Coats of Indiana has requested copies of documents relating to RU-486. He is making this request as a chairman, so we will be providing confidential information as well as public information. We should, however, indicate which information is not to be disclosed to the public. Since this is a request from a chairman, it is possible that some information may have been provided previously but in redacted form; if so, we need to provide it again in complete form.

I am sending copies of the complete request to those divisions most likely to have many documents. Could the rest of CDER please also provide copies of any responsive documents? If you think you may have documents and need more information, please contact me by phone or e-mail. We need the documents by April 30, 1996. If you have documents but cannot meet that deadline, please contact me before the deadline so I can tell OLA where we stand.

Types of documents requested:

1. Communications in any form from Jan. 1, 1992 to the present dealing with RU-486 or related matters such as acceptability of foreign data for drug approval or communications with makers of prostaglandins that could be used in combination with RU-486. Sen. Coats specifies that the request covers communications with a list of persons including FDA personnel and employees of relevant drug companies and organizations. Contact me if you need more detail.

2. Any documents relating to implementation of President's Jan. 22, 1993, memo to the Secretary regarding importation of RU-486. In this memo, the he asked her to:

a. Promptly instruct the FDA to determine whether there is sufficient evidence to warrant exclusion of RU-486 from the list of drugs that qualify for the personal use importation exemption;

b. Immediately take steps to rescind Import Alert 66-47 if the FDA concludes that RU-486 meets the criteria for the personal use importation exemption; and,

c. Promptly assess initiatives by which the DHHS can promote the testing, licensing, and manufacturing in the U.S. of RU-486 and other anti-progestins.

Any documents or other materials responsive to the section request should be categorized for relevance to instructions a, b, or c.

Thanks for checking! Please contact me if you need further information.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 05-Apr-1996 11:37am
From: _____

Dept: HFD-510 PKLN 14B04
Tel No: _____

TO: See Below
Subject: Mifepristone meeting

The meeting scheduled for the 10th of April at 10:00-11:00 to discuss the classification of the drug and Advisory Committee concerns will be held in conference room 14-08.

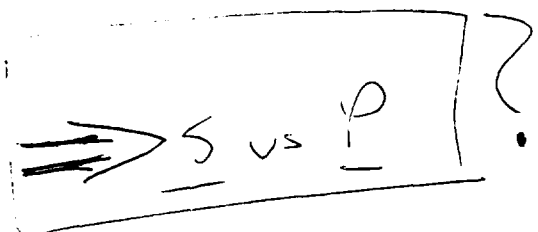
Thank You

Distribution:

- ✓ TO:
- ✓ TO:
- ✓ TO: I
- ✓ TO:
- ✓ TO:
- TO:
- TO:
- TC

~~_____~~

~~_____~~



Ad Com - yes

Inspections:

R-U
G-R

X - LABELING issue

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 04-Apr-1996 07:00am

From: _____

Dept: HFD-643 MPN2 279

Tel No: _____

TO: _____

CC: _____

Subject: Mifepristone, NDA 20-687, HFD-510

I have completed the preliminary review of the environmental assessment (EA) for NDA 20-687 (Mifepristone), and have determined that it is fileable as an EA under the format in 21 CFR 25.31a(a). The company has submitted the EA in the Tier 0 format which is acceptable based on the information provided in the EA (see Industry Guidance).

I will not be attending the filing meeting. Please use this e-mail as my determination of fileability of the EA.

Please let _____ know if the NDA is filed or is refused to file as this information helps us schedule the full review of the EA.

Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 06-Mar-1996 09:28am

From: _____

Dept: HFD-002 WOC2 6027

Tel No: _____

TO: See Below
Subject: RU-486 NDA

Folks:

We expect that the NDA for RU-486 will be submitted by the Population Council sometime next week. We do not know at this point whether or not they will make a public announcement of the filing. We plan to make this a "P" review; i.e., we expect to issue an action probably about 5 to 6 months from now (one time limiting fact is the need for an international inspection of the manufacturing sites - we will be working with ORA on this, of course).

I would like to try to get all of us together to discuss several major process issues. I think we all recognize that this product's review and action will be well covered by everyone on what is clearly a major political issue in this country.

(1) Do we want/need to prepare a talk paper on the submission (if the council announces it publicly)? Are people going to be interested in the process we are going to use to review it; timeframes, advisory committee, etc?

(2) Do we want/need to plan for an advisory committee on this application? Although I know it will be a forum for incredible public demonstration and comment on both sides of the issue, my gut feeling is that on something this controversial, an opportunity for a public hearing is the best route in the long run. Having said that, I recognize, if the decision is to go this route, we need to think about some very real issues: especially security - do we want to hold the committee meeting here at Parklawn?; with people out there shooting up women's clinics, what kind of real security can we get to assure the safety of our committee, staff, and attendees?; does Dr Kessler want to attend this meeting?; do we need to expand the committee to include on the committee various other scientists, consumer advocates, etc?

(3) What kind of contingency plans do we need to deal with consumer write ins, call ins, fax ins, etc, etc?

(4) What kind of contingency plans do we need to deal with legislative and press inquiries during and after the review and action?

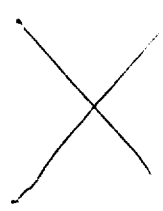
If you guys are OK with this, I will try to get a meeting set up rather soon for all of us to get together and discuss these issues. If there are other people who need to be at this meeting, please let me know.

MIF 003253

Thanks

Distribution:

TO:
TO:
TO:
TO:
TO:
TO:
TO:
TO:
TO:



Printed by _____
Electronic Mail Message

Sensitivity: COMPANY CONFIDENTIAL

Date: 28-Feb-1996 12:54pm
From: _____

Dept: HFD-511 PKLN 14B04
Tel No: _____

C.
CU
CC:
CC:
Subject: Pop. council & mifepristone

X

Ann Robbins of the Population Council contacted me this AM and said that the PC had publicly announced around Labor Day '95 that the PC's clinical trials of RU 486 involving 2,000 women had been completed. The PC had also stated that 17 centers were involved in the trials. Although the PC never identified the centers by name, some centers have announced their involvement themselves. The PC has not made any public statements regarding preparation or submission of an NDA.

P.S. Wayne Bardin officially left on Jan. 31. There is an Acting President of the Biomedical Group who will be replaced by the permanent president in July. The official press contact for the PC is Sandra Waldman, phone 212-339-0525.

pcmail -echo
MAIL IMPORT-ALERT 'IMPORT ALERT #66-47'

DATE: APRIL 17, 1990

FROM: _____ IMPORT OPERATIONS BRANCH (HFC-131)

SUBJ: REVISION OF IMPORT ALERT #66-47, "AUTOMATIC DETENTION OF ABORTIFACIENT DRUGS"

TO : IMPORT PROGRAM MANAGERS

INFO: ALL MAJOR FIELD OFFICES
RESIDENT POSTS

GCF-1	_____	HFD-301	_____
HFB-100	_____	HFF-25	_____
HFC-6	(CONTAMINANTS POLICY STAFF)	HFF-26	(FIELD PROGRAMS BRANCH)
HFC-41	_____	HFF-300	(OFF. COMPLIANCE)
HFC-50	(INTERGOV & IND AFF STF)	HFF-310	(OFF. REG. GUIDANCE)
HFC-101	_____	HFF-314	(IMPORT FOODS SECTION)
HFC-140	(DV. OF FIELD SCIENCE)	HFI-20	(PRESS OFFICE)
HFC-150	(DV. OF FED-STATE REL)	HFI-21	(PRESS OFFICE)
HFC-160	_____	HFV-230	_____
HFC-200	(OFFICE OF ENFORCEMENT)	HFW-10	(OFF. LEG. AFFAIRS)
HFC-210	_____	HFY-50	(INTL AFFAIRS STAFF)
HFC-230	_____	HFZ-300	_____
HFD-300	_____	HPB-CANADA	_____

TYPE OF ALERT: Automatic Detention

PRODUCT : Abortifacient Drugs (drugs that induce abortion)

PROBLEM : New Drug without NDA/Safety from unsupervised use (DRND/DRHL)

PRODUCT CODE : 66{ }{ }{ }{ }

PAC : 56008H

COUNTRY : All

MANUFACTURER/
SHIPPER : ALL UNAPPROVED

CHARGE : "The article is subject to refusal of admission pursuant to Section 801(a)(3) in that it appears to be a new drug without an effective new drug application (NDA) as required by Section 505(a)."

RECOMMENDING
OFFICE

: HFC-131 Import Operations Branch

REASON FOR
ALERT

: Questions have been raised about the abortifacient product, RU486 or "Mifepristone" (Import Bulletin 66-B13 9/26/88) and whether the agency should use its discretion, pursuant to the Regulatory Procedures Manual chapter 9-71, "Coverage of Personal Importations" (12/11/89), or otherwise, to allow its importation for personal use.

FDA has concluded that unapproved products of this kind would be inappropriate for release under the personal importation policy. The intended use of such drugs could pose a risk to the safety of the user.

Ru-486 has also been called RU-38-486. Chemical names for RU-486 vary and are listed below:

1. 11B-[p-(Dimethylamino)phenyl]-17B-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one
2. 11B-(4-dimethyl-aminophenyl)-17B-hydroxy-17A-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-one
3. 17B-hydroxy-11B-(4-dimethylaminophenyl-1)-17A-(propynyl-1)-estra-4,9-diene-3-one
4. 17B-hydroxy-11B-(4-dimethylaminophenyl-1)-17A-(propynyl-1)-E
5. (11B,17B)-11-[4-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one
6. 11B-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-17A-(prop-1-ynyl)-D-4,9-estradiene-17B-ol-3-one

INSTRUCTIONS : Automatically detain all shipments of unapproved abortifacient drugs.

FOI : No purging is required of this alert.

/s/

WPMAIL -ECHO
MAIL IMPORT-ALERT 'IMPORT BULLETIN 66-B13'

DATE: SEPTEMBER 26, 1988

FROM: _____ DIVISION OF FIELD INVESTIGATIONS (HFC-130)

SUBJ: IMPORT BULLETIN #66-B13 "RU486"

TO : IMPORT PROGRAM MANAGERS

INFO: ALL MAJOR FIELD OFFICES
RESIDENT POSTS

_____ (HFC-101)
INTERGOVERNMENTAL AND INDUSTRY
AFFAIRS STAFF (HFC-50)
DIVISION OF FIELD SCIENCE (HFC-140)
DIVISION OF FEDERAL-STATE RELATIONS (HFC-150)
OFFICE OF LEGISLATIVE AFFAIRS (HFW-10)
DIVISION OF REGULATORY GUIDANCE (HFF-310)

_____ (HFC-160)
_____ (HFC-210)
_____ (GCF-1)
OFFICE OF COMPLIANCE (HFF-300)
_____ (HFD-300)
_____ (HFV-230)
_____ (HFZ-300)
FIELD PROGRAMS BRANCH (HFF-26)
_____ HFC-42)
_____ (HFB-100)
_____ (HFC-205)

OFFICE OF ENFORCEMENT (HFC-200)
_____ (HFC-230)
_____ (HFF-25)
PRESS OFFICE (HFI-20)
PRESS OFFICE (HFI-21)
_____ Y-50)
_____ S (HPB-CANADA)
_____ (HFC-41)
_____ (HFD-301)
_____ (HFC-205)

***** BULLETIN *****

"RU486" or "Mifepristone" manufactured by Roussel Uclaf Laboratories, Paris France has been approved in France and in China. The drug is used to induce abortion and can be used up to 49 days after a woman's last menstrual period.

This drug will not be allowed entry under the "Pilot Guidance for Release of Mail Importations" which issued on July 20, 1988, because it does not meet the criteria in the policy statement.

/s/

WPMAIL -ECHO
MAIL IMPORT-ALERT 'IMPORT BULLETIN 66-B13'

DATE: SEPTEMBER 26, 1988
FROM: _____ DIVISION OF FIELD INVESTIGATIONS (HFC-130)
SUBJ: IMPORT BULLETIN #66-B13 "RU486"
TO : IMPORT PROGRAM MANAGERS
INFO: ALL MAJOR FIELD OFFICES
RESIDENT POSTS

INTERGOVERNMENTAL AND INDUSTRY
AFFAIRS STAFF (HFC-50)
DIVISION OF FIELD SCIENCE (HFC-140)
DIVISION OF FEDERAL-STATE RELATIONS (HFC-150)
OFFICE OF LEGISLATIVE AFFAIRS (HFW-10)
DIVISION OF REGULATORY GUIDANCE (HFF-310)

_____ (HFC-160)
_____ (HFC-210)
_____ (GCF-1)
OFFICE OF COMPLIANCE (HFF-300)
_____ (FD-300)
_____ (HFV-230)
_____ (HFZ-300)
FIELD PROGRAMS BRANCH (HFF-26)
_____ (HFC-42)
_____ (HFB-100)
_____ (HFC-205)

OFFICE OF ENFORCEMENT (HFC-200)
_____ (HFC-230)
_____ (HFF-25)
PRESS OFFICE (HFI-20)
PRESS OFFICE (HFI-21)
_____ (-50)
_____ (HFB-CANADA)
_____ (HFC-41)
_____ (HFD-301)
_____ (HFC-205)

***** BULLETIN *****

"RU486" or "Mifepristone" manufactured by Roussel Uclaf Laboratories, Paris France has been approved in France and in China. The drug is used to induce abortion and can be used up to 49 days after a woman's last menstrual period.

This drug will not be allowed entry under the "Pilot Guidance for Release of Mail Importations" which issued on July 20, 1988, because it does not meet the criteria in the policy statement.

 /s/

Please Log out

COVER SHEET - EA'S/IND'S

NDA NUMBER: 20-687

DRUG NAME: Mifipristone

APPLICANT: Population Council

DATE RECEIVED BY FDA: 3/14/96

DATE LOGGED IN/HFD-004: 4/2/96

DATE INFORMATION REQUESTED: 7/2/96

DATE INFORMATION REQUESTED RECEIVED: _____

OTHER ACTIONS: 7-15-Day Review

EA Review

Complete
7/11/96
FONSI

DATE LOGGED OUT/HFD-004: _____

DATE FONSI OR EIS PREPARED: _____

ATTACHMENT B: Marked and Unmarked Labeling

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

PEDIATRIC PAGE

(Complete for all original application and all efficacy supplements)

Searches
Pediatric Summary
Main Search

NDA Number: 020687 Trade Name: MIFEPRISTONE 200MG TABS
 Supplement Number: 000 Generic Name: MIFEPRISTONE 200MG TABS
 Supplement Type: N Dosage Form:
 Regulatory Action: AP COMIS Indication: INDUCTION OF ABORTION
 Action Date: 9-28-00

Indication # 1 Induction Abortion

Label Adequacy: Does Not Apply

Formulation Needed: 0

Comments (if any): Safety and efficacy in patients less than 18 years of age have not been studied in the clinical trials. However, safety and efficacy are expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 18. 9-28-00

Lower Range	Upper Range	Status	Date
Adult	Adult	Waived	9/28/00

Comments: Safety and efficacy in patients less than 18 years of age have not been studied in the clinical trials. However, safety and efficacy are expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 18. 9-28-00

This page was last edited on 9/28/00

Signature - /S/

Date 9/28/00

APPEARS THIS WAY ON ORIGINAL

Mifepristone
NDA No. 20-687

GENERIC DRUG ENFORCEMENT ACT OF 1992
CERTIFICATION STATEMENT

The Population Council hereby certifies that it did not and will not use in any capacity the services of any person debarred under section 306 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act in connection with this application.

Signed: Sandra Arnold
SANDRA ARNOLD, VICE PRESIDENT

Date: 9/26/00

The Population Council

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

SEP 15 2000

1

September 15, 2000

ADDENDUM TO MEDICAL OFFICER'S REVIEW OF AMENDMENTS 024 AND 033
FINAL REPORTS FOR THE U.S. CLINICAL TRIALS INDUCING ABORTION UP TO 63
DAYS GESTATIONAL AGE AND COMPLETE RESPONSES REGARDING
DISTRIBUTION SYSTEM AND PHASE 4 COMMITMENTS

NDA Number: 20-687

Applicant: Population Council
One Dag Hammarskjold Plaza
New York, New York 10017

Established Name: Mifepristone

Trade Name: Mifeprex

Laboratory Code Name: RU 38486 (RU-486).

Pharmacologic Category: Antiprogestational and antigluccorticoid agent.

Proposed Indication: Medical termination of intrauterine pregnancy through 49 days' pregnancy.

Dosage Form and Route of Administration: Tablet for oral administration.

Strength: Each tablet contains 200 mg of mifepristone.

Dosage: Three 200 mg tablets (600 mg) of mifepristone are taken as a single oral dose. Unless abortion has occurred, the patient takes two 200 μ g tablets (400 μ g) of misoprostol orally two days after ingesting mifepristone.

The medical officer in his review finalized November 22, 1999 recommended approval of this application provided that the labeling was satisfactorily revised and the complete details of the distribution system to be submitted were acceptable to FDA.

The applicant submitted revised draft labeling July 27, 2000. The labeling includes a black box warning which states,

"If Tradename results in incomplete abortion, surgical intervention may be necessary. Prescribers should determine in advance whether they will provide such care themselves or through other providers. Prescribers should also give patients clear instructions on whom to call and what to do in the event of an emergency following administration of Tradename"

Prescribers should make sure that patients receive and have an opportunity to discuss the PATIENT INFORMATION and the PATIENT AGREEMENT.

REVIEWER'S COMMENTS:

Permitting patients who require surgical intervention to be referred for such care is based on current medical practice as it currently exists in the U.S. The U.S. clinical trials indicate that 1.6% of patients will require emergency surgical intervention, mostly for hemorrhage and 4.7% of patients will require surgical intervention because of excessive bleeding due to incomplete abortion. The most important factor is that the patient be able to receive adequate surgical care in an efficient manner, whether by the prescriber or by a physician to whom the prescriber has referred the patient.

A Medication Guide for this product was drafted by FDA August 16, 2000. This should be the patient information received by the patient and discussed with the prescriber that is mentioned in the black box warning.

THE DOSAGE AND ADMINISTRATION section of the labeling states, "Three 200 mg tablets (600 mg) of Mifeprex are taken in a single oral dose. _____

_____ Women _____ to return to the clinic for misoprostol are instructed to return in two days. _____

_____ All women should be given a contact number and instructions to call if they have any questions, concerns or problems.

REVIEWER'S COMMENTS:

In both the French and U.S. clinical trials, patients were required to return to the clinic on day 3 to take misoprostol and were required to remain under observation in the clinic for at least 4 hours with at least hourly monitoring of vital signs. This requirement was based on two factors: 1) In France, sulprostone, a prostaglandin E₂ derivative had been administered 36-48 hours after the administration of mifepristone. Myocardial infarction attributable to coronary spasm, one of them fatal, occurred in 3 of the more than 60,000 women given sulprostone. Women, then, began to be monitored in the clinic for 4 hours after sulprostone to detect as early as possible any such adverse event. The use of sulprostone was subsequently abandoned, but the monitoring of patients continued when

gemeprost, a prostaglandin E₁ derivative and misoprostol replaced the use of sulprostone. 2) The expulsion of the developing embryo and the endometrial lining was inevitably accompanied by uterine bleeding which was heavy at times. Sometimes surgical intervention was needed to stop the bleeding and, in exceptional cases, a transfusion was needed. Because of the risk of hemorrhage, the prostaglandin was given in a medical facility where women could be monitored for several hours and treated, if necessary.

The sponsor offers three reasons for including in the labeling the option of either returning to the clinic for misoprostol administration or administering it at home.

1. Clinical evidence from the U.S. clinical trials has shown that an obligatory four-hour clinic wait following administration of misoprostol is medically unnecessary since adverse outcomes requiring medical intervention were less likely to occur during this time than after the first four hours. The one woman in the relevant gestational age group (≤ 49 days) who was given a blood transfusion received it four days after taking misoprostol. Six of the nine women who were given I.V. fluids received them after being discharged from the day 3 clinic visit. Other less severe adverse events that women experienced during this four-hour observation period were similar to the adverse events experienced during the remainder of the study period when they were not under medical observation.
2. Empirical evidence from various trials of medical abortion regimens demonstrate home administration of misoprostol to be safe. Eric Schaff published the results of his original research in 1997 entitled "Vaginal Misoprostol Administered at Home After Mifepristone (RU 486) for Abortion." Misoprostol, administered at home by 166 women, was found to be safe and 98% effective. It was recommended that women have a support person available when using misoprostol and women had to reside within two hours of the study site. Eric Schaff published the results of another original research project in 1999 entitled, "Low-Dose Mifepristone 200 mg and Vaginal Misoprostol for Abortion." A total of 933 women self-administered 800 micrograms of misoprostol vaginally at home with a 97% success rate. Home administration of misoprostol was found to be safe and highly effective. In 1999 Guengant published the results of a prospective survey of 92 medical abortions performed at a private clinic entitled, "Mifepristone-Misoprostol Medical Abortion: Home Administration of Misoprostol in Guadeloupe." Women administered 400 micrograms of misoprostol orally at home after taking 600 mg of mifepristone in the clinic with a 95.4% success rate. Home administration of misoprostol was found to be safe and effective. All but four women (4.3%) self-administered the misoprostol as instructed.

In addition, results of vaginal self-administration of misoprostol at home after methotrexate for early abortion have been published. Creinin

published in 1997 that 283 women had self-administered misoprostol vaginally at home after receiving oral methotrexate. Carbonell published in 1997 that 287 women had self-administered misoprostol vaginally at home after receiving I.M. methotrexate. Carbonell published in 1998 that 300 women had self-administered misoprostol vaginally at home after receiving oral methotrexate.

3. Home administration of misoprostol in medical abortion regimens is currently the standard of care in the U.S. For example, the National Abortion Federation's (NAF) 1999 textbook, "A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion" includes various protocols for methotrexate-misoprostol abortions, all of which involve home administration of misoprostol. Following a clinical trial of over 2,000 women in 27 Planned Parenthood affiliates in the U.S., the Planned Parenthood Federation of America adopted home administration of misoprostol as its standard protocol in methotrexate-misoprostol abortions. Most other methotrexate abortion providers in the U.S. also follow Planned Parenthood's home administration protocol.

REVIEWER'S COMMENTS:

Additional data on the safe use of misoprostol at home was presented September 5, 2000 by Dr. Eric Schaff of Abortion Rights Mobilization at the annual meeting of the International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress in Washington, DC. He presented the results of studies performed under IND _____ during the past four years of mifepristone followed by self administration of misoprostol at home. Misoprostol was administered INTRAVAGINALLY in his studies.

SUMMARY OF ARM TRIALS SAFETY OF HOME USE

Gestational Age	N	Aspiration Curettage	% Success
<49 d	4,259	123	97%
50-56 d	1,832	66	96%
57-63 d	574	27	95%
Total	6,665	216	97%

There were 8 hospitalizations including 4 blood transfusions, none within

24 hours of misoprostol administration. Only 1 aspiration curettage was performed within 4 hours of using misoprostol.

These studies have been accepted for publication in JAMA.

At the present time after reevaluation of all available evidence, it is recommended that the draft labeling be revised to state that all patients should return on day 3 to receive misoprostol. However, there is sufficient information available that support not strictly requiring a four hour observation period.

A revised distribution plan was submitted July 5, 2000. This included the necessary training and certification of providers and physician qualifications as follows:

- 1) Must have the ability to assess the duration of pregnancy accurately.
- 2) Must have the ability to diagnose ectopic pregnancies.
- 3) Must have the ability to assure patient access to medical facilities equipped to provide emergency treatment of incomplete abortion, blood transfusions, and emergency resuscitation.
- 4) Must have read and understood the Mifeprex prescribing information.

In addition to above qualifications, physicians agree to guidelines to have the patient return to the office for administration of misoprostol on day 3, to provide the patient with a Medication Guide, to notify Danco of ongoing pregnancies, to report outcomes of neonates exposed to Mifeprex or Mifeprex and misoprostol, to report any hospitalization, transfusion or other serious event to Danco, and to permit safety audits of records in their office.

REVIEWER'S COMMENTS:

These qualifications are appropriate for physicians who will be shipped mifepristone directly from the company. The prescriber's agreement to provide Mifeprex in a manner consistent with the guidelines will ensure safe use of the drug.

REVIEWER'S CONCLUSIONS:

The draft labeling submitted July 27, 2000 needs to be revised. The revised distribution plan submitted July 5, 2000 is acceptable.

REVIEWER'S RECOMMENDATION:

Approval of this application is recommended provided satisfactory draft labeling is submitted.

Conrad |S|
9/11/00

|S|

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Summary #2 of Chemistry Review of NDA 20-687**A. Drug Substance**

The drug substance, mifepristone, is a new molecular entity exhibiting anti-progestational activity in vivo. It is manufactured by Shanghai Huallan Pharmaceutical Co., LTD, which is now in compliance with cGMP. However, the firm reported that they had implemented several changes in the manufacturing process of the drug substance in the summer of 1999. As discussed in the Chemistry Review #5, they have demonstrated via _____ particle size distribution, and stability data that these changes did not compromise at all the quality of the drug substance.

The _____ method for the drug substance was removed from the specification and the _____ method remains as a sole regulatory method.

B. Drug Product:

The previously pending dissolution specification was finally agreed to be Q = _____ at _____

With further updated stability data, currently 12-month and 9-month real time data (25°C/60%RH) and 6-month accelerated data (40°C/75%RH) from two commercial batches and 69-month real time data from one clinical batch are available. Because of the inherent stability of the drug substance and drug product, it is deemed to be reasonable to grant _____ month expiration date based on the available data.

As discussed above in the drug substance section, the recent process changes in the manufacturing process of the drug substance did not affect the quality of drug substance, and therefore the process changes are also deemed to not adversely affect the stability of the drug product.

The tradename, Mifeprex, was accepted by Office of Drug Evaluation 3.

Conclusions and Recommendations

As indicated in the Chemistry Review #5, all pending issues noted in the Chemistry Review #4 have been resolved. Therefore, this NDA can now be approved from CMC point of view.

ISI - 9/11/00

Division of Reproductive and Urologic Drug Products
DNDC II, Office of New Drug Chemistry

cc: original NDA 20-687
HFD-580/Div File
HFD-580/ _____
HFD-820. _____

	E	MIF+ MIS					TOTAL
Normal Babies		13					
Malformation at Term		0					
MALF / TToP		0					
Delayed Spont. Abortion		1					
TToP UNK		3					
TToP Normal Foetus		6					
UNK/USNL		4					
UNK		9					
TOTAL		36					

Update 30 November 1999

LEGENDS

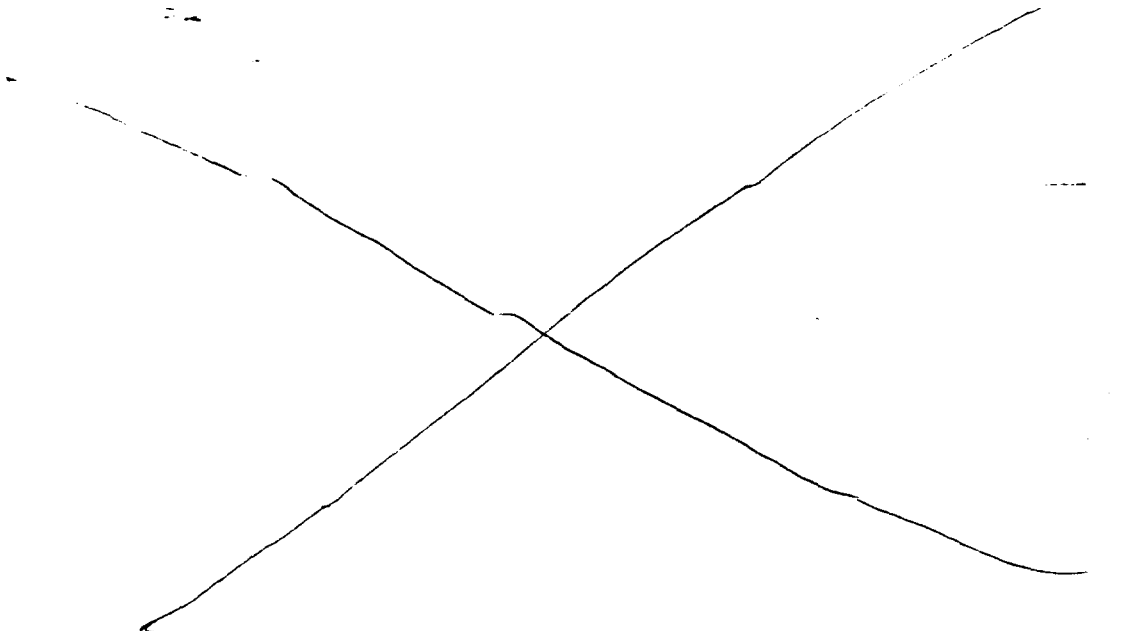
MIF= mifepristone
MIS= misc prostol

TToP= Therapeutic Termination of Pregnancy
USNL= Ultrasound Normal (at second or third trimester)
Delayed Spont Abortion= Delayed Spontaneous Abortion
MALF/TToP= Malformation with therapeutic termination of pregnancy

APPENDIX 1

ONGOING PREGNANCIES

I/N°	Case Number	Date MIF or Week of Am.	PG	TERM	DOSE	CAT	TYPE	OUTCOME
------	-------------	-------------------------	----	------	------	-----	------	---------



21	16	PMIF0012.93FR	7		MIS		600	TTOP	***	NL Foetus
22	17	PMIF0013.93FR/RA	6 th w a		MIS		600	U	Lost to FU	NL 2nd semester
24	19	PMIF0015.93FR	22 03/93, 7 w 2 d		MIS		600	U	***	
27	21	PMIF0017.93FR	7 th w		MIS		600	U	U	
28	22	PMIF0018.93FR			MIS	TERM	600	NL	*	
30	24	MIF/PG0026.93FR	24 11/93 at 8w		MIS		600	SA	*	
31	25	MIF0001.94FRS	At 7 w. of amen.		MIS		600	U	Unsure at start	



40	31	MIF0009.94FR	24 03/94		MIS		600	TTOP	***	NL Foetus. 25 w
42	33	MIF0017.94FR	7 th w of a.		MIS		600	TTOP	unsure	Foetus unassessable
43	34	MIF0021.94FR	7 th w of ame.		MIS	TERM	600	NL	*	Female
44	35	MIF0022.94FRS	26 08/93, 6 w		MIS	TERM	600	NL	At 3 Mths (Hepatitis...)	Other medical, Fem

47	37	MIF0011.95FR	?			U			U	U		
48	38	MIF0005.95FR	06.11.95			NO			600	U	*	
49	40	MIF0008.95FR	?			MIS			600	TTOP	***	NL Fetus
50	41	MIF0009.95FR	13.11.95, 7 w, in fact 11 w			GEM	TERM		600	NL	*?	
51	42	MIF0012.95FR/RA	7 w of amc			YES				TTOP	*	
52	43	MIF0013.95FR	27.11.95			MIS			600	TTOP	U	
53	44	MIF0015.95FR	18.11.94, 6 w			MIS	TERM		600	NL	U	Male
54	45	MIF0019.95FR/RA	mid-july 95			NO	TERM		600	NL	***	
55	46	MIF0021.95FR	Beginning dec. 95, 5 w of a.			MIS	TERM		600	NL	*	Female
56	47	MIF0004.96GB	13.11.95 7w pregnancy			GEM			600	TTOPM	Acheiria/talipes eq/toes abn/**	Mandibula hypo.
57	48	MIF0005.96FR	Unk., 5.5 w of a.			MIS			600	U	*,***	NL 2nd scanster
58	49	MIF0007.96FR/RA	30.11.96			MIS			600	U	***	
59	50	MIF0003.96SE	26.11.96			GEM			600	TTOPM	Anencephaly, talipes eq	
60	51	MIF0001.97FR	12.12.96			NO			600	NL	***	Female
61		199500383RU (FR)	24.11.93, 55 d of amc.			MIS				TTOP	U	NL Fetus
62	52	199710066RDF	1/4 1997 6/7w of amc.			NO			600	TOP	*	
63	53	199710097RDF	27.11.97(4w of preg)			YES				NL	*	
64	54	199710379RDF	30.11.97			NO			600	U	*	
65	55	199710378RDF	11.11.97			U			600	TTOP	*	NL Fetus
66	56	199710383RDF	U. 7w			U			600	U	U	
67	57	199710467RDF	6 w			MIS			600	TTOP		NL Fetus
68	58	MIF0001.97SE	8 w + d			GEM?	TERM		600	ABN	heart malformation, *	
69	59	S970001GBMIF1	6-7 w			GEM			200	TTOPM	Cerebellum atrophy, *	
70	61	S980002F/MIF1	6 w			MIS	TERM			NL	U	
71		S980001GB/MIF1	9 w			MIS	TERM		200	NL	**	Male NL
72		S980004F/MIF1	7 w			MIS			600	U	***	US NL at 18 w
73		S980005F/MIF1	6-7 w			NO			600?	U	***	
74		S980009F/MIF1	6 w			MIS			?	U		?
75		S980011GB/MIF1	7 w			GEM	TERM		200	NL	***	NL Male
76		S980012GB/MIF1	8 w 1 d			MIS			200	TTOP	**	At 16 w No anomaly
77		S980013F/MIF1	14. w			?	?		?	NL	?	NL Male
78		S980014F/MIF1	8 w			?	?		?	NL	?	Female NL
79		S980015F/MIF1	16 w + 2 d			?	?		?	NL	?	NL
80		S980016F/MIF1	9 w + 3 d			MIS			400	NL	?	NL at 31 w
81		S980017GB/MIF1	8-9 w			GEM			200	TTOPM	***, Hydroceph, cleft P.	Cyclopia, Talipes
82		S980018FR/MIF1	6 w			MIS	TERM		600	NL		Male NL
83		S980020GB/MIF1	13 w			NO	TERM		600	NL	*	NL delivery
84		S990004F/MIF1	7.5 w			MIS	TERM		600	NL	***	Male NL
85		S990005F/MIF1	6.5 w			MIS			600	TTOP	***, US Viable at 14 w	No exam
86		S990006GB/MIF1	14 w			NO	SA		200	SA	*	SA
87		S990009GB/MIF1	8 w			NO			200	NL	*	Male NL
88		S990013GB/MIF1				NO			200		*	
89		S990007F/MIF1	8 w Am.			MIS					*	
90		S990008F/MIF1	7 w			MIS						
91		S990015F/MIF1	6 w of pregnancy			NO			600		*, US NI at 17 w	
92		S990016F/MIF1	8 w			NO			600		**, US, NI	
93		S990019GB/MIF1	8 w Am			MIS			200		*, US, Viable preg	
94		S990020GB/MIF1	8 w 6 days Am.			MIS			200		***	NI male baby
95		S990021GB/MIF1	7 w Am.			MIS					*	NI baby
96		S990022F/MIF1	7 w Am.			PG					15 w US NI	

97	S990023GB/MIFI		NO			TToP	*. Intrauterine death	
98	S990024GB/MIFI	w preg.	NO		200		** US dead fetus, declared SA	
99	S990025GB/MIFI	w Preg	MIS		200			
100	S990026GB/MIFI	w preg.	NO		200		*	
101	S990027GB/MIFI	w Am.	MIS		600			
102	S990028GB/MIFI	w Am.	NO		200		*	
103	S990029GB/MIFI	w Am.	NO		200		*	
104	S990031GB/MIFI	w preg	NO				*	
105	S990032GB/MIFI	misomy	NO		600		*	
106	S990035GB/MIFIS	21 w	NO		200		*	NI Baby
107	S990036GB/MIFIS	21 w	NO		200		*	NI Baby

Summary table of ongoing pregnancies

Abbreviations: AB (Abnormality at term), Am or ame (amenorrhea), Cat (category), GEM (Gemeprost), MIF (Mifepristone), MI (Misoprostol), NL (normal), OC (oral contraceptive), OUT (Outcome), PG (Prostaglandins), S (spontaneous abortion), SUL (Sulprostone), TToP (Therapeutic Termination of Pregnancy), TToP (Therapeutic Termination of Pregnancy with malformation), U or UNK (Unknown), w (weeks), * (change her mind), ** (diagnosis error), *** (did not return), TOP (Surgical early termination of pregnancy)

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

	MIF ALONE	MIF+ MIS	MIF+ SUL	MIF+ UNK	MIF+ PG	MIF+ GEM	TOTAL
Normal Babies	13	13	2	4	2	4	38
Malformation At Term	0	0	0	0	0	3	3
MALF/ TToP	1	0	0	0	0	5	6
Delayed spont. Abortion	4	1	0	0	0	0	5
TToP UNK	4	6	0	0	2	0	12
TToP Normal Foetus	2	7	1	1	1	0	12
UNK/USNL	3	4	0	2	3	0	12
UNK	15	9	1	2	0	0	27
TOTAL	42	40	4	9	8	12	115

Update 31 May 2000

LEGENDS

MIF= mifepristone

MIS= misoprostol

SUL= sulprostone

GEM= gemeprost

PG= prostaglandin (unspecified)

UNK= unknown

TToP= Therapeutic Termination of Pregnancy

USNL= Ultrasound Normal (at second or third trimester)

Delayed Spont. Abortion= Delayed Spontaneous Abortion

MALF/TToP= Malformation with Therapeutic Termination of Pregnancy

ONGOING PREGNANCIES

1	N°	Case Number	Date MIF or week of Am.	PG	TERM	DOSE	CAT	TYPE	OUTCOME
1		PMIF0001.87FRS	22/11/87, 5 w	NO		400	TTOPM	Sirenomelia, *	
2	GI	PMIF0002.88FRS	18/11/88, 6 w	SUL		600	TTOP	"	NL Foetus
3	2	PMIF0001.89FR	20/11/89, 7 w	YES		600	TTOP	"	NL Foetus, Male
4	3	PMIF0002.89FR	8/2 89	NO	TERM	600	NL	"	Female
5	5	PMIF0004.90FR	3/2 90	NO		600	TTOP	"	NL Foetus
6	8	PMIF0003.89FRS	Enk 1989, 6-7 w	NO	TERM	400	NL	Published, Pons, *	Male
7		PMIF0001.90UKE	8 w	NO	TERM	600	NL	"	Male
8		PMIF0002.90UKE	8 w	NO	TERM	600	NL	"	Male
9		PMIF0003.90UKE	9 w	NO	TERM	600	NL	"	Female
10	7	PMIF0005.90FR	19/1	NO		600	TTOP	At 2 months, U	NL Foetus
11	9	PMIF0006.90FR	2/11/90, 5-6 w	SUL		600	U	" SA?	
12	10	PMIF0007.91FR	JUN 1991	SUL	TERM	600	NL	"	Male
13		MIF0029.91FR/OS	U	U	TERM	600	NL	U	
14		MIF0030.91FR/OS	U	U		600	U	"	NL 2 nd semester
15	11	PMIF0008.91FR	19/1	NO	TERM	600	NL	"	
16	12	PMIF0009.92FR/RA	U	NO		600	U	"	NL 2 nd semester
17	13	PMIF0004.92FRS	CT 1/0A	NO		600	U	"	
18	14	PMIF0010.92FR	15/11/92, 7 w, 1 miodiol	SUL	TERM	600	NL	"	Female
19		PMIF0002.93UK	8 w	YES		600	U	"	NL 2 nd semester
20	15	PMIF0011.92FR/RA	24/11/92, 5 w	YES		600	TTOP	"	7,5
21	16	PMIF0012.93FR	U	MIS		600	TTOP	"	NL Foetus
22	17	PMIF0013.93FR/RA	8/7 93	MIS		600	U	Lost to FU	NL 2 nd semester
23	18	PMIF0014.93FR	U	NO		600	TTOP	"	
24	19	PMIF0015.93FR	22/11/93, 7 w 2 d	MIS		600	U	"	
25		PMIF0003.93UK	U	GEM	TERM	600	ABN	Bilateral talipes, *	
26	20	PMIF0016.93FR/RA	17/11/93(vomits) 1 wice 3 cp	NO		1200	U	U	
27	21	PMIF0017.93FR	19/1	MIS		600	U	U	
28	22	PMIF0018.93FR	U	MIS	TERM	600	NL	"	
29	23	MIF/PG0024.93FR	05/11/93, 5 w	NO		600	SA	"	Bled since MIF, 5 m
30	24	MIF/PG0026.93FR	24/11/93 at 8 w	MIS		600	SA	"	
31	25	MIF0001.94FRS	At 1 w of am	MIS		600	U	Unsure at start	
32		MIF0001.94UK	U	NO		600	U	U	
33	26	MIF/PG9011.93UKE	21/11/92, 9 w 2 d	GEM	TERM	600	ABN	Finger nail defect(3), **	Oral Contraceptive
34		MIF/PG0001.93SE	48/1	GEM	TERM	600	NL	Premature birth/caesarian	DMPA, Male
35	27	MIF0003.94FR	8/1	YES	TERM	600	NL	"	Male
36	28	MIF0004.94FR	5/1 94	YES		600	U	" US N, Lost to FU	NL 2 nd semester
37	29	MIF0005.94FR	6/1 w of a	U		600	U	U	NL 2 nd semester
38		MIF0005.94UK	U	GEM	TERM	600	NL	U	
39	30	MIF/PG0029.93FR	25/11/93 6 w of am	MIS	TERM		NL	U	Male
40	31	MIF0009.94FR	24/11/94	MIS		600	TTOP	"	NL Foetus, 25 w
41	32	MIF0013.94FR	17/11/94 à 52 d of am.	NO		200	U	"	
42	33	MIF0017.94FR	7/1 w of am	MIS		600	TTOP	Unsure	Foetus unassessable
43	34	MIF0021.94FR	7/1 w of am	MIS	TERM	600	NL	"	Female
44	35	MIF0022.94FRS	26/11/93, 6 w	MIS	TERM	600	NL	At 3 Mths (Hepatitis..)	Other medical. Fem
45	36	MIF0003.95FR	18/1	NO		600	TTOP	"	
46		MIF0003.95UKE	8/1 of pregnancy	GEM		600	TTOPM	" Talipes Equinovares	OC
47	37	MIF0011.95FR	U	U			U	U	

EXELGYN Medical Department

Mifepristone - Periodic Safety Update Report n°10 - 1st December 1999 to 31st May 2000

47	37	MIF0011.95FR	U		U			U	U	
48	38	MIF0005.95FR	06/03/95		NO		600	U	*	
49	40	MIF0008.95FR	U		MIS		600	TTOP	***	NL Foetus, Male
50	41	MIF0009.95FR	13/03/95, 7 w, in fact 11 w		GEM	TERM	600	NL	??	
51	42	MIF0012.95FR/RA	7 w of am		YES			TTOP	*	
52	43	MIF0013.95FR	27/03/95		MIS		600	TTOP	U	
53	44	MIF0015.95FR	18/04/94, 6 w		MIS	TERM	600	NL	U	Male
54	45	MIF0019.95FR/RA	mik 07/95		NO	TERM	600	NL	***	
55	46	MIF0021.95FR	Beginning dec. 95, 5 w of a.		MIS	TERM	600	NL	*	Female
56	47	MIF0004.96UK	13/11/95, 7 w pregnancy		GEM		600	TTOPM	Acheiria/talipes eq/toes abn/,**	Mandibula hypo
57	48	MIF0005.96FR	Unk., 5.5 w of am		MIS		600	U	*,***	NL 2nd semester
58	49	MIF0007.96FR/RA	30/05/96		MIS		600	U	***	
59	50	MIF0003.96SE	26/05/96		GEM		600	TTOPM	Anencephaly, talipes eq	
60	51	MIF0001.97FR	12/12/96		NO		600	NL	***	Female
61		198500383RU(FR)	24/04/93, 55 d of am.		MIS		600	TOP	U	NL Foetus
62	52	199710066RDF	14/01/97, 8/7 w of am.		NO		600	TOP	*	
63	53	199710097RDF	27/01/97 (4w of preg)		YES			NL	*	
64	54	199710379RDF	30/05/97		NO		600	U	*	
65	55	199710376RDF	11 w		U		600	TTOP	*	NL Foetus
66	56	199710383RDF	U 7 w		U		600	U	U	
67	57	199710467RDF	6 w		MIS		600	TTOP		NL Foetus
68	58	MIF0001.97SE	8 w 4 d		GEM?	TERM	600	ABN	Heart malformation, *	
69	59	S970001UK/MIF1	6 w		GEM		200	TTOPM	Cerebellum atrophy, *	
70	61	S980002F/MIF1	6 w		MIS	TERM		NL	U	
71		S980001UK/MIF1	9 w		MIS	TERM	200	NL	**	Male NL
72		S980004F/MIF1	7 w		MIS		600	U	***	US NL at 18 w
73		S980005F/MIF1	6 w		NO		600?	U	***	
74		S980006F/MIF1	6 w		MIS		?	U		U
75		S980001UK/MIF1	7 w		GEM	TERM	200	NL	***	NL Male
76		S98001UK/MIF1	8 w 1 d		MIS		200	TTOP	**	At 16 w No anomaly
77		S980013F/MIF1	7 w 5 w		?	?	?	NL	?	NL Male
78		S980014F/MIF1	8 w		?	?	?	NL	?	Female NL
79		S980015F/MIF1	11 w + 2 d		?	?	?	NL	?	NL
80		S980016F/MIF1	9 w + 3 d		MIS		400	NL	?	NL at 31 w
81		S980017UK/MIF1	8 w		GEM		200	TTOPM	***, Hydroceph, cleft P.	Cyclopa, Talipes
82		S980018FR/MIF1	6 w		MIS	TERM	600	NL		Male NL
83		S980020UK/MIF1	6 w		NO	TERM	600	NL	*	NL delivery
84		S990004F/MIF1	7 w		MIS	TERM	600	NL	***	Male NL
85		S990005F/MIF1	6 w		MIS		600	TTOP	***, US Viable at 14 w	No exam
86		S990006UK/MIF1	1 w		NO	SA	200	SA	*	SA
87		S990009UK/MIF1	8 w		NO		200	NL	*	Male NL
88		S990013UK/MIF1			NO		200		*	
89		S990007F/MIF1	8 w am.		MIS				*	
90		S990008F/MIF1	7 w		MIS				*	
91		S990015F/MIF1	8 w of pregnancy		NO		600		?? US NI at 17 w	
92		S990016F/MIF1	8 w		NO		600		** US NI	
93		S990019UK/MIF1	8 w am		MIS		200		*, US, Viable preg	
94		S990020UK/MIF1	8 w 6 days am.		MIS		200		***	NI male baby
95		S990021UK/MIF1	7 w am.		MIS				*	NI baby

EXELGYN Medical Department
Mifepristone - Periodic Safety Update Report n°10 - 1st December 1999 to 31st May 2000

96	S990022F/MIF1	7 w am.	PG				15 w US NI	
97	S990023UK/MIF1		NO			TTOP	* Intrauterine death	
98	S990024UK/MIF1	3 w preg.	NO		200		** US dead foetus, delayed SA	
99	S990025UK/MIF1	3 w Preg	MIS		200			
100	S990026UK/MIF1	21 w preg.	NO		200		*	
101	S990027UK/MIF1	3 w am	MIS		600			
102	S990028UK/MIF1	15 w am	NO		200		*	
103	S990029UK/MIF1	3 w am.	NO		200		*	
104	S990031UK/MIF1	21 w preg	NO			TTOP	*	
105	S990032UK/MIF1	Mosaic	NO		600		*	Left multicyst kidney
106	S990035UK/MIF1S	13-21 w	NO		200		*	NL baby
107	S990036UK/MIF1S	3-21 w	NO		200		*	NL baby
108	S20000001F/MIF1	8 w preg.	NO	TERM	600	NL	Premature birth	NL Male
109	S20000002F/MIF1	4-5 w preg;	MIS		600	TTOP	At 14 w, U	U
110	S20000005F/MIF1	U	MIS		600	TOP	At 12 w	NL Foetus
111	S20000009UK/MIF1	20 w preg.	NO		600	SA	*	SA
112	S20000010UK/MIF1	17-18 w preg.	?		200		*	U
113	S20000011F/MIF1	6-7 w preg.	MIS		600	TOP	At 11 w	U
114	S20000012UK/MIF1	9 w preg.	?		200		*	U
115	S20000016F/MIF1	7 w preg	NO		600	TOP	*	U

Summary table of ongoing pregnancies

Abbreviations: ABN (Abnormality at term), Am or ame (amenorrhoea), Cat (Category), GEM (Gemeprost), MIF (Mifepristone), MIS (Misoprostol), NL (Normal), OC (Oral contraceptive), OUT (Outcome), PG (Prostaglandins), SA (Spontaneous abortion), SUL (Sulprotone), TTOP (Therapeutic Termination of Pregnancy), TTIPM (Therapeutic Termination of Pregnancy with Malformation), U or UNK (Unknown), W (weeks), * (changed her mind), ** (diagnosis error), *** (did not return), TOP (Surgical early termination of pregnancy).

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Percentage Rates for Abortion(Abs) Complications
(per 100 patients)

Complications	Medical Abs* (<49 days gestation)	Surgical Abs** (all gestations)	Spontaneous Abs*** (all gestations)
Death	None in Trials	0.001% (1:100,000)	0.0007 ¹ (0.7:100,000) (0.3:100,000 ≤ 12 wk GA) 59% due to infection 18% due to hemorrhage 13% due to embolism 5% due to anesthesia 5% other causes
Perforations	None in Trials	0.004	
Transfusions	0.1	0.06	
Hemorrhage ² (>500cc or >2gm/dl)	0.6-2.0	0.05-5.0 ³	
Retained products	3-5	0.5-1.0	
Endometritis/ Salpingitis	None in Trials	1.0-5.0	4
Ashermann's (scarring down of uterine cavity)	unknown	0.1-2.3 ⁵	
Anesthetic	None in Trials	0.2	

*Data from NDA 20-687

**Scott JR, Di Saia PH, Hammond CB, Spellacy WN (eds.) Danforth's obstetrics and gynecology, 8th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999, p. 577.

***Saraiya Marvelon®, Green C, Berg C, Hopkins F, Koonin L, Atrash H, Obstetrics and Gynecology, Vol. 94; No. 2, August 1999. Pp 172-176.

¹ Databases on spontaneous abortion are incomplete, as there is no required reporting, and not all are managed in hospitals. No references could be found to establish the incidence of hemorrhage, transfusion, retained products, endometritis/salpingitis, Ashermann's syndrome, or anesthetic complications.

² A study of measured blood loss with first trimester medical vs surgical abortions by YF Chan, PC Ho, HK Ma, 1993 (*Contraception, Vol 47:pp 85-95, 1993*) revealed >400 cc blood loss in 2.1% of medical Ab vs. 0% of surgical AB, and 300-400 cc blood loss by 5.2% of medical Ab vs. 0% of surgical Ab.

³ This includes more advanced gestational ages than for medical Ab, and these would be expected to result in larger blood losses

⁴ Some spontaneous abortions may be caused by pelvic infection.

⁵ This includes more advanced gestational ages than for medical Ab, and these would be expected to result in a higher incidence of Ashermann's Syndrome.

CONSULTATION RESPONSE
Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment
(OPDRA; HFD-400)

DATE RECEIVED: 8/ 1/ 2000

DUE DATE: 9/ 5/ 2000

OPDRA CONSULT #: 00-0203

TO:

(HFD-580)

Division of Reproductive and Urologic Drug Products

THROUGH:

Project Manager
(HFD-580)

PRODUCT NAME: Mifeprex (mifepristone tablets)

MANUFACTURER:

Population Council

NDA #: 20-687

SAFETY EVALUATOR: _____

OPDRA RECOMMENDATION:

OPDRA has no objections to the use of the proprietary name, Mifeprex. See the checked box below.

- FOR NDA/ANDA WITH ACTION DATE BEYOND 90 DAYS OF THIS REVIEW**
This name must be re-evaluated approximately 90 days prior to the expected approval of the NDA. A re-review of the name prior to NDA approval will rule out any objections based upon approvals of other proprietary names/NDA's from the signature date of this document. A re-review request of the name should be submitted via e-mail to "OPDRAREQUEST" with the NDA number, the proprietary name, and the goal date. OPDRA will respond back via e-mail with the final recommendation.
- FOR NDA/ANDA WITH ACTION DATE WITHIN 90 DAYS OF THIS REVIEW**
OPDRA considers this a final review. However, if the approval of the NDA is delayed beyond 90 days from the date of this review, the name must be re-evaluated. A re-review of the name prior to NDA approval will rule out any objections based upon approvals of other proprietary names/NDA's from this date forward.
- FOR PRIORITY 6 MONTH REVIEWS**
OPDRA will monitor this name until approximately 30 days before the approval of the NDA. The reviewing division need not submit a second consult for name review. OPDRA will notify the reviewing division of any changes in our recommendation of the name based upon the approvals of other proprietary names/NDA's from this date forward.

/S/

9/22/2000

/S/

9/22/00

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment
Phon _____
Fax: _____

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration

CONSULTATION RESPONSE
Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment
(OPDRA; HFD-400)

DATE RECEIVED: 8/ 1/ 2000

DUE DATE: 9/ 5/ 2000

OPDRA CONSULT #: 00-0203

TO:

Division of Reproductive and Urologic Drug Products
(HFD-580)

THROUGH:

Project Manager
(HFD-580)

PRODUCT NAME: Mifeprex (mifepristone tablets)

MANUFACTURER:

NDA #: 20-687

Population Council

SAFETY EVALUATOR: _____

OPDRA RECOMMENDATION:

OPDRA has no objections to the use of the proprietary name, Mifeprex. See the checked box below.

FOR NDA/ANDA WITH ACTION DATE BEYOND 90 DAYS OF THIS REVIEW

This name must be re-evaluated approximately 90 days prior to the expected approval of the NDA. A re-review of the name prior to NDA approval will rule out any objections based upon approvals of other proprietary names/NDA's from the signature date of this document. A re-review request of the name should be submitted via e-mail to "OPDRAREQUEST" with the NDA number, the proprietary name, and the goal date. OPDRA will respond back via e-mail with the final recommendation.

FOR NDA/ANDA WITH ACTION DATE WITHIN 90 DAYS OF THIS REVIEW

OPDRA considers this a final review. However, if the approval of the NDA is delayed beyond 90 days from the date of this review, the name must be re-evaluated. A re-review of the name prior to NDA approval will rule out any objections based upon approvals of other proprietary names/NDA's from this date forward.

FOR PRIORITY 6 MONTH REVIEWS

OPDRA will monitor this name until approximately 30 days before the approval of the NDA. The reviewing division need not submit a second consult for name review. OPDRA will notify the reviewing division of any changes in our recommendation of the name based upon the approvals of other proprietary names/NDA's from this date forward.

APPROVED THIS DAY
C. J. [unclear]

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Phone: _____

Fax: _____

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

FEB 15 2000

Addendum to the Summary of Chemistry Review of NDA 20-687

A. Drug Product:

On February 14, 2000, the Office of Compliance has made a recommendation of "Acceptable" for the _____

IS/

2/15/00

Division of Reproductive and Urologic Drug Products
DNDC II, Office of New Drug Chemistry

cc: original NDA 20-687
HFD-580/Div File
HFD-580/ _____
HFD-820/ _____

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

DIF

FEB 14 2000

Summary of Chemistry Review of NDA 20-687

A. Drug Substance

The drug substance, mifepristone, is a new molecular entity exhibiting anti-progestational activity in vivo. It is manufactured by Shanghai Hualian Pharmaceutical Co., LTD, via _____

_____ The Shanghai Hualian Pharmaceutical Co., LTD is not in compliance with cGMP.

The sponsor indicated that _____ is available from _____ manufacturers including the manufacturer of the drug substance, and also indicated that _____ is being used for manufacturing another drug product in Europe. Therefore, if the sponsor can commit to notifying the Agency with a supplement, whenever either a new vendor is introduced or any manufacturing process is changed by the approved vendor, _____ can be used as a _____ more accurately, starting intermediate.

The structure of the drug substance was characterized by various _____ techniques such as _____ and the proposed structure is deemed identical to that made by Roussel Uclaff. However, there is some uncertainty in the distinction between _____

Specifications are considered to be adequate for controlling the quality of the drug substance with _____ However, some reservation exists in the system suitability of the method.

Based on the available stability data, the sponsor stated that the drug substance will be retested _____ before release for the manufacture of the drug product.

B. Drug Product:

The drug product is a conventional oral tablet containing 200mg of mifepristone and is manufactured by _____, which is in compliance to cGMP. QC release tests for raw materials, finished product, and stability testing are done by _____, which is not in compliance to cGMP.

Specifications are deemed adequate for controlling the quality of the drug product pending resolution of the dissolution specification.

A limited amount of stability data are available from one primary batch with 6 months at 25°C/60%RH and 40°C/75%RH together with supportive data from Roussel Uclaff's one clinical batch manufactured in 1994 and three batches made in 1986. This supportive

data were generated from different packaging configurations making little value for extrapolating the primary stability data. With all the available data, maximum allowable expiration date for the product is determined to be 12-month.

The tradename, Mifeprex, was not accepted, but _____by OPDRA.

Three 200mg tablets are packaged into a blister card, which is then packaged into a carton. Twelve of this carton are packaged into an intermediate carton and eight of this intermediate cartons are packaged into a shipping carton.

The shipping carton does not state either tradename or established name, but has only NDC number, shipper code, expiration date, and barcode. This was cleared by the Division of Labeling and Nonprescription Compliance/ Office of Compliance.

Conclusions and Recommendations

Overall, from chemistry point of view, this NDA is approvable pending resolution of some issues delineated in the Chemistry Review #4.

/S/ 2/14/00

Division of Reproductive and Urologic Drug Products
DNDC II, Office of New Drug Chemistry

cc: original NDA 20-687
HFD-580/Div File
HFD-580/ _____
HFD-820, _____

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

NDA 20-687

FEB 7 2000

Pharmacology Labeling Review

Under Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:

Mifepristone – paragraph 3 should be changed to

[]

Under Pregnancy

Teratogenic Effects

Animal Data – The paragraph on mifepristone should be changed to the following:

[]

A second paragraph on _____ should be added after the first paragraph and read as follows

[]

I spoke with _____ about the _____ carcinogenesis label and we agreed on the shortened version since the study was negative and not relevant to this single dose indication.

/S/

2/7/05

NDA 20-687
HFD-580

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

CONSULTATION RESPONSE
Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment
(OPDRA; HFD-400)

DATE SENT: January 4, 2000

DUE DATE: January 13, 2000

OPDRA CONSULT #: 99-085

TO (Division):

 _____ Division of Reproductive and Urologic Drug Products
(HFD-580)

PRODUCT NAMES:

Mifeprex (mifepristone tablets)

Alternate name - _____

NDA: 20-687

MANUFACTURER: Population Council

CASE REPORT NUMBER(S): N/A

SUMMARY:

In response to a November 10, 1999 request by the Division of Reproductive and Urologic Drug Products, OPDRA conducted a review of the potential name confusion of the proposed proprietary name, Mifeprex, and the alternative name, _____ with other approved proprietary/generic names. This review includes studies conducted within OPDRA with emphasis on the evaluation of the potential medication errors in handwriting and verbal communication of the proposed proprietary name and the alternative name.

OPDRA RECOMMENDATION:

OPDRA does not recommend the use of the proprietary name, Mifeprex. However, OPDRA does not object to the use of the alternative proprietary name, _____ See review for details.

/S/

1/10/2000

/S/

1/11/00

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Phone: _____

Fax: _____

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

11/6/92

Product License and Labeling for France

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**



SAINT DENIS, le

06 NOV. 1998

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

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

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

Monsieur,

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

- MIFEGYNE 200 mg, comprimé.

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

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


J.-M. ALEXANDRE

MIF 003289a

SAINT DENIS, le

06 NOV. 1998

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

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
RECTIFICATIF**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

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

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

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

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

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

DECIDE

ARTICLE 1er.-

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

- aux données cliniques
- aux propriétés pharmacologiques

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

ARTICLE 2 -

Les autres informations des annexes ne sont pas modifiées.

ARTICLE 3.-

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Pour Ampliation

LE DIRECTEUR DE L'ÉVALUATION

Pt. Jean-Michel ALEXANDRE

FAIT A ST DENIS, le

06 NOV. 1998

LE DIRECTEUR GENERAL
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

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

J.-M. ALEXANDRE

ANNEXE I

06 NOV. 1998

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- malnutrition.

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

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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

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

1) Interruption volontaire de la grossesse par méthode médicale

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

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

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

● Déroulement de la méthode

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

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

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

● Risques liés à la méthode

- Echecs

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

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

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

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

- Métrorragies

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

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

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

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

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

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

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

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

- Déroulement de la méthode

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

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

- Risques liés à la méthode

- Métrorragies

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

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

- Autres risques

Ils sont ceux de toute intervention chirurgicale.

3) Interruption thérapeutique de grossesse

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

Une attestation de prescription doit être remplie par le médecin.

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

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

4) Dans tous les cas

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

Précautions d'emploi

1) Dans tous les cas

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

2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

- En cas de grossesse sur dispositif intra utérin, celui-ci sera retiré avant la prise de MIFEGYNE.
- Par mesure de précaution, en raison d'accidents cardio-vasculaires graves survenus avec certaines prostaglandines (sulprostone par voie intra-musculaire), et bien qu'aucun accident n'ait été rapporté avec les analogues de PGE₁ actuellement utilisées, il est recommandé de ne pas recourir à cette méthode chez les femmes de plus de 35 ans et qui fument plus de 10 cigarettes par jour.

- Conditions d'administration des prostaglandines :

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

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

On respectera les précautions d'emploi des prostaglandines.

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

Association déconseillée.

+ AINS dont l'aspirine

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

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

En conséquence :

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

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

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

Allaitement.

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

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

4.8 Effets indésirables

- Effets indésirables les plus fréquemment rencontrés

- Appareil Urogénital :

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

- Appareil digestif :

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

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

- Autres effets indésirables

- Peau et phanères :

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

- Autres appareils :

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE / ANTIPROGESTATIF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

6. **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

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

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

Laboratoire EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 Paris

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II

NOTICE

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

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

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

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

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

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

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 PARIS

f) NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

MIFEGYNE est préconisée dans les situations suivantes :

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

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT

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

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

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

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

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

b) MISES EN GARDE SPECIALES

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

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

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

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

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

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

- déroulement de la méthode :

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

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

En pratique :

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

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

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

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

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

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

- Risques liés à la méthode

- Echecs :

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

- Saignements :

la survenue de saignements, parfois abondants, et/ou prolongés jusqu'au 12^{ème} jour après la prise de MIFEGYNE, est possible.

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

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

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

Déroulement de la méthode

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

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

En pratique :

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

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

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

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

3) Interruption de grossesse pour raisons médicales

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

Une attestation de prescription doit être remplie par votre médecin.

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

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

4) Dans tous les cas

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

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

1) Dans tous les cas

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

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

2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

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

3) Interruption thérapeutique de grossesse :

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

d) **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

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

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

e) **GROSSESSE - ALLAITEMENT**

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

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

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

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

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

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

f) **CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

g) **SPORTIFS**

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

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

a) POSOLOGIE

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

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

c) FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

Selon la prescription médicale.

d) DUREE DU TRAITEMENT

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

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

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

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

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

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

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

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

6. CONSERVATION

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

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

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

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

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

Comprimé.

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

Respecter les doses prescrites.

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

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

Médicament réservé aux établissements de soins autorisés.

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

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

MIFEGYNE®

② FRANCE

MIFEPRISTONE

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

1. IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT

a) DÉNOMINATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

b) COMPOSITION PAR COMPRIMÉ

Principe actif :

Mifepristone 200 mg

Excipients :

Silice colloïdale anhydre 3 mg

Acide de maïs 100 mg

Povidone 12 mg

Sucrose de végétation 3 mg

Calcium métasilicaté 30 mg

c) FORME PHARMACIUTIQUE

Comprimé.

d) CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE

AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GÉNÉRALE / ANTI-PROGESTATIF 4000 X 801 : système Génésio-Ulétaire et Hormones Sexuelles

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

Elle permet donc l'interruption de la grossesse. Elle permet également de dilater l'orifice inférieur de l'utérus au stade.

e) NOM ET ADRESSE DE L'ÉDIFICATEUR

Laboratoires EBELEYN - 6, rue Christophe Colomb - 75008 PARIS

Fabrique : GALEN S.A. - 41200 La Chaussée-Saint-Victor

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MÉDICAMENT

MIFEGYNE est présentée dans les situations suivantes :

1. comme méthode médicale alternative à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine (interruption volontaire de grossesse ou IVG).

- au plus tard au 49ème jour, avant le premier jour de vos dernières règles.

- en association à une progestérone (substance qui augmente les contractiles de l'utérus, administrée 36 à 48 heures après la prise de MIFEGYNE).

2. dans la préparation de cet utérus à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration.

3. en préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse par méthode médicale.

L'administration de MIFEGYNE permet de diminuer de manière importante les doses de prostaglandine nécessaires à l'aspiration.

4. pour l'induction du travail lors des grossesses interrompues avant du fœtus dans l'utérus.

MIFEGYNE est particulièrement indiquée si l'utilisation de prostaglandine n'est pas possible.

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- d'une femme opérée, 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'autres symptômes non énumérés par le traitement.

b) Dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG) par méthode médicale :

- si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie.

- si votre grossesse date de 50 jours ou plus à l'incl-elle, si le premier jour de vos dernières règles date de 50 jours ou plus.

- si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine.

- en raison de la nécessité de prescrire une progestérone :

- si vous êtes allergique aux progestérone.

- si vous souffrez ou avez souffert de certains problèmes cardio-vasculaires : angor (origine de palpitations, syndrome ou maladie de Raynaud, trouble circulatoire touchant les artères du corps, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère (élévation importante de la tension artérielle).

c) dans la préparation de cet utérus à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) par aspiration :

- si le diagnostic de grossesse n'a pas été confirmé par un examen biologique ou par une échographie.

- si votre grossesse date de 64 jours ou plus à l'incl-elle, si le premier jour de vos dernières règles date de 64 jours ou plus.

- si votre médecin suspecte une grossesse extra-utérine.

d) dans l'interruption thérapeutique de grossesse :

les contre-indications sont celles de la progestérone utilisée.

e) dans l'induction du travail lors des grossesses interrompues (avant fœtus dans l'utérus) :

les contre-indications sont celles de la progestérone utilisée. Les contre-indications sont celles de la progestérone utilisée. Vous pouvez demander plus d'informations à votre médecin.

Pour réduire les douleurs, afin de réduire de votre médecin, l'utilisation de MIFEGYNE est généralement DÉCONSEILLÉE si vous souffrez :

- d'insuffisance hépatique ou rénale (trouble sévère de la fonction rénale).

- de malnutrition.

- si vous prenez régulièrement un traitement anti-inflammatoire de type non-stéroïdien dont l'aspirine, car ils peuvent diminuer l'efficacité de la méthode (cf. rubrique Interactions).

4) MISE EN GARDE SPÉCIALE

a) Dans l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

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

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

- nécessité de prises d'un autre traitement associé (progestérone) lors d'une seconde consultation.

- nécessité d'une consultation de contrôle (1ère consultation) dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE, afin de vérifier que l'aspiration a été complète.

- possibilité d'un échec de la méthode, impliquant dans ce cas un complément chirurgical au traitement.

La consultation de contrôle est donc absolument nécessaire pour vérifier l'efficacité de la méthode et en bonne tolérance. Cette consultation peut être répétée en cas de doute sur l'efficacité de traitement. L'interruption volontaire de grossesse comporte des risques et se fait dans les conditions suivantes :

b) Interactions et précautions :

- **Interactions et précautions :** Il est recommandé de ne pas prendre de contraceptifs hormonaux pendant 7 jours, la première consultation aura lieu avant le 49ème jour d'aménorrhée sévère de règles. Au cours de cette consultation, un document d'information vous sera remis. La prescription de MIFEGYNE sera impérativement écrite, 36 à 48 heures plus tard, de celle d'une progestérone par voie vaginale ou orale : en effet, en l'absence de progestérone, le risque d'échec de la méthode atteint au moins 20%.

c) En résumé :

1. après administration de MIFEGYNE, vous retenez chez vous avec un nouveau rendez-vous 36 à 48 heures plus tard, en station de Mifepreston® et vous rendez en cas de nécessité, notamment en cas de saignements très abondants. Les saignements s'arrêtent généralement habituellement 1 à 2 jours après la prise de MIFEGYNE. Dans de rares cas, une aspiration pourrait également se produire avant votre rendez-vous pour la prise de progestérone. Une vérification de l'efficacité complète d'impasse et vous devez donc retourner au centre pour votre rendez-vous.

2. Vous revenez ensuite au centre prescripteur pour la prise de la progestérone. Vous devez en retourer au centre pour votre rendez-vous. Il est déconseillé, une saignements d'une consultation. L'absence de fœtus ou présence de fœtus peut être constatée par votre médecin.

3. Vous devez ensuite revenir obligatoirement au centre pour la consultation de contrôle 10 à 14 jours après la prise de MIFEGYNE. En cas de grossesse persistante ou d'impasse incomplète, une autre méthode d'interruption de grossesse vous sera proposée. Il est donc recommandé de ne pas vous désigner de votre prescripteur jusqu'à cette date. La prescription et l'administration de MIFEGYNE et de progestérone, ainsi que la surveillance sont soumises à la législation en vigueur concernant l'IVG. Ainsi, elles ne peuvent être effectuées que par un médecin et dans un établissement d'hygiène publique ou dans un établissement privé satisfaisant aux dispositions de l'article L175 du Code de la Santé Publique. Le signataire d'une lettre de consentement atteste que vous avez été pleinement informée de la méthode médicale d'interruption de grossesse par MIFEGYNE et progestérone et de ses risques.

Précautions à la prise

Efficacité :

La méthode classique MIFEGYNE et prostaglandine n'est pas efficace à 100 %. En moyenne le taux de succès est de 96 %.

Suivi :

La survenue de saignements, parfois abondants, est prolongée jusqu'à 12ème jour après la prise de MIFEGYNE, est possible. Le suivi médical est recommandé chez toutes les femmes et ne sera réellement une preuve de l'efficacité du traitement. De plus, en raison du risque de saignement lors de la méthode médicale, les patientes portantes de troubles de la coagulation (anémie congénitale, etc...) ou d'antécédents de saignements doivent être particulièrement surveillées. Le choix de la méthode d'IVG (médicale ou par aspiration) doit être fait en consultation par votre médecin, dans ces situations particulières.

2) Lors de la planification de cet acte, une interruption volontaire de grossesse par aspiration

Déroulement de la méthode

Afin de respecter le délai légal (un Français de référence de 7 jours, la première consultation aura lieu avant le 7ème jour d'amenorrhée (absence de règles). Au cours de cette consultation, un document d'information vous sera remis. La prescription de MIFEGYNE sera impérativement suivie, 20 à 48 heures plus tard d'une aspiration. Un délai plus court ou plus tardif compromet l'efficacité de traitement préconisée.

En pratique :

Le traitement consiste en la prise d'un comprimé de MIFEGYNE. Après administration de MIFEGYNE, vous serez chez vous avec un rendez-vous 20 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'efficacité complète d'IVG et vous devez donc retourner au centre pour cela. Vous recevrez un numéro de téléphone à appeler en cas d'urgence. Vous devrez ensuite obligatoirement se rendre à l'aspiration. Vous recevrez un repas quelques heures après l'aspiration, mais revenez chez vous avec, le cas échéant une ordonnance de contraception.

3) Interruption de grossesse pour raisons médicales

Ces interruptions de grossesse doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur (articles L. 102-2 et L. 102-12 du Code de la Santé Publique). Une situation de prescription doit être remplie par votre médecin. La signature d'une lettre de consentement par vos soins n'est pas requise dans ce cas, ni pour l'interruption de travail pour grossesse interrompue (avant de l'acte). Dans ces situations l'utilisation de prostaglandines peut comporter certains risques : cependant MIFEGYNE permet de diminuer les doses de prostaglandines nécessaires. En outre, dans la situation médicale, les risques des autres méthodes d'interruption thérapeutique de grossesse pour les grossesses de plus de 12 semaines, sont également pris en compte.

4) Dans tous les cas

L'emploi de MIFEGYNE exige la présence de l'assistante infirmière de votre centre de référence et d'une façon générale les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse.

5) PRÉCAUTIONS D'USAGE

1) Dans tous les cas :

En raison de certaines propriétés de MIFEGYNE, un traitement par les corticoïdes pourrait voir son efficacité diminuer pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFEGYNE. Prenez votre médicament si vous êtes asthmatique, et que vous prenez actuellement un traitement corticoïde, afin qu'il agisse et évite le traitement.

2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

- En cas de grossesse survenue par accident, celui-ci sera noté avant la prise MIFEGYNE.

- Par mesure de précaution, en raison de rares incidents cardio-vasculaires survenus au cours de l'utilisation de certains 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.

- Contre-indication d'administration des prostaglandines : pendant l'administration et dans les trois heures qui suivent l'administration, vous serez surveillée au centre prescripteur, lequel dispose des moyens de surveillance appropriés.

3) Interruption thérapeutique de grossesse

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

6) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

En cas de saignements utérins douteux, ne prenez pas d'anti-inflammatoires ou d'aspirine sans avis médical : le centre prescripteur vous prescriera un traitement adéquat.

APRÈS D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MÉDECIN.

7) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Cette méthode d'interruption volontaire de grossesse comporte des risques. Il est donc impératif 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 évoluera au cas par cas le contrôle à venir. Si la grossesse se poursuit et que vous souhaitez la garder, dans la mesure où il existe peu de renseignements sur les risques pour l'enfant à naître, discutez en avec votre médecin afin de bénéficier d'une surveillance prénatale soignée (échographies répétées).

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

D'UNE FACON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

8) COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT

a) POSOLOGIE

1. Dans l'interruption volontaire de grossesse :

Le schéma suivant sera prescrit par le médecin et effectué par lui-même ou par le personnel infirmier sous délégation médicale.

- 3 comprimés de MIFEGYNE en une seule prise.

- 20 à 48 heures plus tard, administration d'une prostaglandine, sous forme de comprimé par voie orale ou gélécule par voie vaginale ;

2. Pour la planification de cet acte à l'interruption de grossesse par aspiration :

1 comprimé de MIFEGYNE en présence du médecin ou du personnel infirmier sous délégation médicale, suivi 20 heures à 48 heures plus tard de la méthode par aspiration.

3. En cas d'interruption thérapeutique de grossesse :

3 comprimés de MIFEGYNE en une seule prise, en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale, suivis, 20 à 48 heures après, d'une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée.

4. En cas d'absence de travail lors des saignements interrompus (avant de l'acte) :

3 comprimés de MIFEGYNE par jour, pendant 3 jours.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

c) FRÉQUENCE ET MOMENT AUCUN, LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ

Selon la prescription médicale.

d) DURÉE DU TRAITEMENT

MIFEGYNE est administré en une seule prise (voir ci-dessus), sauf en cas d'absence de travail, dans les grossesses interrompues, où le traitement est administré pendant 3 jours.

e) CONSULTE A TENIR EN CAS DE SURDOURAGE

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

9. EFFETS NON SOUHAITÉS ET GÉNÉRANTS

CONTRAINDICATIONS, CE PRODUIT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES ENTRAÎNER DES EFFETS PLUS OU MOINS GÉNÉRANTS :

- Des saignements abondants d'abaissement dans environ 1 % des cas et peuvent nécessiter un traitement dans environ 1 % des cas.

- Des saignements utérins, souvent douteux, sont assez fréquents : dans 10 à 45 % des cas, ils surviennent dans les heures suivant la prise de prostaglandine. Ils sont généralement corrigés par un traitement adéquat contre le saignement.

- Dans l'interruption thérapeutique de grossesse, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines suivies chez les femmes multipares ayant une cicatrice de césarienne.

- Des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhées sont souvent observés après l'administration de la prostaglandine.

- Une chute de tension dans de rares cas.

- Autres effets décrits exceptionnellement :

Alergies, telles que éruption maculeux ou urticaire, et autres manifestations allergiques. Mieux de rien, mieux en fin.

SIGNEZ A VOTRE MÉDECIN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNÉRANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

10. CONCLUSION

NE PAS CONSIDÉRER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR.

11. DATE DE RÉVISION DE LA NOTICE

Novembre 1999.

2 - UK

MIFEGYNE - PATIENT INFORMATION LEAFLET

THIS LEAFLET IS FOR PATIENTS UNDERGOING THERAPEUTIC TERMINATION OF PREGNANCY BETWEEN 13 AND 20 WEEKS GESTATION.

PLEASE READ THIS LEAFLET CAREFULLY BEFORE RECEIVING YOUR TREATMENT AND ASK THE DOCTOR TO EXPLAIN ANY POINTS THAT ARE NOT CLEAR.

BEFORE TAKING THE MIFEGYNE TABLETS, THE DOCTOR WILL ASK YOU TO CONFIRM THAT YOU HAVE READ AND UNDERSTOOD THE INFORMATION GIVEN IN THIS LEAFLET.

THE TREATMENT

The treatment will consist of three Mifegyne tablets each containing 200mg of a medicine called mifepristone. The three tablets will be followed about 2 days later with one or more vaginal pessaries containing 1.0mg of a medicine called gemeprost.

The tablets also contain the following ingredients: anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose and magnesium stearate. The UK product licence for Mifegyne is held by EXELGYN, 6 rue Christophe Colomb, F-75008 PARIS. The product is manufactured in France by Roussel Uclaf, Compiègne.

Mifegyne acts by blocking the effects of progesterone, a hormone which is needed for pregnancy to continue. Gemeprost is a different type of hormone (a prostaglandin) which will help expel the pregnancy. The two hormones must be used one after the other for the treatment to work. Mifegyne is used in combination with gemeprost for termination of pregnancy between 13 and 20 weeks gestation.

IS THE TREATMENT SUITABLE FOR YOU?

Most women can have the treatment. However some women should not. You should not have the treatment if:

- you are not definitely pregnant
- you have an ectopic pregnancy (where the egg has implanted in your tubes rather than in your womb)

In some other circumstances the treatment may also be unsuitable so please tell the doctor if:

- you have a heart complaint or are receiving treatment for high blood pressure
- you suffer badly from asthma, bronchitis or have diabetes
- you suffer from other serious conditions or are taking medicines of any kind
- you know you have high blood cholesterol levels
- you have ever had a bad reaction or are allergic to mifepristone
- you are a smoker aged more than 35 years

The doctor will then be able to discuss with you if you are able to have the treatment.

If you are breast feeding you should stop for at least 14 days. Your doctor will be able to advise you when breast feeding can be restarted.

WHAT ABOUT OTHER MEDICINES?

Some other medicines may interfere with the treatment and should not be used until it is over. These include some pain relief tablets such as aspirin, ibuprofen and mefenamic acid which should not be taken after you have had the Mifegyne tablets and until termination is completed with gemeprost. If you need to take any other medicines, please tell your doctor.

HOW WILL I TAKE THE TREATMENT?

- you will be given 3 tablets of Mifegyne to swallow with some water which you must take at the hospital or clinic.
- you will be able to go home 2 hours after taking the tablets once the doctor is sure you will not be sick.
- you will be given an appointment to return to the hospital 2 days later to be given the prostaglandin pessary and you will be hospitalised until the termination has been completed. Obviously, if there is any cause for concern you can either contact the hospital or return to the hospital prior to the appointment time.
- your doctor will arrange a follow-up visit to check the treatment has been successful.

MIFEGYNE - PATIENT INFORMATION LEAFLET

THIS LEAFLET IS FOR PATIENTS RECEIVING MIFEGYNE PRIOR TO SURGICAL TERMINATION OF PREGNANCY.

PLEASE READ THIS LEAFLET BEFORE RECEIVING YOUR TREATMENT AND ASK THE DOCTOR TO EXPLAIN ANY POINTS THAT ARE NOT CLEAR.

BEFORE TAKING THE MIFEGYNE TABLETS, THE DOCTOR WILL ASK YOU TO CONFIRM THAT YOU HAVE READ AND UNDERSTOOD THE INFORMATION GIVEN ON THIS LEAFLET.

ABOUT THE TABLETS

Mifegyne tablets contain 200mg of a medicine called mifepristone.

The tablets also contain the following ingredients: anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose and magnesium stearate. The UK product licence for Mifegyne is held by EXELGYN, 6 rue Christophe Colomb, F-75008 PARIS. The product is manufactured in France by Roussel Uclaf, Compiègne.

Mifegyne acts by blocking the effects of progesterone, a hormone which is needed for pregnancy to continue. Mifegyne also softens and dilates the opening to the womb. Mifegyne is used prior to surgical termination of pregnancy.

THE TREATMENT

The treatment will consist of three Mifegyne tablets which will be taken in the presence of your doctor. This will be followed within 2 days by a surgical procedure which will terminate the pregnancy. Your doctor will explain this to you.

WILL THE TREATMENT SUIT YOU?

Most women can have the treatment. However some women should not. You should not have the treatment if:

- you are not definitely pregnant
- you have an ectopic pregnancy (where the egg has implanted in your tubes rather than in your womb)

In some other circumstances the treatment may also be unsuitable so please tell the doctor if:

- you have a heart complaint or are receiving treatment for high blood pressure
- if you suffer badly from asthma, bronchitis or have diabetes
- you suffer from any condition or illness or are taking medicines of any kind
- you know you have high blood cholesterol levels
- you have ever had a bad reaction or are allergic to mifepristone

The doctor will then be able to discuss with you if you are able to have the treatment.

If you are breast feeding, you should stop for at least 14 days. Your doctor will be able to advise you when breast feeding can be restarted.

WHAT ABOUT OTHER MEDICINES?

Some medicines may interfere with the treatment and should not be used until it is over. These include some pain relief tablets such as aspirin, ibuprofen and mefenamic acid which should not be taken after you have had the Mifegyne tablets and until after the surgical procedure. If you need to take other medicines, please tell your doctor.

HOW WILL I TAKE THE TREATMENT?

- you will be given 3 tablets of Mifegyne to swallow with some water which you must take at the hospital or clinic.
- you will be able to go home 2 hours after taking the tablets once the doctor is sure you will not be sick.
- you must then return to the hospital within 2 days for a surgical procedure which your doctor will explain to you. You will be told when to return to the hospital and given an appointment time. Obviously, if there is any cause for concern you can either contact the hospital or return to the hospital prior to the appointment time.

MIFEGYNE - PATIENT INFORMATION LEAFLET

THIS LEAFLET IS FOR PATIENTS UNDERGOING MEDICAL TERMINATION OF PREGNANCY OF UP TO 63 DAYS GESTATION.

PLEASE READ THIS LEAFLET BEFORE RECEIVING YOUR TREATMENT AND ASK THE DOCTOR TO EXPLAIN ANY POINTS THAT ARE NOT CLEAR.

BEFORE TAKING THE MIFEGYNE TABLETS, THE DOCTOR WILL ASK YOU TO CONFIRM THAT YOU HAVE READ AND UNDERSTOOD THE INFORMATION GIVEN ON THIS LEAFLET.

THE TREATMENT

The treatment will consist of three Mifegyne tablets each containing 200mg of a medicine called mifepristone. The three tablets will be followed about 2 days later with a vaginal pessary containing 1.0mg of a medicine called gemeprost.

Mifegyne tablets also contain the following ingredients: anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose and magnesium stearate. The UK product licence for Mifegyne is held by EXELGYN, 6 rue Christophe Colomb, F-75008 PARIS. The product is manufactured in France by Roussel Uclaf, Compiègne.

Mifegyne acts by blocking the effects of progesterone, a hormone which is needed for pregnancy to continue. Gemeprost is a different type of hormone (a prostaglandin) which will help expel the pregnancy. The two hormones must be used one after the other to give the best possible chance for the treatment to work. Mifegyne is used for medical termination of pregnancy of up to 63 days gestation.

WILL THE TREATMENT SUIT YOU?

Most women can have the treatment. However, some women should not. You should not have the treatment if:

- you are not definitely pregnant
- you have an ectopic pregnancy (where the egg has implanted in your tubes rather than in your womb)
- the first day of your last period was more than 63 days ago. If there is any doubt the doctor can check the age of your pregnancy with a scanner.
- you have ever had a bad reaction or are allergic to mifepristone
- you are a smoker aged more than 35 years

In some other circumstances the treatment may also be unsuitable so please tell the doctor if:

- you have a heart complaint or are receiving treatment for high blood pressure
- if you suffer badly from asthma, bronchitis or have diabetes
- you suffer from other conditions or are taking medicines of any kind
- you know you have high blood cholesterol levels

The doctor will then be able to discuss with you if you are able to have the treatment.

If you are breast feeding, you should stop for at least 14 days. Your doctor will be able to advise you when breast feeding can be restarted.

WHAT ABOUT OTHER MEDICINES?

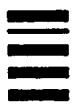
Some other medicines may interfere with the treatment and should not be used until it is over. These include some pain relief tablets such as aspirin, ibuprofen and mefenamic acid which should not be taken after you have had the Mifegyne tablets and until you have been for your check up. If you need to take other medicines, please tell your doctor.

HOW WILL I TAKE THE TREATMENT?

- you will be given 3 tablets of Mifegyne to swallow with some water which you must take at the hospital or clinic.
- you will be able to go home 2 hours after taking the tablets once the doctor is sure you will not be sick.
- you must then return to the hospital 2 days later to be given the prostaglandin pessary to make sure the treatment will work. Obviously, if there is any cause for concern you can either contact the hospital or return to the hospital prior to the appointment time.
- after you are given the pessary you should stay in the hospital/clinic for about 6 hours or until you and the doctor are happy that you are well and can go home.
- you will not be able to judge if the treatment has been successful, so you must return to the hospital/clinic for a check up about a week later.

5 FRANCE

MIFEGYNE®
MIFEPRISTONE
3 comprimés



Ces comprimés doivent être pris en présence
du médecin prescripteur



LOT: V



MIFEGYNE®

voie orale.
Indications
contre infections
sexuelles.
Indications
contre infections
sexuelles, contre
l'endométriose,
uniquement sur ordonnance.
NE PAS LASSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MIFEGYNE®
MIFEPRISTONE

3 comprimés à 200 mg

Exelgyn
LABORATOIRES
EXELGYN
4, rue Christophe Colomb
75008 Paris

Formule
Mifépristone 200 mg
Excipients q.s.p. ... un comprimé de 350 mg

EXELGYN
4, rue Christophe Colomb 75008 Paris
Fabricant N° 1195/88

Médicament autorisé n°556 473.0

Product License and Labeling for United Kingdom

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

Department of Health

MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0314

Facsimile 0171-273 0195

UJK



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

Dear Ms Basset

19/9/97

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

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

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

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

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

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

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

Yours faithfully

MISS A JOHNSON



MEDICINES CONTROL AGENCY

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

GRANT OF MARKETING AUTHORISATION

MARKETING AUTHORISATION NO: 16152/0001

AUTHORISED NAME:

Mifegyne
Mifepristone Tablets 200mg

Granted to:

EXELGYN
6 RUE CHRISTOPHE COLOMB
PARIS 75008
FRANCE

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

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

Date of Grant: 24 September 1997

Date of expiry: 23 March 1997

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



APPLICATION FOR CHANGE OF OWNERSHIP OF A MARKETING AUTHORISATION

MEDICINES ACT 1968, 1971 ; DIRECTIVE 65/65 EEC

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

1. NAME OF APPLICANT :

EXELGYN

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

2. ADDRESS :

6, RUE CHRISTOPHE COLOMB, PARIS 75008, FRANCE

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

Name of existing licence holder ROUSSEL LABORATORIES LIMITED

MA Number PL 0109/0232

Name of Product MIFEGYNE - MIFEPRISTONE 200MG

Date Granted 1 JULY 1991

Date of Expiry of existing licence CURRENTLY AT RENEWAL

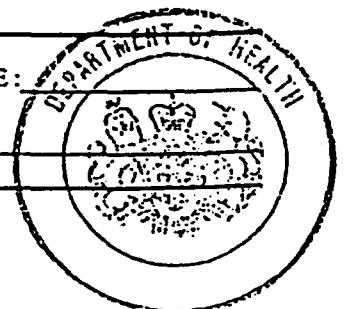
(if this Change of Ownership application had not been submitted)

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

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

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

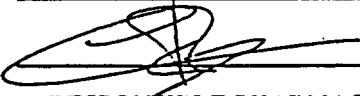
24TH SEPTEMBER 1997



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

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

Application Number PL 16152/0001

Signed (APPLICANT)  MS CATHERINE BASSET

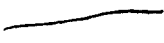
Status of Signatory RESPONSIBLE PHARMACIST

Company Name EXELGYN

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

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

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

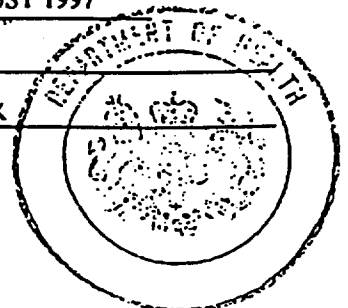
Signed (EXISTING MA HOLDER)  _____

Status of Signatory REGISTRATION MANAGER

Company Name HOECHST MARION ROUSSEL LTD

Telephone 01895 83 7651 Date 11TH AUGUST 1997

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



Department of Health

MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273



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

08/08/1997

Dear Sir/Madam

UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232

PRODUCT NAME : Mifegyne - Mifepristone Tablets 200mg

VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I

CHANGE CODE : 32

SERIAL NUMBER : 8

EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) : N/A

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

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

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

Yours faithfully

**MR R FRASER
VARIATIONS UNIT**



MIF 003293e

Department of Health

MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273



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

25/07/1997

Dear Sir/Madam

UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232

PRODUCT NAME : Mifegyne - Mifepristone Tablets 200mg

VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I

CHANGE CODE : 1

SERIAL NUMBER : 7

EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) : N/A

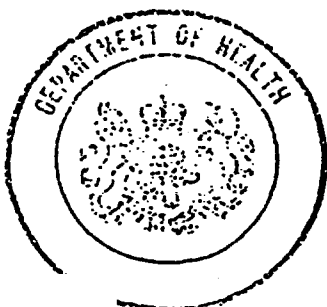
The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

To allow the addition of _____
_____ as an additional distribution and storage site. Also to delete Roussel
Laboratories Ltd., Denham, Uxbridge, UB9 5HP as an importer.

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

Yours faithfully

**MR R FRASER
VARIATIONS UNIT**



MIF 003293f

Department of Health

MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273 0311/0312/0313

Facsimile 0171-273 0310



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

12/10/1995

Dear Sir/Madam

UK MARKETING AUTHORISATION : PL 00109/0232

PRODUCT NAME : MIFEGYNE - MIFEPRISTONE TABLETS 200 MG

VARIATION TYPE : VARIATION TYPE I

CHANGE NUMBER : 1

SERIAL NUMBER : 4

EUROPEAN REFERENCE NUMBER (where applicable) :

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

To i) delete Roussel (Distriphar), Concord Road, London WC3 for storage and Roussel, Denham, Uxbridge, Middlesex for distribution, and ii) add _____
for storage and distribution.

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

Yours faithfully

**MR R FRASER
VARIATIONS UNIT**



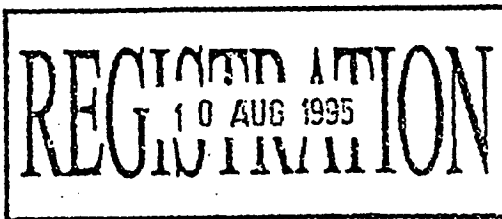
MIF 003293g

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



9 August 1995

Roussel Laboratories Ltd.
Broadwater Park
North Orbital Road
Uxbridge
Middx. UB9 5HP



Dear _____

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

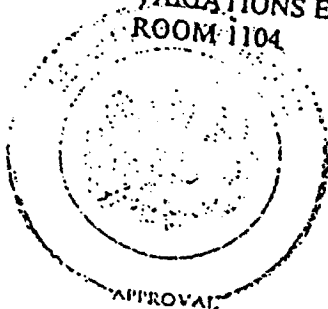
The Licensing Authority agrees to the request to vary the above Marketing Authorisation as detailed in your application. The proposed change is:

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

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

Yours sincerely

MS A AMBROSE
PRINCIPAL PHARMACEUTICAL OFFICER
VARIATIONS EVALUATION UNIT
ROOM 1104



MIF 003293h

Department of Health

MEDICINES CONTROL AGENCY

Market Towers 1 Nine Elms Lane London SW8 5NQ

Telephone 0171-273

Facsimile 0171-273



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

04/08/95

Dear _____

UK MARKETING AUTHORISATION: 00109/0232
PRODUCT NAME: MIFEGYNE

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

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

To extend the indications to include:

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

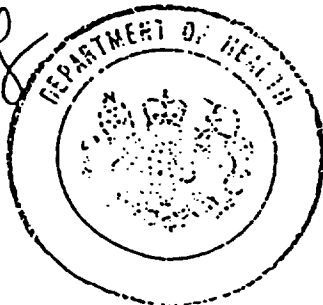
For use in combination with gemeprost for termination of pregnancy between 13 and 20 weeks gestation.

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

Yours sincerely

Kennedy

MRS K KENNEDY



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

Form MLA 221 (Revised 4/89)
Page 3

MEDICINES ACT 1968, 1971

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

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

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

6 Reason for variation :

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

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

7

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

Signed _____

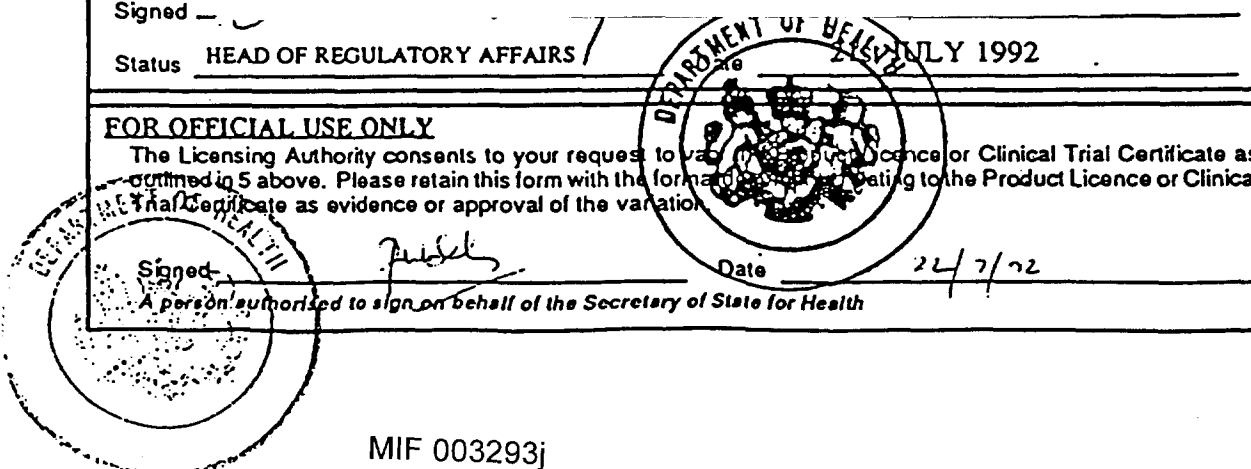
Status HEAD OF REGULATORY AFFAIRS

FOR OFFICIAL USE ONLY

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

Signed _____ Date 24/7/92

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



MIF 003293j

APPLICATION FOR VARIATION
TO PRODUCT LICENCE OR
CLINICAL TRIAL CERTIFICATE

Form MLA 221 (Revised 4/89)
Page 3

MEDICINES ACT 1968, 1971

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

Continued.....

5(a) Present

7a) CONTRAINDICATIONS

PREGNANCY OF 64 DAYS GESTATION AND OVER.

SUSPECTED ECTOPIC PREGNANCY.

CHRONIC ADRENAL FAILURE.

LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY.

KNOWN ALLERGY TO MIFEPRISTONE.

HAEMORRHAGIC DISORDERS AND TREATMENT WITH ANTI-COAGULANTS.

MODERATE TO HEAVY SMOKERS.

PATIENTS OVER 35 YEARS OF AGE.

5(b) Proposed

7a) CONTRAINDICATIONS

PREGNANCY OF 64 DAYS GESTATION AND OVER.

SUSPECTED ECTOPIC PREGNANCY.

CHRONIC ADRENAL FAILURE.

LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY.

KNOWN ALLERGY TO MIFEPRISTONE.

HAEMORRHAGIC DISORDERS AND TREATMENT WITH ANTI-COAGULANTS.

SMOKERS OVER 35 YEARS OF AGE.

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



APPLICATION FOR A PRODUCT LICENCE

MEDICINES ACT 1968, 1971, EEC 65/65

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

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

MIFEGYNE
MIFEPRISTONE TABLETS 200 MG

2 PL number allocated by LA: PL 0109/ 0232

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

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

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

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

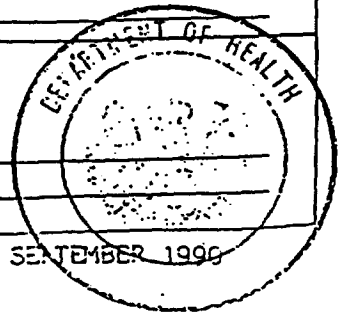
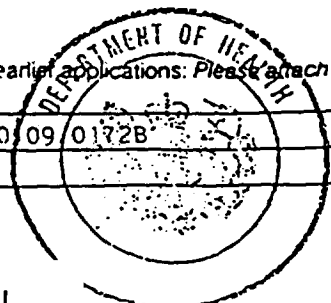
6 Activities for which licence is required: (please tick in appropriate box(es))

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

7 Applicants own reference number: _____

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

CTX 0109 0172B



25th SEPTEMBER 1990

9 Scientific Evidence:

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

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

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

10 Type of Application

Is this:

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

State number of PL _____

11 Fees Payable

Major (NAS)

Major (NAS) orphan drugs

Abridged; indicate which type:

Complex abridged

Standard abridged

Simple abridged

OFFICIAL USE ONLY

Fee to be checked by validation pharmacist _____

CORRECT YES/NO _____

Initialed: _____

Date: 11/11/95

If NO please state the appropriate _____

FEE PAYABLE:

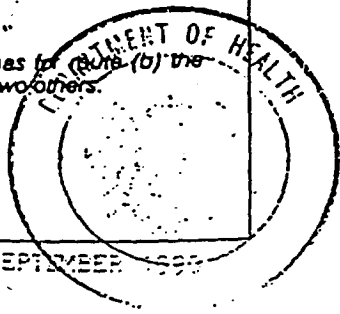
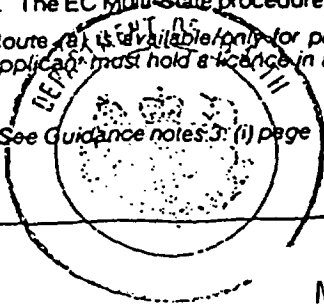
12 Are you applying for marketing authorisation using:

a. The EC concertation procedure? YES/NO

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

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

*See Guidance notes 3 (i) page (Annex 1)



25th SEPTEMBER 1995

3

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

a. EC countries in which a marketing Authorisation is held: _____

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

4

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

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

(ie 4.8(a)(i), (ii) or (iii)): _____

5

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

(b) If YES please give details and supply authorisation.

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

Give details of essentially similar product:

(c) Name: _____

(d) Manufacturer: _____

(e) (i) Country of 1st Authorisation: _____

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

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

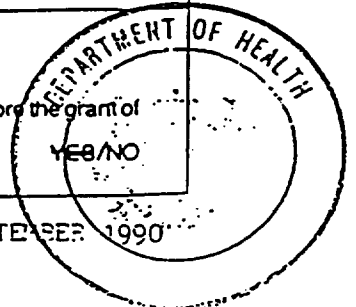
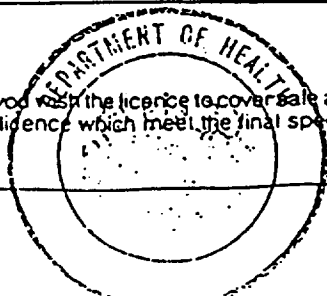
(f) Date of first authorisation in the EC of the originator's product
(this must be the same pharmaceutical form and dose as your application):

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

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

6

Do you wish the licence to cover sale and supply of essential test batches of the product manufactured before the grant of the licence which meet the final specification approved by the Licensing Authority?
YES/NO



25th SEPTEMBER 1990

17

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

YES/NO

18

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

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

Date: 25th SEPTEMBER 1990

Signature: _____

State capacity in which signed: HEAD OF REGULATORY AFFAIRS

Tel: _____ Ext: _____

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

FOR OFFICIAL USE ONLY

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

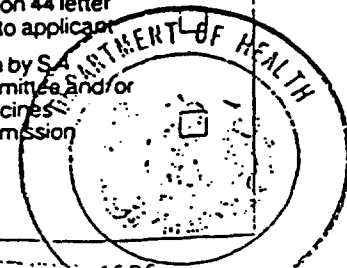
State below the fee on application - see page 1B
Question 11:

Was this fee submitted by the applicant? YES/NO

Application withdrawn? YES/NO

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

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



MIF 0032930

25th SEPTEMBER 1990

(Official use only)

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

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

CLINICAL INDICATION

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

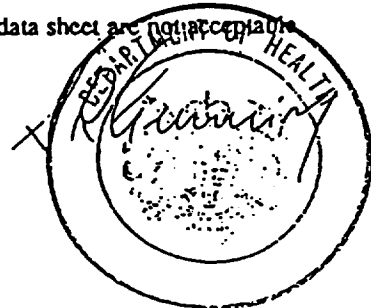
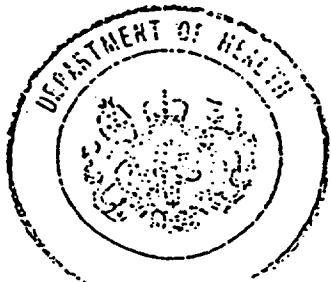
MIFEPRISTONE MUST NOT BE ADMINISTERED IF THERE IS DOUBT AS TO THE EXISTENCE OR AGE OF THE PREGNANCY. THE PRESCRIBING DOCTOR SHOULD IN THIS CASE PERFORM AN ULTRASOUND SCAN AND/OR MEASURE THE HCG BEFORE ADMINISTRATION.

ROUTE OF ADMINISTRATION

ORAL

Date: 14TH MAY 1991

All entries must be made in full. Cross references eg to an accompanying data sheet are not acceptable



(Official use only)

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

6 Recommended doses and dosage schedules:

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

(Official use only)

ADMINISTRATION AND DOSAGE

DOSAGE SCHEDULE

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

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

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


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

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

(Official Use Only)

Date: 27th June 1991 (replaces 14th May 1991)

SR [Signature]




(Official use only)

B	I																		
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

6 Recommended doses and dosage schedules:

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

--

(Official use only)

ADMINISTRATION AND DOSAGE

DOSAGE SCHEDULE

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

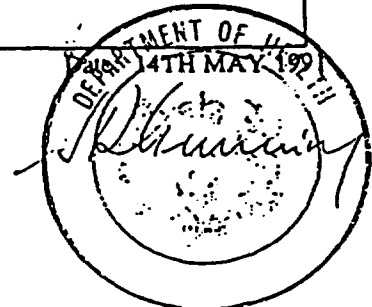
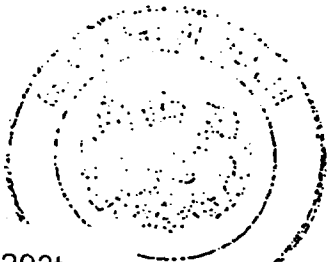
A FOLLOW-UP VISIT MUST ALWAYS TAKE PLACE WITHIN A PERIOD OF 8 TO 12 DAYS AFTER ADMINISTRATION OF MIFEPRISTONE TO VERIFY BY THE APPROPRIATE MEANS (CLINICAL EXAMINATION, ULTRASOUND SCAN, ETC) THAT EXPULSION HAS BEEN COMPLETED AND THAT VAGINAL BLEEDING HAS STOPPED OR HAS SUBSTANTIALLY REDUCED.

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

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

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

(Official Use Only)



(Official use only)

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

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

CONTRAINDICATIONS

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

DRUG INTERACTIONS AND OTHER INTERACTIONS

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

SIDE EFFECTS

A RELATING TO THE TREATMENT PROCEDURE :-

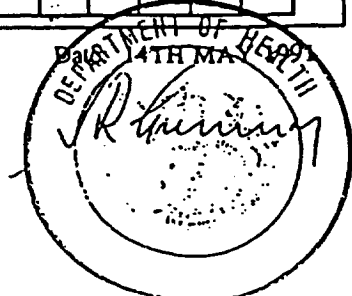
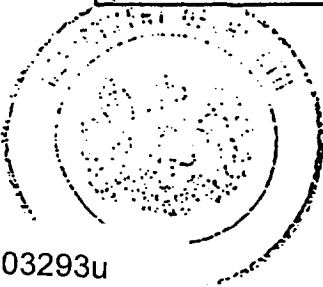
1 BLEEDING

FORTY EIGHT HOURS AFTER ADMINISTRATION OF THE MIFEGYNE TABLETS, APPROXIMATELY 55% OF PATIENTS HAVE STARTED TO BLEED. DURING THIS TIME, IN UP TO 9% OF PATIENTS, THE BLEEDING HAS BEEN DESCRIBED AS "HEAVY".
BY 4 HOURS AFTER THE PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION, BLEEDING IS OBSERVED IN OVER 96% OF PATIENTS, WITH 9% OF PATIENTS EXPERIENCING "HEAVY" BLEEDING.
IN APPROXIMATELY 0.7% OF PATIENTS, TRANSFUSION AND CURETTAGE HAS BEEN NECESSARY.

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

(Official Use Only)

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



(Official use only)

B	2
---	---

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

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

2 PAIN

UP TO 48 HOURS AFTER ADMINISTRATION OF THE MIFEGYNE TABLETS, VERY FEW PATIENTS HAVE EXPERIENCED ANY PAIN. DURING THE FIRST FEW HOURS AFTER PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION, UTERINE PAIN IS OFTEN EXPERIENCED, WITH ABOUT 40% OF PATIENTS REQUIRING NO ANALGESIC SUPPORT, 30% REQUIRING SIMPLE ANALGESIA, EG. PARACETAMOL, AND 30% REQUIRING PARENTERAL OR ORAL NARCOTIC ANALGESIA, EG. PETHIDINE OR DIHYDROCODEINE.

NULLIPAROUS WOMEN AND THOSE WITH A HISTORY OF DYSMENORRHOEA ARE MORE LIKELY TO REQUIRE NARCOTIC ANALGESIA.

3 OTHER COMPLICATIONS

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

B DRUG RELATED

1 MIFEPRISTONE

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

2 PROSTAGLANDIN

DIARRHOEA, NAUSEA, VOMITING, VAGAL SYMPTOMS (HOT FLUSHES, DIZZINESS, CHILLS AND HEADACHES) HAVE BEEN REPORTED AND HYPERTHERMIA IN A FEW PATIENTS.

CARDIOVASCULAR INCIDENTS HAVE BEEN RARELY REPORTED, PROBABLY DUE TO CORONARY SPASM, INDUCED BY THE PROSTAGLANDIN ANALOGUE ADMINISTRATION.

WARNING

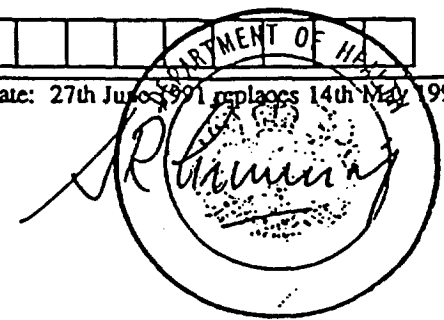
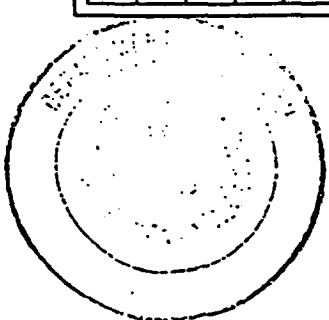
MIFEPRISTONE MAY ONLY ADMINISTERED IN ACCORDANCE WITH THE ABORTION ACT 1967.

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

(Official Use Only)

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

Date: 27th June 1991 replaces 14th May 1991



(Official use only)

B	2
---	---

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

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

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

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

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

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

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

PRECAUTIONS

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

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

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

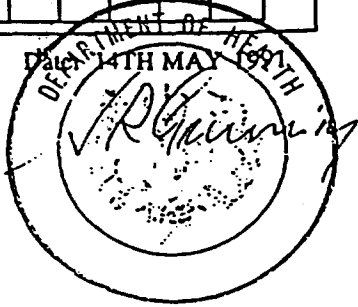
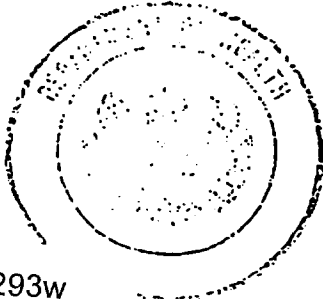
ALSO AS A FURTHER PRECAUTION IT IS NOT RECOMMENDED TO USE THIS TREATMENT IN THE FOLLOWING CONDITIONS :-

RENAL OR HEPATIC FAILURE.

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

(Official Use Only)

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



(Official use only)

B 2

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

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

SPECIAL NOTES

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

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

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

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

OVERDOSAGE

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

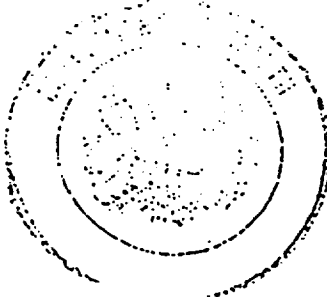
(Official Use Only)

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

DEPARTMENT OF HEALTH

Date: 14TH MAY 1991

SRG



(Official use only)

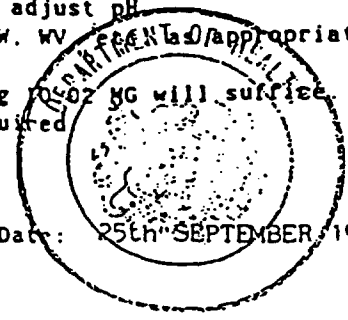
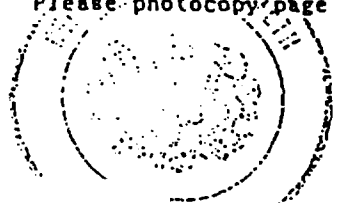
E 1

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

B. Other constituents:

(Official use only)	Name	Specification Reference	mod	Quantity/Dose Unit or % quantity		Unit
	COLLOIDAL SILICA, ANHYDROUS	—		3		M G
	MAIZE STARCH	—		1 0 2		M G
	POVIDONE	—		1 2		M G
	MICROCRYSTALLINE CELLULOSE	—		3 0		M G
	MAGNESIUM STEARATE	—		3		M G

- 1) Please leave a line between different components of the dosage form, eg. for capsule shell components, coating components.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference column.
- 3) Please complete modifier column marked mod. as follows:
 Insert TO if final volume cannot be expressed as a complete quantity.
 Insert ND for substances not detectable in the final formulation, eg. solvents.
 Insert QS if quantity not fixed, eg. for substances used to adjust pH.
- 4) Where quantity is expressed as a percentage please insert ww, vv or appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 5) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 0.502 MG will suffice.
- 6) Please photocopy page if more space for constituents is required.



APPENDIX 5

REVISED 19/3/91 SRG.

KLA 201
Page 6

(Official use only)

M I

[Grid of 15 empty boxes]

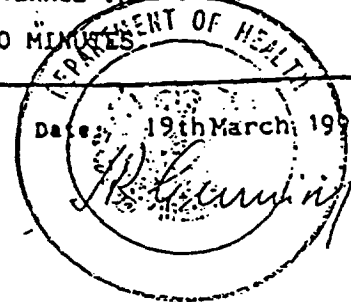
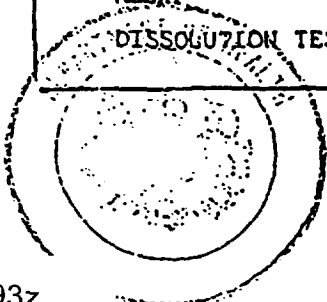
[Empty box]

9. Description of essential processes in the manufacture:

[Large empty rectangular box for description]

10. Finished Product Specification:

- DESCRIPTION : CYLINDRICAL, BI-CONVEX, LIGHT YELLOW TABLET 11 MM DIAMETER, ONE FACE ENGRAVED WITH THE NAME "MIFEGYNE" OR AN IDENTIFICATION CODE, THE OPPOSITE FACE WITH THE ROUSSEL LOGO.
- AVERAGE MASS : _____
- MASS UNIFORMITY : THE INDIVIDUAL MASS OF NMT _____ TABLETS MAY DEVIATE FROM THE AVERAGE MASS BY MORE THAN ± 5% BUT NO TABLET MASS SHOULD DEVIATE BY MORE THAN ± 10%.
- DISINTEGRATION : MAXIMUM 15 MINUTES BY Eur.P. TEST.
- IDENTIFICATION : POSITIVE FOR MIFEPRISTONE.
- IMPURITIES : _____ - NOT MORE THAN _____
OTHER IMPURITIES: NOT MORE THAN _____
- ASSAY : 200 MG (± 5%) MIFEPRISTONE PER AVERAGE TABLET MASS.
- DISSOLUTION TEST : NOT LESS THAN _____ RELEASE IN 30 MINUTES



Date: 19th March 1991

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

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

11 Special precautions for storage:
 NONE

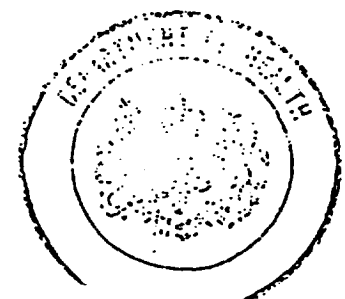
12 Site and Arrangements for Quality Control:
 QUALITY CONTROL LABORATORIES AT :
 ROUSSEL LABORATORIES LTD ROUSSEL UCLAF
 KINGFISHER DRIVE COMPIEGNE
 COVINGHAM FRANCE
 SWINDON WILTS SN3 5BZ

13 Nature of container and closure	Shelf-life (A)			Shelf-life (B)			Pack Size		
1. BLISTER PACK (PVC+ALUMINIUM FOIL+CARTON)	3	6	M						3

Unit

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

DATE : 18th June 91 replaces 25th September 90



DEPARTMENT OF HEALTH
John S Watson.

(Official use only)

K	1
---	---

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

--

14. Pharmacological particulars:

MIFEPRISTONE IS A SYNTHETIC STEROID WITH AN ANTIPROGESTATIONAL 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 OF 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.

MIFEPRISTONE BINDS TO THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR. 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.

15. Pharmacokinetic particulars:

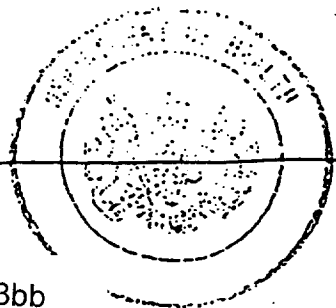
AFTER ORAL ADMINISTRATION OF A SINGLE DOSE OF 600 MG THE PEAK CONCENTRATION OF 1.98 MG/L IS REACHED AFTER 1.30 HOURS (MEAN OF 10 SUBJECTS). THE ABSOLUTE BIOAVAILABILITY IS 69%.

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 FAECES.



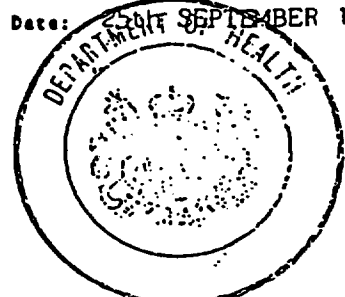
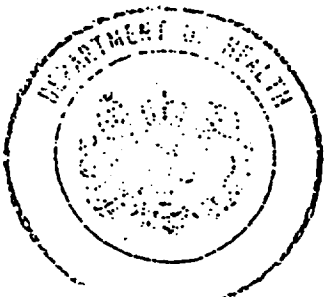
(Official use only)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

16. Name(s) of manufacturer and site(s) of manufacture of (a) the active substance(s) and (b) the dosage form.

<p>(a) <u>The active substance(s)</u></p> <p>ROUSSEL UCLAF 102 ROUTE DE NOISY 93230 ROMAINVILLE FRANCE</p>	<p>(b) <u>The dosage form</u></p> <p>ROUSSEL LABORATORIES LTD SWINDON, WILTSHIRE</p> <p>AND</p> <p>ROUSSEL UCLAF, ROUTE DE CHOISY-AU-BAC, 60205 COMPIEGNE, FRANCE</p>
<p>17. <u>Assembler(s):</u></p> <p>ROUSSEL LABORATORIES LTD SWINDON, UK AND ROUSSEL UCLAF, COMPIEGNE, FRANCE</p>	<p>18. <u>Importer:</u></p> <p>(OF ACTIVE SUBSTANCE AND DOSAGE FORM)</p> <p>ROUSSEL LABORATORIES LTD, BROADWATER PARK, NORTH ORBITAL RD DENHAM, UXBRIDGE, MIDDX, UB9 5HP</p>
<p>19. <u>Site and arrangements for quality control:</u></p> <p>QUALITY CONTROL LABORATORIES AT:</p> <p>ROUSSEL LABORATORIES LTD AND ROUSSEL UCLAF KINGFISHER DRIVE, COVINGHAM COMPIEGNE, FRANCE SWINDON, WILTSHIRE</p>	
<p>20. <u>Distributor (where applicable)</u></p> <p>ROUSSEL LABORATORIES LTD BROADWATER PARK, NORTH ORBITAL ROAD DENHAM, UXBRIDGE, MIDDLESEX, UB9 5HP</p>	
<p>21. <u>List other countries of registration:</u></p> <p>FRANCE, CHINA.</p>	

Date: 25th SEPTEMBER 1990



MEDICINES ACT 1968

Product Licence No: 16152/0001

SCHEDULE

FURTHER PROVISIONS SUBJECT TO WHICH THE LICENCE HAS BEEN GRANTED

1. All the provisions of Part I of Schedule 1 of the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations 1971 (SI 1971 No 972) and any provision of those regulations as amended by the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amended Regulations 1972 (SI 1972 No 1226), the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amendment Regulations 1974 (SI 1974 No 1523) and the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amendment Regulations 1977 (SI 1977 No 1039) shall apply.
2. If the product consists wholly or partly of antigens, antitoxins, sera, antisera, toxins or vaccines within the meaning of the Medicines (Exportation of Specified Products for Human Use) Order 1971 (SI 1971 No 1198) then, in addition, the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations 1971 (SI No 972) as amended by the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amendment Regulations 1977 (SI 1977 No 675) shall also apply.
3. Leaflets issued with proprietary medicinal products shall comply with the requirements of the Medicines (Leaflets) Regulations 1977 (SI 1977 No 1055). Labels of medicinal products shall comply with the Medicines (Labelling) Regulations 1976 (SI 1976 No 1726) as amended by the Medicines (Labelling) Amendment Regulations 1977 (SI 1977 No 996), the Medicines (Labelling) Amendment Regulations 1981 (SI 1981 No 1791) and the Medicines (Labelling) Amendment Regulations 1985 (SI 1985 No 1558).
4. The product(s) shall not be recommended to be used for any purposes other than those specified in Part 1 of this Schedule as Clinical Indications.
5. The product(s) shall be manufactured only in accordance with the information submitted to the licensing authority in connection with the application for this product licence or any variation of this licence which is approved by the licensing authority: this applies in particular to information relating to -
 - a. the specification of the constituents of the product
 - b. the specification of the finished product
 - c. the method of the manufacture of the product and
 - d. the person(s) specified as the manufacturer of the product

DIRECTION AS TO REPORTING OF SUSPECTED ADVERSE REACTIONS

Marketing Authorisation Number	16152/0001
Authorised to	Exelgyn
In respect of	Mifegyne Mifepristone Tablets 200mg

1. In pursuance of the obligations laid down in the Medicines For Human Use (Marketing Authorisations, etc.) Regulations 1994 (SI 1994 No 3144) and the relevant community provisions as applied to the authorisation described above, the licensing authority directs the holder of the authorisation to furnish to the authority, except where the holder of the authorisation has already furnished the authority with the information and received an acknowledgement, copies of such reports originating in the United Kingdom or abroad, and of which he is aware, of adverse effects in human beings suspected of association with the use of the medicinal product to which the authorisation relates as indicated in the paragraphs 4-8 below.
2. This direction applies to reports which have been made by health care professionals. These include medically qualified doctors, coroners, dentists, pharmacists and nurses. When reports originate from pharmacists and nurses, there should be the capability to obtain further information about the case from a medically qualified doctor responsible for the patient.
3. Detailed guidance on requirements is available in the Notice to Applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in the European Union.

REPORTING REQUIREMENTS

4. All individual reports of serious suspected adverse reactions associated with the use of the product in the UK should be reported to the Medicines Control Agency within 15 calendar days of receipt.
5. Reports of serious suspected adverse reactions occurring elsewhere in the EC need not be reported to the Medicines Control Agency when they are associated with products authorised through the centralised licensing procedure. Individual reports of serious suspected adverse reactions occurring elsewhere in the EC which are associated with medicines authorised through other procedures, should be reported to the Medicines Control Agency within 15 days of receipt. For suspected adverse reactions occurring outside the EC individual reports of serious and unexpected adverse reactions, should be reported to the Medicines Control Agency within 15 days of receipt.

6. With regard to the reports required under paragraph 4, 5 and 8 the individual reports of adverse reactions association with the use of the product should be provided on a reporting form acceptable to the authority. For the purpose of this direction "serious reaction" is an adverse reaction which is fatal, life threatening, disabling, incapacitating or which results in or prolongs hospitalisation. An "unexpected adverse reaction" relates to an adverse reaction which is not mentioned in the authorised product information (data sheet or SPC).
7. All other suspected adverse reactions associated with the product are required to be reported periodically in a safety update report as follows:
 - six monthly for the first two years following authorisation.
 - annually for the subsequent three years.
 - then five yearly at the time of renewal of the authorisation.

REPORTING REQUIREMENTS FOR POST-AUTHORISATION STUDIES

8. Copies of individual reports of serious suspected adverse reactions to the product which come to the marketing authorisation holder's attention during post authorisation studies conducted in the UK or abroad, are required to be reported to the Medicines Control Agency within 15 calendar days. Other suspected reactions and events not suspected to be due to the product should not be reported as individual cases but should be analysed in the final report provided to the Medicines Control Agency.

GENERAL

9. This direction is without prejudice to any specific direction made in connection with the particular product and remains in force until withdrawn or amended by a fresh notification in writing by the licensing authority.

Medicines Control Agency

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

Product Labeling for Sweden

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

Företag: 0407
 Notis: 0001
 Notistyp: N
 Sortering läkemedelsform: 03
 Läkemedelsnamn: Mifegyne®
 Sortering läkemedelsnamn: Mifegyne
 ATC-koppling: G03XB01
 Substansnr: 84371653
 Kombinationsläkemedel: NEJ
 Registreringsnr: 125370 tabletter 600 mg
 Registreringsnr: 116420 tabletter 200 mg

Exelgyn
 98-09-30

Mifegyne® Exelgyn

Tabletter 200 mg och 600 mg

R

Progesteronblockerare för avbrytande av graviditet G03X B01

Deklaration. 1 tablett innehåller: Mifepriston, 200 mg aut 600 mg, constit. q. s.

Indikationer. Medicinskt alternativ till kirurgisk abort vid intrauterin graviditet i första trimestern, där graviditetslängden inte överskrider 9 veckor (63 dagar) baserat på första dagen av sista menstruation och/eller ultraljudsundersökning. I kombination med gemeprost vid avbrytande av graviditet i andra trimestern.

Förordnande av medlet får endast ske av läkare som enligt abortlagen är behörig att utföra abort. Läkemedlet får utlämnas från apotek endast till den klinik där läkaren är verksam. Läkemedlet får inte utlämnas till enskild patient efter ordination på recept. Vid aborten skall Socialstyrelsens allmänna råd om tillämpning av abortlagen (SOS FS 1989:6) iakttagas.

Dosering. Första trimestern abort: 600 mg MIFEGYNE (3×200 mg) i en engångsdos i närvaro av läkare, se vidare Varningar och försiktighet. Patienten skall återkomma 36 till 48 timmar senare och om en fullständig abort inte redan inträffat skall 1 mg gemeprostvagitorium administreras, se vidare Varningar och försiktighet. I de flesta fall inträffar aborten inom 4 timmar efter prostaglandintillförseln.

En återbesök skall alltid ske 8 till 14 dagar efter intag av MIFEGYNE för att säkerställa genom lämpliga metoder (klinisk undersökning, ultraljudsundersökning, βHCG mätning etc) att aborten är fullständig och att blödningen upphört eller väsentligen avtagit.

Andra trimestern abort: 600 mg MIFEGYNE (3×200 mg) i engångsdos, i närvaro av läkare, 36 till 48 timmar före planerad start av prostaglandinbehandlingen.

Patientinformation tillhandahålls av Exelgyn.

Behandlingskontroll

För att lindra buksmärterna kan analgetikum förskrivas, se dock Interaktioner.

Kontraindikationer. Misstänkt ektopisk graviditet. Kronisk njureinsufficiens. Långvarig kortikosteroidbehandling. Känd överkänslighet för mifepriston. Koagulation och/eller fibrinolytisk behandling eller behandling med antikoagulationsmedel.

Varningar och försiktighet. Vanerökande patienter över 35 år. Njure- eller leverinsufficiens. Alla försiktighetsåtgärder som gäller för administrering av prostaglandinanaloger måste följas. Speciellt övervägande bör göras för patienter i följande riskgrupper: astmatiker, patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom samt patienter med hjärt/kärlsjukdom, genomgått kejsarsnitt.

Behandlingsmetoden måste ha blivit noggrant förklarad för och helt förstådd av patienten innan administreringen av MIFEGYNE.

Vid ofullständig abort måste graviditeten avbrytas med kirurgisk metod.

Blödningen upphör som regel inom 12 dagar men kan pågå i 3 veckor. För första trimestern abort gäller dessutom följande:

Då risk för blodtrycksfall föreligger efter prostaglandinadministreringen rekommenderas att patienten stannar för observation under 4-6 timmar, eller tills blödning och/eller smärta minskat. Om aborten inte inträffat innan patienten lämnar sjukhuset skall patienten informeras om vart hon skall vända sig om hon får problem och speciellt vid kraftig blödning. Patienten måste informeras om att blödningen i sig inte är ett bevis på att aborten är fullständig och att ett återbesök därför är abso-

Detta ex. återsändes till LINFO
 när ändring är aktuell

På rad markerad med ▶
 har ändring gjorts

• Använd penna med god svärta eller skrivmaskin!
 • Skriv inte utanför kantlinjen!

Spak: 2 Företag: 0407 Notis: 0001 88-09-30

lut nödvändigt.

Blodförlusten är som regel liten och orsakar oftast inte anemi.
Interaktioner. Interaktionsstudier är ej utförda men NSAID och acetylsalicylsyra kan teoretiskt sett hämma eller påverka prostaglandin-syntes och metabolism och bör därför undvikas.
Graviditet. Kategori B3. Klinisk erfarenhet från kvinnor som fullföljt graviditeten är begränsad. I djurförsök har teratogena effekter (hjärnskador) dokumenterats på kanin efter doser som ger plasmakoncentrationer under terapeutisk nivå. Patienten bör vara väl informerad om detta före behandling.

Amslag. Grupp IVb. Uppgifter om passage över i modermjölk är otillräckliga för att bedöma risken för barnet.

Biverkningar. Den vanligaste biverkan är buksmärter som upplevs av 5-40%.

Vanligt ($>1/100$) *Allmänna:* Huvudvärk, trötthet, svaghet, obehagskänsla, yrsel.
GI: Buksmärter, illamående, kräkning.

Mindre vanliga ($1/100$ - $1/1000$) *Cirk:* Hypotension.
Hud: Exantern.
Övriga: Blödning ledande till behov av blodtransfusion eller skrapning av livmodern.

I enstaka fall har urtikaria samt epidermal nekrolys rapporterats. Biverkningar inducerade av prostaglandinadministrering, se gemeprostat.
Farmakodynamik. MIFEGYNE tabletter innehåller som aktiv substans mifepriston, en syntetisk steroid med progesteronblockerande effekt. Genom kompetitiv receptorblockering hämmar mifepriston effekten av progesteron på endometriet och myometriet, vilket resulterar i dilatation, uppmjukning av cervix och avstötning av embryot. Vid graviditet ökar mifepriston myometriets känslighet för den kontraktions-inducerande effekten av prostaglandin. Mifepriston hämmar även effekten av glukokortikoider genom kompetitiv receptorblockering.
Mifepriston i kombination med prostaglandinanalogs framkallar i 95% av fallen abort vid graviditeter på högst 9 veckor (63 dagar). Ca 55% av kvinnorna börjar att blöda inom 48 timmar efter intag av mifepriston och inom 4 timmar efter prostaglandinadministreringen har ca 96% börjat blöda. Vid avbrytande av graviditeter i andra trimestern börjar vissa kvinnor blöda efter intag av mifepriston. Ca 1-2 timmar efter prostaglandinadministreringen börjar vanligtvis abortinduktionen med en blödning. Det bör observeras att blodförlusten ökar med graviditetens längd. Mifepriston hämmar inte ägglossning i påföljande cykel.
Farmakokinetik. Efter oral administrering av en engångsdos på 600 mg uppnås maximal plasmakoncentration (ca 2 mg/l) efter ca 1,5 timme. Den absoluta biotillgängligheten är 69% vid dosen 200 mg peroralt. Ändrad biotillgänglighet vid intag tillsammans med föda är ej studerat.
Mifepriston och minst en metabolit binds till α_1 -glykoprotein i plasma. Bindningen är mättningsbar vilket medför icke-linjär kinetik.
Det bildas minst tre metaboliter, vilkas aktivitet ej studerats på människa. Efter distributionsfasen är eliminationen först långsam, koncentrationen halveras mellan 12 och 72 timmar, sedan snabbare vilket ger en halveringstid i eliminationsfasen på ca 18 timmar. Under 10 dygn utsöndras 9% i urin och 83% i faeces av given dos.

Förpackningar och priser.

Tabletter 200 mg (bikonvexa, runda, svagt gula, \varnothing 11 mm, märkta med en kod på ena sidan)

3 st (tryckförpackning) vnr:455550

Tabletter 600 mg

Tillhandahålls för närvarande ej.

Detta ex. återsändes till LINFO när ändring är aktuell

På rad markerad med ► har ändring gjorts

- Använd penna med god svårta eller skrivmaskin!
- Skriv inte utanför kantlinjen!

Appendix 2: Patient Information Leaflets

- a. France
- b. United Kingdom
 - (1) Therapeutic termination of pregnancy between 13 and 20 weeks gestation
 - (2) Surgical termination of pregnancy
 - (3) Medical termination of pregnancy of up to 63 days gestation
- c. Switzerland

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

Patient Information for France

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

MIF 003296b

Patient Information for Switzerland

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

Mifegyne® Tabletten

Information für Patientinnen

Was sind Mifegyne® Tabletten und wann werden sie angewendet?

Mifegyne® Tabletten enthalten als Wirkstoff Mifepriston. Mifepriston blockiert die Wirkungen des Hormons Progesteron, das zur Erhaltung der Schwangerschaft erforderlich ist. Zur Unterbrechung der Schwangerschaft wird Mifegyne® in Kombination mit einem Prostaglandin eingesetzt. Mifegyne® wird auch bei der Vorbereitung von chirurgischen Eingriffen zur Erschlaffung und Erweiterung des Gebärmutterhalses eingesetzt.

Mifegyne® Tabletten werden auf Verschreibung des Arztes in den folgenden Situationen angewendet:

- Zur medikamentösen Unterbrechung der Schwangerschaft (bis zu 7 Wochen seit der letzten Blutung)
- Zur Erschlaffung und Erweiterung des Gebärmutterhalses vor einer chirurgischen Unterbrechung der Schwangerschaft
- Im zweiten Schwangerschaftstrimester zwecks Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen zur Unterbrechung der Schwangerschaft
- Zur Einleitung der Wehentätigkeit bei Tod des Foetus in der Gebärmutter.

Die medikamentöse Schwangerschaftsunterbrechung darf ausschliesslich in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt werden, insbesondere Art. 120 des Strafgesetzbuches. Die medikamentöse Schwangerschaftsunterbrechung darf nur in Kliniken oder Behandlungszentren erfolgen, welche auch chirurgische Schwangerschaftsunterbrechungen durchführen und über notfallmedizinische Einrichtungen verfügen. Die Verabreichung der Therapie hat in Anwesenheit des Arztes zu erfolgen.

Was sollte dazu beachtet werden ?

Ihr Arzt wird Sie im Detail über die Wirkung und Risiken von Mifegyne® Tabletten sowie über Massnahmen und Nachuntersuchungen informieren. Sie werden aufgefordert, eine Einwilligung zur Schwangerschaftsunterbrechung zu unterschreiben, und verpflichten sich, die Anleitungen Ihres Arztes einzuhalten und alle erforderlichen Nachkontrollen vornehmen zu lassen.

Wann dürfen Mifegyne® Tabletten nicht angewendet werden?

Mifegyne® Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- bekannter Allergie gegenüber dem Wirkstoff Mifepriston oder anderen Bestandteilen der Tablette
- chronischer Niereninsuffizienz
- schwerem, nicht durch eine entsprechende Behandlung kontrollierbarem Asthma bronchiale

Bei einer Schwangerschaftsunterbrechung innerhalb 7 Wochen seit der letzten Blutung dürfen Mifegyne® Tabletten nicht angewendet werden, wenn

- die Schwangerschaft nicht durch eine Ultraschalluntersuchung gesichert wurde
- der erste Tag Ihrer letzten Menstruation mehr als 49 Tage zurückliegt
- ein Verdacht auf eine extrauterine Schwangerschaft besteht (d. h. das befruchtete Ei befindet sich möglicherweise ausserhalb der Gebärmutter).

Wenn zusätzlich ein Prostaglandin in Kombination mit Mifegyne® eingesetzt wird, müssen weitere Einschränkungen beachtet werden. Prostaglandine dürfen Sie nicht erhalten, wenn Sie

- bereits einmal eine Überempfindlichkeitsreaktion oder Allergie gegenüber Prostaglandinen hatten
- an einer Krankheit des Herz-Kreislauf-Systems leiden bzw. gelitten haben, z.B. Angina pectoris (Brustschmerzen infolge einer Erkrankung der Herzkranzgefässe), Raynaud - Krankheit (Durchblutungsstörungen in Armen oder Beinen), Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz (Herzschwäche), schwere arterielle Hypertonie (zu hoher Blutdruck).

In einigen anderen Fällen kann die Behandlung ebenfalls ungeeignet sein - Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie

unter Krankheiten der Niere oder der Leber leiden, regelmässig entzündungshemmende oder schmerzlindernde Medikamente (nichtsteroidale Antirheumatika) einschliesslich Aspirin einnehmen, da diese Arzneimittel die Wirksamkeit der medikamentösen Methode zur Schwangerschaftsunterbrechung beeinträchtigen können.

2. Sie erhalten einen Termin für den chirurgischen Eingriff, der 36 bis 48 Stunden nach dieser Einnahme erfolgen muss. Ihr Arzt wird Ihnen alles ausführlich erklären. Zwischen dem ersten und zweiten Termin können Sie nach Hause gehen und Ihrer normalen Tätigkeit nachgehen. Für den Fall, dass Sie in dieser Zeit dringend ärztliche Hilfe benötigen, zum Beispiel bei Auftreten von starken Blutungen, erhalten Sie eine Telefonnummer. Nach Einnahme von Mifegyne® können bei Ihnen vor dem chirurgischen Eingriff Blutungen auftreten. In seltenen Fällen kann eine Ausstossung bereits vor dem chirurgischen Eingriff erfolgen. In diesem Falle müssen Sie erneut Ihren Arzt in der Klinik oder im Behandlungszentrum aufsuchen, um bestätigen zu lassen, dass die Ausstossung vollständig abgeschlossen ist.
3. 2 Tage nach der Einnahme der Mifegyne® Tabletten (Termin muss genau eingehalten werden) müssen Sie erneut Ihren Arzt in der Klinik oder im Behandlungszentrum aufsuchen, wo der chirurgische Eingriff vorgenommen wird. Nach dem Eingriff sollten Sie sich einige Stunden in der Klinik oder Behandlungszentrum ausruhen. Anschliessend können Sie nach Hause gehen.

Zur Vorbereitung der Wirkung von Prostaglandinen zur Unterbrechung der Schwangerschaft (ab dem 2. Trimester)

1. 3 Mifegyne® Tabletten in Anwesenheit des Arztes ganz schlucken.
2. Sie erhalten einen Termin für eine 2. Behandlung, die 36 bis 48 Stunden nach dieser Einnahme erfolgen muss. Des Weiteren erhalten Sie eine Telefonnummer, falls Sie dringend ärztliche Hilfe benötigen, insbesondere bei Auftreten von starken Blutungen. Nun können Sie nach Hause gehen.
3. 2 Tage nach der Einnahme der Mifegyne® Tabletten (Termin muss genau eingehalten werden) müssen Sie erneut Ihren Arzt in der Klinik oder im Behandlungszentrum aufsuchen. Dann erhalten Sie ein Prostaglandin. Die Prostaglandin-Verabreichung wird so oft wie nötig wiederholt, bis die Unterbrechung der Schwangerschaft vollständig abgeschlossen ist. Nach Anwendung des Prostaglandins müssen Sie ungefähr drei Stunden lang in der Klinik oder im Behandlungszentrum zur Beobachtung bleiben.

Zur Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstossung eines in der Gebärmutter abgestorbenen Foetus:

Je 3 Mifegyne® Tabletten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen ganz schlucken. Die Einnahme erfolgt unter medizinischer Beobachtung in der Klinik oder im Behandlungszentrum.

Ändern Sie nicht von sich aus die verschriebene Dosierung. Wenn Sie glauben, das Medikament wirke zu schwach oder zu stark, so sprechen Sie mit Ihrem Arzt

Welche Nebenwirkungen können Mifegyne® Tabletten haben?

Als natürliche Folge einer Schwangerschaftsunterbrechung treten Blutungen und Kontraktionen der Gebärmutter auf.

Blutungen treten etwa 1 bis 2 Tage nach Einnahme der Mifegyne® Tabletten auf und sind um so häufiger, je weiter fortgeschritten die Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsunterbrechung ist. Bei etwa 3% der Frauen treten starke Blutungen auf; bei etwa 1% der Frauen ist eine Ausschabung (Kürettage) erforderlich.

Innerhalb von Stunden nach der Prostaglandin-Einnahme treten bei 10-45% der Frauen Kontraktionen der Gebärmutter (Ziehen im Unterleib) auf, die häufig schmerzhaft sind. Ihr Arzt wird Ihnen, falls nötig, ein Schmerzmittel geben. Sie dürfen auf keinen Fall Schmerzmittel einnehmen, ohne vorher Ihren Arzt zu fragen.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

- Häufig: Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (speziell nach Prostaglandin-Einnahme)
 - Gelegentlich: Kopfschmerzen, Benommenheit und Fieber
 - Selten: Allergien wie Hautausschlag oder Nesselsucht (Urtikaria) sowie Blutdruckabfall
 - In einzelnen Fällen traten schwere Hauterkrankungen auf (Erythroderma, epidermale Nekrolyse).
 - Nach der Prostaglandin-Einnahme zur Unterbrechung einer fortgeschrittenen Schwangerschaft (im 3. Drittel) ist es in seltenen Fällen zum Einreissen der Gebärmutterwand (Uterusruptur) gekommen; betroffen waren insbesondere mehrgebärende Frauen sowie Frauen mit einer Kaiserschnittnarbe.
- Wenn Sie glauben, dass Sie auf die Behandlung nicht gut reagieren oder Nebenwirkungen auftreten, die Sie verunsichern, so informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Wann ist bei der Anwendung von Mifegyne® Tabletten Vorsicht geboten?
Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an Asthma oder an einer Stoffwechselkrankheit wie Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden oder mit Kortison behandelt werden, damit Ihre Behandlung gegebenenfalls angepasst werden kann.
Da bei der medikamentösen Schwangerschaftsunterbrechung das Risiko von starken Blutungen besteht, ist besondere Vorsicht geboten, falls Sie an Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) mit Gerinnungsschwäche (Hypokoagulabilität) oder Blutarmut (Anämie) leiden. In diesen Fällen entscheidet Ihr Arzt, ob die Schwangerschaftsunterbrechung medikamentös oder chirurgisch erfolgen sollte. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden, Allergien haben oder andere Medikamente (auch selbstgekauft) einnehmen.

Dürfen Mifegyne® Tabletten in der Stillzeit angewendet werden?
Während der Behandlung mit Mifegyne® Tabletten dürfen Sie nicht stillen, da der Wirkstoff Mifepriston in die Muttermilch übergehen kann. Es wird empfohlen, nach Einnahme von Mifegyne® Tabletten das Stillen für 3 bis 4 Tage zu unterbrechen.

Wie verwenden Sie Mifegyne® Tabletten?
Übliche empfohlene Behandlung:

Bei Verwendung zur medikamentösen Unterbrechung einer intrauterinen Schwangerschaft (bis 7 Wochen):

1. 3 Mifegyne® Tabletten mit etwas Wasser in Anwesenheit Ihres Arztes ganz schlucken.
2. Sie erhalten einen Termin für eine 2. Behandlung, die 36 bis 48 Stunden nach dieser Einnahme erfolgen muss. Zwischen dem ersten und zweiten Termin können Sie nach Hause gehen und Ihrer normalen Tätigkeit nachgehen. Für den Fall, dass Sie in dieser Zeit dringend ärztliche Hilfe benötigen, zum Beispiel bei Auftreten von starken Blutungen, erhalten Sie eine Telefonnummer.
3. 2 Tage nach der Einnahme der Mifegyne® Tabletten (Termin muss genau eingehalten werden) müssen Sie erneut Ihren Arzt in der Klinik oder im Behandlungszentrum aufsuchen. Sie erhalten nun das Prostaglandin. Nach Einnahme des Prostaglandins müssen Sie ungefähr drei Stunden lang in der Klinik oder im Behandlungszentrum zur Beobachtung bleiben. Meistens erfolgt in dieser Zeit, spätestens aber in den folgenden Stunden oder in den nächsten Tagen die Ausstossung. Dabei kommt es zu Blutungen, die gewöhnlich bis zur nächsten Nachuntersuchung andauern. Sie erhalten einen neuen Termin für die Nachuntersuchung und können anschliessend nach Hause gehen.
4. 10 bis 14 Tage nach Einnahme von Mifegyne® müssen Sie erneut Ihren Arzt in der Klinik oder im Behandlungszentrum für die Nachkontrolle aufsuchen. Sollte sich dort herausstellen, dass Ihre Schwangerschaft weiter besteht oder die Ausstossung nicht vollständig stattgefunden hat, erhalten Sie eine entsprechende Behandlung. Bis die Nachuntersuchung stattgefunden hat, sollte für Sie die Klinik oder das Behandlungszentrum immer erreichbar sein.

Zur Erschlaffung und Erweiterung des Gebärmutterhalses vor einer chirurgischen Unterbrechung der Schwangerschaft:

1. 1 Mifegyne® Tablette in Anwesenheit des Arztes ganz schlucken.

Spezielle Hinweise zur Methode

Bei Verwendung zur medikamentösen Unterbrechung einer intrauterinen Schwangerschaft:

Mit der Methode verbundene Risiken

Die Erfolgsrate der medikamentösen Methode der Schwangerschaftsunterbrechung mittels Mifegyne® und eines Prostaglandins beträgt zirka 95%. Blutungen treten in fast allen Fällen auf, können zum Teil stark sein und bis etwa 9 Tage nach Einnahme von Mifegyne® andauern. Sie stellen auf keinen Fall einen Beweis dafür dar, dass der Embryo vollständig ausgestossen wurde. Es ist deshalb unbedingt notwendig,

innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Verabreichung von Mifegyne® eine Nachuntersuchung durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zu bestätigen.

Verläuft die medikamentöse Schwangerschaftsunterbrechung nicht erfolgreich, so wird die Schwangerschaft wahrscheinlich fortschreiten. Beim Embryo besteht in diesem Falle das Risiko von Fehlbildungen (Malformationen).

Im Falle eines Misserfolges der medikamentösen Schwangerschaftsunterbrechung ist es unbedingt erforderlich, bei einer Nachuntersuchung die Schwangerschaft mit einer anderen Methode zu unterbrechen.

Was ist ferner zu beachten?

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit "EXP" bezeichneten Datum verwendet werden.
Weitere Auskünfte erteilt Ihnen Ihr Arzt, der über die ausführliche Fachinformation verfügt.

Was ist in Mifegyne® Tabletten enthalten?

1 Tablette enthält:
200 mg Mifepriston und Hilfsstoffe.

Wo erhalten Sie Mifegyne® Tabletten? Welche Packungen sind erhältlich?

Mifegyne® Tabletten erhalten Sie direkt von Ihrem Arzt für eine einzige Anwendung.

Es ist folgende Packungsgrösse erhältlich:

Mifegyne® : 3 Tabletten zu 200 mg

Vertriebsfirma

COSAN GmbH, 8604 Volketswil

Diese Packungsbeilage wurde im Juli 1999 letztmals durch die Arzneimittelbehörde (IKS) geprüft.

Mifégyne® comprimés

Information destinées aux Patientes

Qu'est-ce que Mifégyne® et quand est-elle utilisée ?

La mifépristone est le principe actif contenu dans les comprimés de Mifégyne®. La mifépristone bloque l'action de la progestérone, une hormone qui rend possible l'évolution de la grossesse. Mifégyne® est utilisée en association à une prostaglandine pour déclencher une interruption de grossesse. Mifégyne®, qui induit un relâchement et une dilatation cervical, est également utilisée pour la préparation à des interventions chirurgicales.

Selon la prescription du médecin, les comprimés de Mifégyne® sont utilisés dans les situations suivantes :

- Pour l'interruption médicamenteuse de grossesse (jusqu'à 7 semaines depuis les dernières règles)
- Pour le relâchement et la dilatation cervical avant une interruption chirurgicale de grossesse
- Pour une préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse au cours du deuxième trimestre
- Pour l'induction du travail d'expulsion d'un fœtus mort in utero.

L'interruption médicamenteuse de grossesse doit satisfaire aux dispositions légales en vigueur, en particulier l'article Art. 120 du code pénal. L'interruption médicamenteuse de grossesse ne peut être effectuée qu'en clinique ou dans un centre médical, dans lesquels sont également pratiquées les interruptions chirurgicales de grossesse et qui disposent de moyens de surveillance et de réanimation cardio-respiratoire appropriés. Le traitement sera administré en présence du médecin.

De quoi faut-il tenir compte ?

Votre médecin vous informera en détail sur les effets et les risques liés à la prise de Mifégyne®, ainsi que sur les mesures à prendre et sur les consultations de contrôle. On vous demandera de signer une lettre de consentement concernant l'interruption de grossesse et de vous engager à respecter les instructions données par le médecin et à venir à toutes les consultations de contrôle nécessaires.

Quand Mifégyne® ne doit-elle pas être utilisée ?

Les comprimés de Mifégyne® ne doivent pas être utilisés en cas de :

- allergie connue à la mifépristone ou à tout autre composant contenu dans le produit
- insuffisance surrénalienne chronique
- asthme bronchique grave, non contrôlé par un traitement approprié

Lors d'une interruption de grossesse effectuée dans les 7 semaines écoulées de puis les dernières règles, Mifégyne® ne doit pas être utilisée lorsque

- la grossesse n'a pas été confirmée par une échographie
- le premier jour de vos dernières règles remonte à plus de 49 jours
- il existe une suspicion de grossesse extra-utérine (c.-à-d. que l'ovule fécondé se trouve éventuellement à l'extérieur de l'utérus).

Lors de l'utilisation de Mifégyne® en association à une prostaglandine, il faut tenir compte d'autres contre-indications. Les prostaglandines ne doivent pas être utilisées

- si vous avez déjà manifesté une réaction d'hypersensibilité ou présenté une allergie aux prostaglandines
- si vous souffrez, ou avez souffert, d'une maladie du système cardiovasculaire, comme par exemple l'angine de poitrine (douleurs thoraciques suite à une maladie coronarienne), la maladie de Raynaud (troubles de la circulation dans les bras ou les jambes), troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère (tension artérielle trop élevée).

Dans certains autres cas, le traitement est également inapproprié - Veuillez informer votre médecin

- si vous souffrez de maladies des reins ou du foie,
- si vous prenez régulièrement des anti-inflammatoires ou des antalgiques (des anti-inflammatoires non stéroïdiens), y compris de l'aspirine. Ces médicaments peuvent diminuer l'efficacité de la méthode d'interruption médicamenteuse de grossesse.

Quelles sont les mesures de précautions à observer lors de l'utilisation de Mifégyne® ?

Afin de permettre à votre médecin d'ajuster votre traitement, veuillez l'avertir si vous avez de l'asthme ou si vous souffrez d'une maladie du métabolisme, tel que le diabète (diabète mellitus) ou si vous suivez un traitement à la cortisone.

Il existe un risque d'hémorragies abondantes lors d'une interruption médicamenteuse de grossesse. C'est pourquoi la plus grande prudence s'impose si vous avez une prédisposition aux hémorragies (diabète hémorragique) avec insuffisance de la coagulation (hypocoagulabilité) ou si vous souffrez d'anémie. Dans ces situations, c'est votre médecin qui décidera de la méthode d'interruption de grossesse (médicamenteuse ou chirurgicale).

Informez votre médecin si vous souffrez d'autres maladies ou si vous êtes allergique ou si vous prenez d'autres médicaments (même en automédication!).

Mifégyne peut-elle être utilisée pendant l'allaitement ?

En raison du passage éventuel de la mifépristone dans le lait maternel, il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement par Mifégyne®. Il est recommandé de conspuer l'allaitement pendant 3 à 4 jours après l'administration de mifépristone.

Comment utiliser les comprimés de Mifégyne® ?

Traitement habituellement recommandé :

Pour une interruption médicamenteuse de grossesse (jusqu'à 7 semaines) :

1. Avaler 3 comprimés de Mifégyne® avec un peu d'eau, en présence du médecin.
2. On vous fixera un rendez-vous pour un second traitement qui doit avoir lieu 36 à 48 heures après la première prise. Entre les deux rendez-vous, vous pouvez rentrer à la maison et vaquer à vos occupations habituelles. On vous remettra un numéro de téléphone et ce, pour le cas où pendant cette période vous auriez besoin d'urgence d'une aide médicale, par exemple en cas d'hémorragies abondantes.
3. Vous devez revenir à la clinique ou au centre médical 2 jours après la prise de Mifégyne® (le délai doit être parfaitement respecté). Cette fois-ci, on vous administrera la prostaglandine. Après la prise de prostaglandine, vous devrez rester en observation environ 3 heures à la clinique ou dans le centre médical. L'expulsion a généralement lieu pendant ce temps, mais au plus tard dans les heures ou dans les jours qui suivent. Elle est accompagnée d'hémorragies qui durent généralement jusqu'à la prochaine visite de contrôle. On vous fixera un nouveau rendez-vous pour la visite de contrôle et vous pourrez alors rentrer chez vous
4. 10 à 14 jours après la prise de Mifégyne®, vous devez revenir en consultation médicale à la clinique ou dans le centre médical pour passer la visite de contrôle. Si on constate alors que votre grossesse se poursuit ou que l'expulsion n'a pas été complète, vous recevrez un traitement approprié. En attendant cette visite de contrôle, la clinique ou le centre médicale doit toujours être atteignable pour la patiente.

Pour le relâchement et la dilatation cervical avant une interruption chirurgicale de grossesse :

1. Avaler 1 comprimé de Mifégyne® en présence de votre médecin.
2. On vous fixera un rendez-vous pour l'intervention chirurgicale qui doit avoir lieu 36 à 48 heures après la prise de Mifégyne®. Votre médecin vous expliquera tout en détails. Entre les deux rendez-vous, vous pouvez rentrer chez vous et vaquer à vos occupations habituelles. On vous remettra un numéro de téléphone et ce, pour le cas où pendant cette période vous auriez besoin d'urgence d'une aide médicale, par exemple en cas d'hémorragies abondantes. Après la prise de Mifégyne®, il est possible que des hémorragies surviennent avant l'intervention chirurgicale. Dans de rares cas, l'expulsion peut déjà avoir lieu avant l'intervention chirurgicale. Dans ce cas, vous devez retourner à la clinique ou au centre médical pour faire confirmer que l'expulsion a été complète.
3. Deux jours après la prise de Mifégyne® (le délai doit être parfaitement respecté) vous devez revenir à la clinique ou au centre médical où doit avoir lieu l'intervention chirurgicale. Après l'intervention, vous vous reposerez quelques heures à la clinique ou dans le centre médical. Ensuite vous pourrez rentrer chez vous.

Pour une préparation à l'action des prostaglandines lors d'une interruption de grossesse (à compter du deuxième trimestre) :

1. Avaler 3 comprimés de Mifégyne® en présence de votre médecin.
2. On vous fixera un rendez-vous pour un second traitement qui doit avoir lieu 36 à 48 heures après la première prise. On vous remettra un numéro de téléphone et ce, pour le cas où pendant cette période vous auriez besoin d'urgence d'une aide médicale, par exemple en cas d'hémorragies abondantes. À présent, vous pouvez rentrer chez vous.
3. Deux jours après la prise de Mifégyne® (le délai doit être parfaitement respecté) vous devez revenir à la clinique ou au centre médical. On vous administrera alors une prostaglandine. L'administration de prostaglandine sera renouvelée autant de fois que nécessaire et ce, jusqu'à ce que l'interruption de grossesse soit complètement achevée. Après administration de la prostaglandine, vous devrez rester environ trois heures en observation à la clinique ou au centre médical.

Pour l'induction du travail d'expulsion d'un fœtus mort in utero :

Avaler 3 comprimés de Mifégyne® par jour, pendant 2 jours consécutifs. La prise des comprimés se fera sous surveillance médicale, en clinique ou dans le centre médical.
Ne changez pas le dosage prescrit de votre propre chef. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que l'efficacité de votre médicament est trop faible ou trop forte.

Quels effets indésirables Mifégyne® peut-elle avoir ?

La survenue d'hémorragies et de contractions est une conséquence naturelle lors de toute interruption de grossesse.

Les hémorragies surviennent environ 1 à 2 jours après la prise de Mifégyne® et plus la grossesse est avancée, plus elles sont fréquentes. On observe des hémorragies abondantes chez environ 5% des femmes et chez environ 1% des femmes, un curetage est nécessaire.

Dans les heures qui suivent l'administration de la prostaglandine, on observe l'apparition de contractions utérines, souvent douloureuses, chez 10 à 45% des femmes (douleurs dans le bas ventre). Si nécessaire, votre médecin vous prescrira un analgésique. Il ne faut en aucun cas prendre un analgésique sans en parler avant à votre médecin.

On a observé les effets secondaires suivants :

- Fréquemment: spasmes, nausées, vomissements et diarrhées (particulièrement après l'administration de prostaglandines)

- Occasionnellement: céphalées, obnubilation et fièvre
- Rarement: allergies, telles qu'une éruption cutanée ou de l'urticaire, ainsi qu'une chute de la tension artérielle
- Dans de rares cas, on a noté l'apparition de graves maladies de la peau (erythrodermie, nécrolyse épidermique).
- Suite à l'administration de prostaglandines pour l'interruption d'une grossesse avancée (dans le troisième trimestre), on a observé de rares cas de fissure de la paroi utérine (rupture de l'utérus); les femmes les plus touchées étaient essentiellement les multipares et les femmes ayant subi une césarienne.

Si vous pensez ne pas bien réagir au traitement ou si des effets secondaires inquiétants apparaissent, veuillez en informer votre médecin au plus vite.

Remarques particulières concernant la méthode

Lors de l'utilisation pour l'interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine :

Les risques liés à la méthode

Le taux de réussite de la méthode d'interruption de grossesse médicamenteuse réalisée à l'aide de Mifégyne® et d'une prostaglandine est d'environ 95%.

Dans presque tous les cas, des hémorragies surviennent. Elles peuvent parfois être abondantes et se prolonger jusqu'à 9 jours après l'administration de Mifégyne®. Elles ne sont en aucun cas la preuve de l'expulsion complète de l'embryon.

C'est pourquoi il est impératif de :

faire passer une visite de contrôle dans les 10 à 14 jours qui suivent l'administration de Mifégyne®, pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de la méthode.

Si l'interruption médicamenteuse de grossesse ne réussit pas, la grossesse est susceptible de continuer à se développer. L'embryon est alors exposé à un risque de malformations.

En cas d'échec de la méthode, il est impératif d'interrompre la grossesse par une autre méthode lors de la visite de contrôle.

De quoi faut-il en outre tenir compte ?

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Pour de plus amples renseignements, consultez votre médecin qui dispose d'une information détaillée destinée aux représentants des professions médicales.

Que contient Mifégyne® ?

1 comprimé contient :
200 mg de mifépristone et des excipients.

Où obtenez-vous Mifégyne® ? Quels sont les emballages à disposition sur le marché ?

C'est le médecin qui vous remettra les comprimés de Mifégyne® et ce, lors de chaque administration.

L'emballage à disposition sur le marché est le suivant :

Mifégyne® : 3 comprimés à 200 mg

Distributeur
COSAN SARL, 8604 Volketswil

Cette notice a été approuvée par les autorités de contrôle des médicaments (OICM) en juillet 1999.

Mifegyne® compresse

Informazioni per la Paziente

Cos'è Mifegyne® compresse e quando lo si usa?

Le compresse di Mifegyne® contengono il principio attivo mifepristone. Il mifepristone blocca gli effetti dell'ormone progesterone, necessario alla continuazione della gravidanza. Per l'interruzione della gravidanza, Mifegyne® viene assunto in combinazione con una prostaglandina. Mifegyne® viene inoltre utilizzato nella preparazione di interventi chirurgici per ottenere il rilassamento e l'allargamento del collo dell'utero.

Mifegyne® compresse viene utilizzato, su prescrizione medica, nelle seguenti situazioni:

- Per l'interruzione farmacologica della gravidanza (fino a 7 settimane dall'ultima mestruazione)
- Per ottenere il rilassamento e l'allargamento del collo dell'utero prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza
- Nel secondo trimestre di gravidanza al fine di favorire l'effetto delle prostaglandine per l'interruzione della gravidanza.
- Per indurre il travaglio in caso di morte del feto nell'utero. L'interruzione farmacologica della gravidanza può essere eseguita unicamente in conformità alle disposizioni di legge ed in particolare all'art. 120 del codice penale. L'interruzione farmacologica della gravidanza può avvenire unicamente in cliniche o in centri terapeutici che praticano anche l'interruzione chirurgica della gravidanza e che dispongono di strutture per la medicina di emergenza. La somministrazione del trattamento deve avvenire alla presenza del medico.

Di cosa inoltre bisogna tener conto durante il trattamento?

Il Suo medico provvederà ad informarla dettagliatamente sull'effetto ed i rischi di Mifegyne® compresse, sulle misure da adottare e sulle visite di controllo a cui dovrà sottoporsi. Le verrà richiesto di sottoscrivere una dichiarazione di consenso all'interruzione della gravidanza e di impegnarsi ad attenersi alle prescrizioni del Suo medico e a sottoporsi a tutte le visite di controllo del caso.

Quando non si può usare Mifegyne® compresse?

Le compresse di Mifegyne® non possono essere assunte in caso di:

- allergia nota nei confronti del principio attivo mifepristone o di altri componenti della compressa
- insufficienza surrenale cronica
- asma bronchiale grave non controllabile con trattamento adeguato

In caso di interruzione della gravidanza entro 7 settimane dall'ultima mestruazione non si devono usare le compresse di Mifegyne® se

- la gravidanza non sia stata confermata da un esame ecografico
- il primo giorno della Sua ultima mestruazione risale a più di 49 giorni prima
- vi sia il sospetto di una gravidanza extrauterina (se cioè è possibile che l'ovulo fecondato si trovi al di fuori dell'utero).

Se si somministra una prostaglandina in associazione con Mifegyne® bisogna tener conto di ulteriori limitazioni. Lei non deve assumere prostaglandine se:

- già una volta ha presentato reazioni di ipersensibilità o allergia nei confronti delle prostaglandine
- se soffre o se ha sofferto di una malattia cardiocircolatoria, ad es. angina pectoris (dolori al petto a seguito di una malattia delle coronarie), malattia di Raynaud (disturbi circolatori alle braccia o alle gambe), aritmie cardiache, insufficienza cardiaca (debolezza del cuore), grave ipertensione arteriosa (pressione arteriosa troppo elevata).

Il trattamento può essere altrettanto sconsigliabile anche in alcuni altri casi, per cui informi il Suo medico se:

soffre di malattie renali o epatiche,

se assume regolarmente medicinali antinfiammatori o analgesici (antinfiammatori non steroidei) compresa l'aspirina, dato che questi medicinali possono influire sull'efficacia del metodo farmacologico di interruzione della gravidanza.

Quando la somministrazione di Mifegyne® compresse richiede prudenza?

Comunichi al Suo medico se soffre di asma o di malattie del metabolismo come ad esempio il diabete mellito, o se è in trattamento con cortisone in modo tale che la terapia possa essere adeguata alla Sua situazione.

Poiché con l'interruzione farmacologica della gravidanza sussiste il rischio di forti emorragie, bisognerà usare particolare cautela se Lei ha particolare tendenza alle emorragie (diatesi emorragica) accompagnata da insufficiente coagulazione (ipocoagulazione) o se soffre di anemia. In questi casi sarà il medico a decidere se l'interruzione di gravidanza dovrà avvenire farmacologicamente o chirurgicamente.

2. Le verrà fissato un appuntamento per l'intervento chirurgico che dovrà aver luogo entro 36 - 48 ore da questa assunzione. Il Suo medico Le spiegherà tutto nei particolari. Tra il primo ed il secondo appuntamento potrà far ritorno a casa e riprendere le Sue consuete attività. Nel caso in cui, in questo lasso di tempo, dovesse avere bisogno di urgente assistenza medica, ad esempio in caso di forti emorragie, Le verrà dato un numero telefonico a cui rivolgersi per chiedere aiuto. Dopo l'assunzione di Mifegyne® e prima dell'intervento chirurgico potrebbero comparire delle perdite ematiche. In casi rari si può avere un aborto spontaneo ancora prima dell'intervento chirurgico. In questo caso dovrà tornare dal Suo medico alla clinica o presso il centro terapeutico per farsi confermare che l'espulsione è avvenuta ed è conclusa completamente.
3. 2 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® compresse (l'appuntamento va rispettato scrupolosamente) dovrà nuovamente recarsi dal Suo medico alla clinica o presso il centro terapeutico dove avrà luogo l'intervento chirurgico. Dopo l'operazione dovrà restare per alcune ore a riposo nella clinica o presso il centro medico. Dopo di che potrà far ritorno a casa.

Per preparare l'effetto delle prostaglandine per l'interruzione della gravidanza (dal secondo trimestre)

1. In presenza del medico inghiotta senza masticare 3 compresse di Mifegyne®.
2. Le verrà fissato un appuntamento per un secondo trattamento che dovrà avvenire da 36 a 48 ore dopo questa prima assunzione. Inoltre Le verrà dato un numero telefonico a cui rivolgersi per ottenere urgentemente aiuto medico, in particolare se dovesse avere forti emorragie. Dopo di che può far ritorno a casa.
3. 2 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® compresse (l'appuntamento va rispettato scrupolosamente) dovrà nuovamente recarsi dal Suo medico alla clinica o presso il centro terapeutico. Nel corso di questa visita riceverà la prostaglandina. L'amministrazione di prostaglandina dovrà essere ripetuta quante volte sarà necessario per completare l'interruzione della gravidanza. Dopo l'assunzione della prostaglandina dovrà trattenersi per circa tre ore presso la clinica o il centro terapeutico in osservazione.

Per indurre il travaglio al fine di espellere dall'utero un feto morto:

Inghiottire senza masticare 3 compresse di Mifegyne® al giorno per due giorni consecutivi. L'assunzione avverrà sotto controllo medico presso una clinica o un centro terapeutico.

Non cambi il dosaggio prescritto di Sua iniziativa. Se ritiene che il medicamento abbia un effetto troppo debole o troppo forte, ne parli al Suo medico.

Quali effetti collaterali può avere Mifegyne® compresse?

Come conseguenza naturale di una interruzione di gravidanza compaiono perdite ematiche e contrazioni uterine.

Le perdite ematiche compaiono 1 o 2 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® compresse e si presentano tanto più frequentemente, tanto più avanzata è la gravidanza al momento dell'induzione dell'aborto. Nel 5% circa delle donne si possono avere forti emorragie; nell'1% circa delle donne è necessario procedere ad un raschiamento (curettaggio).

Alcune ore dopo l'assunzione della prostaglandina nel 10-45% delle donne iniziano le contrazioni uterine (tensione al basso ventre) che spesso sono dolorose. Se necessario, il Suo medico Le somministrerà un analgesico. In nessun caso prenda antidolorifici senza aver prima consultato il medico.

Sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

- Spesso: crampi, nausea, vomito e diarrea (in particolare dopo l'assunzione della prostaglandina)
- Occasionalmente: cefalea, vertigine febbre
- Raramente: reazioni allergiche quali eruzioni cutanee od orticaria, e calo di pressione
- In casi isolati si sono verificate gravi malattie cutanee (eritrodermia, necrolisepidermica).
- Dopo l'assunzione di prostaglandina per l'interruzione di una gravidanza avanzata (nel terzo trimestre) in rari casi si è osservata una lacerazione della parete uterina; in particolare ne erano colpite donne pluripare o donne che avevano precedentemente subito un taglio cesareo.

Se ritiene di non reagire al trattamento come dovrebbe, o se compaiono effetti collaterali che La preoccupano, informi subito il Suo medico.

Indicazioni speciali sul metodo

Utilizzo del medicamento per l'interruzione farmacologica di una gravidanza intrauterina:

Informi il Suo medico se soffre di altre malattie, se ha delle allergie, o se assume altri medicinali (anche autoprescritti).

Si può somministrare Mifegyne® compresse durante l'allattamento?

Durante il trattamento con Mifegyne® compresse non dovrà allattare al seno dato che il principio attivo mifepristone può passare nel latte materno. Dopo l'assunzione di Mifegyne® compresse si raccomanda di interrompere l'allattamento per 3-4 giorni.

Come usare Mifegyne® compresse?

Trattamento normalmente raccomandato:

Impiego nell'interruzione farmacologica di una gravidanza intrauterina (fino a 7 settimane):

1. Alla presenza del medico inghiotta senza masticare 3 compresse di Mifegyne® con un po' d'acqua.
2. Le verrà fissato un appuntamento per un secondo trattamento che dovrà avvenire da 36 a 48 ore dopo questa prima assunzione. Nel periodo di tempo che intercorre tra il primo ed il secondo appuntamento potrà tornare a casa e riprendere le Sue normali attività. Nel caso in cui, in questo lasso di tempo, dovesse avere bisogno di urgente assistenza medica, ad esempio in caso di forti emorragie, Le verrà dato un numero telefonico a cui rivolgersi per chiedere aiuto.
3. 2 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® compresse (l'appuntamento va rispettato scrupolosamente) dovrà nuovamente recarsi dal Suo medico alla clinica o presso il centro terapeutico. Nel corso di questa visita riceverà la prostaglandina. Dopo l'assunzione della prostaglandina dovrà trattenerci per circa tre ore presso la clinica o il centro terapeutico in osservazione. In genere durante questo lasso di tempo, o al più tardi nelle ore o nei giorni seguenti, avviene l'espulsione del feto. Questa è accompagnata da perdite ematiche che di norma continuano fino alla visita seguente. Le verrà fissato l'appuntamento per un'ulteriore visita di controllo e potrà tornare a casa.
4. Da 10 a 14 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne® dovrà nuovamente recarsi dal Suo medico alla clinica o al centro terapeutico per un controllo. Se in tale occasione si dovesse constatare che la Sua gravidanza perdura, o che il feto non è stato espulso completamente, riceverà un trattamento adeguato. Fino alla visita di controllo dovrà rimanere nelle vicinanze della clinica o del centro terapeutico.

Per il rilassamento e l'allargamento del collo dell'utero prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza:

1. Inghiotta senza masticare 1 compressa di Mifegyne® alla presenza del Suo medico.

Rischi connessi al metodo

La percentuale di successo dell'interruzione farmacologica della gravidanza con Mifegyne® e una prostaglandina è all'incirca del 95%.

In quasi tutti i casi si verificano perdite ematiche, talvolta abbondanti, che durano fino a 9 giorni dopo l'assunzione di Mifegyne®. Queste perdite *non costituiscono affatto una prova dell'espulsione completa dell'embrione*. Pertanto è assolutamente necessario,

effettuare un controllo entro 10 - 14 giorni dall'assunzione di Mifegyne® per confermare l'efficacia e sicurezza del metodo.

Se l'interruzione farmacologica della gravidanza non dà buon esito, la gravidanza potrebbe continuare. In questo caso c'è il rischio di malformazioni dell'embrione.

In caso di fallimento dell'interruzione farmacologica della gravidanza è assolutamente necessario, nel corso di una visita di controllo, porre termine alla gravidanza con altro metodo.

Di che altro bisogna tener conto?

Il medicamento va utilizzato solo entro la data indicata con «EXP» sulla confezione.

Il Suo medico, che dispone di informazioni specialistiche più dettagliate, è in grado di fornirle ulteriori indicazioni.

Cosa contiene Mifegyne® compresse?

1 compressa contiene:

200 mg di mifepristone ed eccipienti.

Dov'è ottenibile Mifegyne® compresse? Quali confezioni sono disponibili?

Può ottenere Mifegyne® compresse direttamente dal Suo medico in dose sufficiente per un'unica somministrazione.

È disponibile la seguente confezione:

Mifegyne®: 3 compresse da 200 mg

Distributore

COSAN GmbH, 8604 Volketswil

Questo foglietto di istruzione è stato controllato per l'ultima volta nel mese di luglio 1999 dall'autorità preposta ai farmaci (UICM)

CH-PI-01/01

**Appendix 3: Original English version of European Patient's Information Leaflet translated
into various languages**

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

PATIENT INFORMATION LEAFLET

**Please read carefully this leaflet before taking this medicine.
Should you have any question, ask your doctor or your pharmacist
to explain any points that are not clear.
Keep this leaflet, you may have to refer to it again later on.**

1. TREATMENT IDENTIFICATION**• NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

MIFEGYNE 200 mg, tablets
(mifepristone)

• QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet of MIFEGYNE contains 200 mg of a medicine (active substance) called mifepristone. The tablets also contain the following ingredients: anhydrous colloidal silica, maize starch, povidone, microcrystalline cellulose and magnesium stearate.

• MAKERS OF MIFEGYNE**- MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 Paris, FRANCE
Fax number: 33 1 53 57 37 40

- THE MANUFACTURER**1) What MIFEGYNE does****• PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS; PHARMACOTHERAPEUTIC GROUP**

- MIFEGYNE acts by blocking the effects of progesterone, a hormone which is needed for maintenance of pregnancy. This anti-hormone, hence can induce interruption of a pregnancy. It also softens and dilates the external opening of the womb (uterine cervix).

- MIFEGYNE is classified as a sex hormone, antiprogesterin, modulator of the reproductive function.
- Tablets. Light yellow, cylindrical, biconvex tablets marked "167B" on one side.

- **WHEN SHOULD THIS MEDICINE BE USED?**

MIFEGYNE is recommended in the following situations:

- 1) For medical termination of a developing intra-uterine pregnancy:
 - up to the 49th day following the first day of your last menstrual period,
 - in sequence with another medicine, called a prostaglandin (medicine which increases the womb contractions), administered 36 to 48 hours later after MIFEGYNE's intake.
- 2) For softening and dilatation of the cervix uteri, prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester.
- 3) As a preparation for the action of prostaglandins for termination of pregnancy for medical reasons (*beyond the first trimester*).
- 4) To induce labour when the pregnancy is interrupted (death of the fetus in the uterus).
MIFEGYNE is indicated when the use of prostaglandins or oxytocin is not possible.

2. WARNING BEFORE YOU TAKE MIFEGYNE

a) **WHEN SHOULD THE TREATMENT NOT BE USED?**

- You should not have the treatment in any of the following cases, if you suffer from:
 - an abnormal function of the adrenal glands (adrenal insufficiency),
 - an allergy to prior use of MIFEGYNE or any ingredients of the tablet,
 - severe asthma which is not well controlled by a specific treatment.
- For the medical termination of a developing intra-uterine pregnancy, you should not have the treatment if:
 - the diagnosis of pregnancy has not been definitely established by biological tests or by ultrasound,