

10.2 Benign adverse events.

These will only be reported in the case report form.

11. PATIENTS LOST TO FOLLOW-UP AND DISCONTINUED FROM THE TRIAL

Each patient entered in the study will be analyzed for safety. Only those women who have completed the trial will be able to be analyzed for efficacy.

12. NOTIFICATION OF AUTHORITIES

The Minister of Health will be informed of the study.

13. ETHICS

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (see Appendix 3) and according to French laws governing clinical trials.

13.1 Consent

Before inclusion of a patient in the study, her written consent will be obtained (signed by the patient and preceded by the statement "read and approved".) In order to obtain her consent, she will be provided with a document containing information on the study in which she has been asked to take part.

In addition, the investigator will sign an "identification and obtaining of consent" form, "thus attesting that the patient's consent has indeed been obtained".

13.2 Ethical Committee:

The protocol will be submitted to an Ethical Committee.

The study will begin only after Roussel Laboratories has received a copy of the committee's written agreement.

In the case of a protocol amendment, this amendment will have to be submitted to and approved by the Ethical Committee, if it is likely to alter the relationship between the patients' medical benefit and risks in an unfavorable manner.

14. CONFIDENTIALITY

The data collected during this study will be considered confidential.

The information provided by Roussel Laboratories (product brochure, protocol, case report form) are likewise confidential.

For each patient, the data will be identified by the patient's number in the study and by her initials, and will be processed anonymously in the analyses.

All the data on this study must be kept available to the other investigators participating in it, the Roussel Laboratories Coordinator, the Quality Control Officer, the Ethics Committee, and the Overseeing Authorities.

15. STUDY FOLLOW-UP AND QUALITY CONTROL

The members of the Roussel Laboratory will be in regular contact with the investigator by on-site visits and telephone calls to monitor the progress of the study and make sure that it is conducted pursuant to the protocol.

The observation notebooks will be reviewed in detail during each visit.

The investigator and his/her team agree to cooperate with the monitor, and specifically to furnish any missing documents and information whenever possible.

Each observation notebook will be signed by the investigator, who must initial and date all corrections.

If data is missing or unavailable, the reason will be stated.

The participation in this study means that the investigator accepts the possibility of a quality control audit to verify that the procedures described in the protocol have been followed throughout the study.

16. DURATION OF STUDY

The study will start in June 1991 and will last about 3 months.

17. INSURANCE

The investigator's civil liability, under this study, is covered by insurance purchased by the Roussel Laboratories (appendix 4).

18. PUBLICATION

Any presentation or publication of the results of this study must first be the subject of an agreement between the investigators and the Roussel Laboratories.

19. INVESTIGATOR'S LIABILITY AND UNDERTAKING

All the information on the product tested and the results of the study are considered to be confidential.

I have read the protocol and I feel that it contains all the information necessary for conducting the trial.

I undertake to conduct this trial pursuant to the protocol; I will not make any modification to the trial without the written agreement of the Roussel Laboratories.

I undertake not to start the study until an Ethics Committee has given its agreement.

I will conduct this trial according to the principles set forth in the Helsinki Statement, and in conformity with Good Clinical Practice; specifically, I will obtain the informed consent of each patient before they enter the study.

I further undertake to carefully fill in the observation notebooks, to respect the procedure in the event of serious side effect and to monitor the management of the product under experimentation.

I agree to the monitoring of the study by a member of Roussel Laboratories and to the outcome of a quality control audit.

I will keep all information directly concerning the study available to the Roussel Laboratories and the Overseeing Authorities.

I will retain the gross data collected in this study for a period of 10 years.

Product name: MIFEPRISTONE

Protocol No.: FFR/91/486/14

Date

Signature of Investigator

Date

Signature of Roussel Laboratories
Coordinator

REFERENCES

1. Investigator Drug Brochure
2. M. BYGDEMAN, M.L. SWAHN - Progesterone receptor blockade. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*, 1985, 32, p. 45-51
3. M.W. RODGER, D.T. BAIRD - Induction of therapeutic abortion in early pregnancy with mifepristone in combination with prostaglandin pessary. *Lancet*, 1987, 2, p. 1415-1418.
4. C. DUBOIS, L. SILVESTRE, A. ULMAN - Utilization of Mifepristone in the Voluntary interruption of pregnancy. French Experiment. *Presse Med.*, 1989, 18, p. 757-760.
5. L. SILVESTRE, C. DUBOIS, M. RENAULT, Y. REZVANI, E.E. BAULIEU, A. ULMAN - Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. A large-scale French experience. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 645-648.
6. Y. LEFEBVRE, L. PROULX, R. ELIE, O. POULIN, E. LANZA - The effects of RU 38 486 on cervical ripening. *Clinical Studies. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, p. 61-65.
7. M.L. SWAHN, M. BYGDEMAN - The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988, 95, p. 126-134.
8. Report on study FFR/88/486/01 (ROUSSEL Laboratories)
9. E. FLIERS, D. DUREN, P.A. VAN ZWIETEN - A prostaglandin analogue as a probable cause of myocardial infarction in a young woman. *Brit. Med. J.* 1991, 302, 416.
10. R.L. HERTING, C.H. NISSEN - Overview of misoprostol clinical experience. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31, (supplement), p. 475-545.
11. R.A. WILDEMAN - Focus on misoprostol: Review of worldwide safety data. *Clin. Invest. Med.* 1987, 10, 243-245.
12. E. AUBENY, E.E. BAULIEU - Contraceptive effect of combining RU 486 with an active prostaglandin by mouth. *C.R. Acad. Sci., Paris* (in press).

CHECK-LISTDAY 1: INCLUSIÓN:

- Confirmed pregnancy, progressing normally,
- Clear request for voluntary interruption of pregnancy, legal measures taken,
- Amenorrhea less than or equal to 49 days,
- Age over 18 years (or authorization from legal guardian for minors) and less than or equal to 35 years,
- No contraindication for the method,
- Explain to the patient what happens in a miscarriage and the modalities of the protocol, and obtain her informed consent,
- Measure bHCG and/or ultrasound,
- Measure hemoglobin, blood group,
- Administer 600 mg (three 200 mg tablets) of mifepristone in a single administration in the investigator's presence,
- Tell the patient that she must not smoke or drink alcohol for the next 48 hours and on day 3.
- Appointment for day 3.

DAY 3: ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL:

- Injection of anti D gamma globulins if the patient is Rhesus negative,
- Note any functional signs that appear after administration of Mifepristone,
- Verify that expulsion did not occur between day 1 and day 3,
- If no expulsion has occurred, administer misoprostol: two 0.2 mg tablets in a single administration,
- Observance for 4 hours following that administration:
 - Every hour measure the heart rate, systolic and diastolic blood pressure,
 - Watch for any painful uterine contractions, nausea, vomiting, diarrhea, evaluate their intensity and record any treatments administered,
- Appointment for day 8 - day 15, with prescription for hemoglobin measurement just before the next visit.

CHECK-LIST

- Possible prescription of an oral contraception to be started 24 to 48 hours later.

DAY 8 - DAY 15: FOLLOW-UP VISIT:

- Evaluate the efficacy and safety of the treatment,
- If possible, note the date and time of ovular expulsion,
- Note the results of the hemoglobin measurement.
- In the event of failure (ongoing pregnancy or uterine retention), recommend an additional surgical procedure.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

AMENDMENT TO PROTOCOL FFR/91/486/14

(with regard to the May 1991 version)

"Efficacy and safety of mifepristone (RU 486)
at the dose of 600 mg in a single administration in combination
with misoprostol as an alternative to uterine aspiration
for interruption of pregnancy aged less than or equal
to 49 days of amenorrhea"

Ø NUMBER OF SUBJECTS

Page 3, paragraph 4.1, the anticipated number of patients is 1,000 instead of 500.

Ø STUDY FOLLOW-UP

After the end of the study of the anticipated 1,000 patients, the research centers that so desire may continue the study. The study shall be continued pursuant to the same protocol, except for the following points:

- the number of subjects shall not be defined; the study shall be stopped as soon as the Marketing Authorization has been obtained for the mifepristone-misoprostol combination.
- elimination of the hemoglobin rate measurements on day 1 and day 8-day 15 (paragraphs 6.2.3, page 7 eliminated).
- a simplified observation notebook will be filled in for each patient.

DATE:

For the investigator

For the sponsor

Dr. V. Targosz

Dr. R. Peyron

V. Targosz

R. Peyron

Translation from French

**EFFICACY AND TOLERANCE OF MIFEPRISTONE (RU 486)
ADMINISTERED IN A SINGLE DOSE OF 600 mg
IN ASSOCIATION WITH MISOPROSTOL
AS AN ALTERNATIVE FOR VACUUM ASPIRATION
FOR TERMINATION OF PREGNANCY WITH AMENORRHEA
OF 49 DAYS OR LESS**

Protocol No. FFR/91/486/14

(Mifepristone - Misoprostol)

Number of container with Mifepristone :

Place the removable label from Mifepristone container here:

| |
| |

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF # Center Subject
|0212| | | | | | ; | | | | | 10

INCLUSION CRITERIA
(mark correct answer)

The patient must answer YES to all of the following questions in order to be included in this study.

Patient:

- requests termination of pregnancy No___ Yes___
- satisfies the legal requirements associated with
voluntary termination of pregnancy under French law No___ Yes___
- is of 18 years of age (or has parental consent)
and is not older than 35 years of age No___ Yes___
- has an intrauterine pregnancy of known duration of less than or
equal to 49 days of amenorrhea No___ Yes___
- is accepting surgical termination of pregnancy in case of
treatment failure No___ Yes___
- agrees to comply with the constraints of the study No___ Yes___
- is informed about the nature of study and willing to give her written
consent to participate No___ Yes___

Page 1

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0199 1	_ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ 10

EXCLUSION CRITERIA

(mark correct answer)

-is unlikely to comply with the protocol requirements
or is living far away from the medical center

No___

Yes___

-refuses to give a written consent to participate

No___

Yes___

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0213 1	_ _ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ _ 10

INITIAL VISIT (Day 1)

1. PATIENT

Last Name (first 3 letters) |_|_|_|

First name |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date of birth (dd/mm/yy) |_|_|/|_|_|/|_|_|

Weight (kg) |_|_|

Height (cm) |_|_|

2. MEDICAL HISTORY

Presently receiving treatment(s)? No ___ Yes ___

if YES:

NATURE

REASON

|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0209 1	_ _ _ _ 5	_ _ _ _ 10

ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL (Day 3)

4 - RESPONSE TO TREATMENT

Observation at the Center is required during the 4 hours following administration of MISOPROSTOL

4.1 VITAL SIGNS

	0 HR	1HR	2HR	3HR	4HR
Systolic blood pressure (mm Hg)	_	_	_	_	_
Diastolic blood pressure (mm Hg)	_	_	_	_	_
Heart rate (per minute)	_	_	_	_	_

If patient experiences thoracic pain, immediately perform an EKG and administer nitro-compound. Inform Roussel Laboratories at once.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0214 1	_ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ _ 10

ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL (Day 3)

4.2 - PAINFUL CONTRACTIONS OF UTERUS No ___ Yes ___

If YES, severity:

- 1=mild
- 2=moderate
- 3=severe, no treatment required
- 4=severe, requiring treatment

If treatment(s) required, specify:

NAME	DOSE	ROUTE
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>

PREMEDICATION TAKEN
(Not-automatic, is left up to discretion of
investigator before administering Misoprostol)

No ___ Yes ___

If YES, specify:

NAME	DOSE	ROUTE
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0204 1	_ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ _ 10

ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL (D3)

4.3 - NAUSEA AND VOMITING

NAUSEA

No ___ Yes ___

If YES, severity

- 1=mild
- 2=moderate
- 3=severe, no treatment required
- 4=severe, treatment required

VOMITING

No ___ Yes ___

If YES, severity

- 1=mild
- 2=moderate
- 3=severe, no treatment required
- 4=severe, treatment required

If treatment for nausea or vomiting was required, specify:

NAME	DOSE	ROUTE
_____	_____ (8)	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____ (8)	_____ <input type="checkbox"/>

DO NOT APPEAR THIS WAY ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0216 1	_ _ _ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ _ _ _ 10

ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL (D3)

4.4 - DIARRHEA No___ Yes___

If YES, severity:

- 1=mild
- 2=moderate
- 3=severe, no treatment required
- 4=severe, treatment required

If treatment was required, specify:

NAME	DOSE	ROUTE
_____	_____ (8)	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____ (8)	_____ <input type="checkbox"/>

4.5 - OTHER ADVERSE EXPERIENCE No___ Yes___

If YES, report symptoms on page 14

5 - SUMMARY OF THE MONITORING PERIOD

Did expulsion occur during observation at the center? No___ Yes___

If YES, report day and time on page 12

Any comments regarding the monitoring period

|_|_|

APPEARS THIS WAY ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0217	_ _ _ _ ⁵	_ _ _ _ ¹⁰

FOLLOW UP VISIT (D8 - D15)

DATE of the VISIT

|_|/|_|/|_|
 dd / mm / yy
 |_|

1 - RESULT OF TREATMENT

- 1=termination of pregnancy, complete expulsion
- 2=termination of pregnancy, ovule or placenta retained
- 3=ongoing pregnancy
- 4=surgical procedure for hemostatic indication (to stop bleeding)

IN CASE PREGNANCY IS TERMINATED AND EXPULSION COMPLETED:

Date of ovular expulsion

|_|/|_|/|_|
 dd / mm / yy

Time |_|:|_|
 hr : mn

IF EXPULSION DID NOT OCCUR, ONGOING PREGNANCY OR SURGICAL PROCEDURE FOR HEMOSTATIC INDICATION:

Date of surgical procedure

|_|/|_|/|_|
 dd / mm / yy

Nature:

- 1=endo-uterine aspiration
- 2=uterine revision
- 3=other, specify

Rate of β HCG

Date |_|/|_|/|_|

Value _____

Units _____

Value higher than normal in the absence of pregnancy

|_|

Ultrasound

Date: |_|/|_|/|_|

Results (in plain language) _____

APPLARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY: FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0217 1	_ _ _ _ 5	_ _ _ _ 10

FOLLOW-UP VISIT (Day 8 - Day 15)

2 - TOLERANCE

2.1 - UTERINE BLEEDING No ___ Yes ___

If YES:

DATE bleeding STARTED / /
dd / mm / yy

TOTAL DURATION of bleeding (in days)

DUE TO BLEEDING IS IT NECESSARY:

- to test concentration of hemoglobin No ___ Yes ___

If YES, date of test / /

Value (g/dl) .

- a transfusion No ___ Yes ___

If YES, number of units of packed red cells

- medical treatment No ___ Yes ___

If YES, what kind _____

2.2 - ANY ADVERSE EVENT OTHER THAN UTERINE CONTRACTIONS, NAUSEA, VOMITING OR DIARRHEA DURING THE 4 HOURS FOLLOWING MISOPROSTOL No ___ Yes ___

If YES, report symptoms on page 14.

3. STARTED TAKING ORAL CONTRACEPTIVE BEFORE THIS FOLLOW-UP VISIT No ___ Yes ___

If YES - Date Started / /

Name of the product _____

APPEARING THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0207 1	_ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ _ 10

ADVERSE EVENTS - SYMPTOMS

(Not including uterine contractions, nausea, vomiting, diarrhea during the 4 hours following the intake of Misoprostol).

One page for each clinical or biological occurrence.

NATURE OF THE SYMPTOM _____

START DATE _____ Time _____
dd / mm / yy hh mn

STOP DATE _____ Time _____
dd / mm / yy hh mn

SEVERITY 1=mild, 2=moderate, 3=severe

RELATED TO THE MIFEPRISTONE TREATMENT
0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable

RELATED TO THE MISOPROSTOL TREATMENT
0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable

ACTION REQUIRED? No ___ Yes ___

If YES, specify _____

OUTCOME OF EXPERIENCE

Recovered

Side-effects, specify _____

Died

Date (dd/mm/yy) _____

Could be treatment related No ___ Yes ___

COMMENTS _____

In case of a serious adverse event, the investigator should immediately contact the authorities at Roussel Laboratories by telephone.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Laboratories

STUDY : FFR/91/486/14

Product: RU38486

CRF #	Center	Subject
0218 1	_ _ _ _ _ 5	_ _ _ _ 10

HEMOGLOBIN RATE

D 1

D8 - D15

(before taking
Mifepristone)

Follow up visit

DATE taken (dd/mm/yy)

|_|/|_|/|_|

|_|/|_|/|_|

HEMOGLOBIN (g/dl)

|_|:|_|

|_|:|_|

CONCLUSION

Are there any DEVIATIONS FROM THE PROTOCOL?

No ___

Yes ___

If YES, specify

REASONS for deviation:

ANY OTHER COMMENTS:

NAME
of Investigator

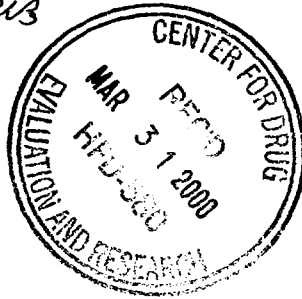
SIGNATURE
(obligatory)

STAMP
(obligatory)

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Noted
3/31/00
RUB

U.S. AL



ORIG AMENDMENT

B2

NDA 20-687
Mifepristone Tablets, 200 mg

International Product Labeling with English Translations

REVIEWS COMPLETED		
CSO ACTION:		
<input type="checkbox"/> LETTER	<input type="checkbox"/> N.A.L.	<input type="checkbox"/> MEMO
CSO INITIALS	DATE	

[Handwritten signature and date]

Population Council
New York, New York 10017

Table of Contents

International Product Labeling with English Translations

NDA 20-687

Mifepristone Tablets, 200 mg

	Page
Introduction	1
Appendices	
1. European Summary of Product Characteristics (SPC) Approved July 6, 1999.....	2
2. European Patient's Information Leaflet.....	13
3. Product Labeling for Austria.....	24
4. Product Labeling for Belgium.....	51
5. Product Labeling for Denmark.....	72
6. Product Labeling for Finland	85
7. Product Labeling for Germany.....	105
8. Product Labeling for Greece	143
9. Product Labeling for the Netherlands	163
10. Product Labeling for Spain	177
11. Product Labeling for France.....	207
12. Product Labeling Sweden.....	234
13. Product Labeling for Israel.....	240
14. Product Labeling for Russia.....	247

French

Introduction

Copies of approved currently available international product labeling with English translations are provided in response to the Approvable Letter of February 18, 2000 received by the Population Council from the Food and Drug Administration. The attached product labeling was provided by Exelgyn, the European marketer of mifepristone.

A European market authorization (MA) for mifepristone was obtained on July 6, 1999 for a selected number of countries through the mutual recognition procedure (MRP) where France acted as a Reference Member State (RMS). These countries are Austria, Belgium, Denmark, Finland, Germany, Greece, Netherlands and Spain. The product labeling for each of these nine (9) countries including France corresponds to the English translation of the European Summary of Product Characteristics (SPC) included in Appendix 1. Each country had the English version of the European SPC translated into their native language.

Appendix 2 includes a copy of the English version of the European Patient's Information Leaflet. The Patient's Information Leaflets have been modified to conform with local/national requests and regulations and therefore the texts in the local language do not correspond exactly to this English version. However, the contents of the Patient's Information Leaflets are essentially the same as the English version. A Patient Information Leaflet is not required in Denmark or Finland.

Copies of the product labeling for Austria, Belgium, Denmark, Finland, Germany, Greece, Netherlands, Spain and France are included in Appendices 3-11, respectively.

Also included are copies of product labeling for Sweden (Appendix 12), Israel (Appendix 13) and Russia (Appendix 14). The labeling for Russia has not been translated into English.

Copies of product labeling from the United Kingdom and Switzerland were included in our submission dated September 30, 1999 to NDA 20-687. _____ are awaiting final approved labeling.

Appendix 1

European Summary of Product Characteristics (SPC) Approved July 6, 1999

This is the English translation for the product labeling for Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, the Netherlands and Spain. Each country had this English version of the European SPC translated into their native language.

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MIFEGYNE® 200 mg tablet

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200-mg mifepristone.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Light yellow, cylindrical, biconvex tablets marked "167 B" on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

For termination of pregnancy, MIFEGYNE® and the prostaglandin can only be prescribed and administered in accordance with the countries laws and regulations.

As a consequence, they can only be prescribed by a medical doctor and in public or private hospital or centre (having approval to undertake termination of pregnancy). The product will be administered in the presence of the medical practitioner or of a delegated health professional.

If required by the afore mentioned laws and regulations, the patient should sign a letter of informed consent to certify that she has been fully informed about the method and its risks.

This timing of the first visit should take into account the requirement of some countries for a period of reflection prior to the abortion procedure.

4.1 Therapeutic indications

1- Medical termination of developing intra-uterine pregnancy.

In sequential use with a prostaglandin analogue, up to 49 days of amenorrhea.

2- Softening and dilatation of the cervix uteri prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester.

3- Preparation for the action of prostaglandin analogues in the termination of pregnancy for medical reasons (*beyond the first trimester*).

4- Labour induction in foetal death in utero.

In patients where prostaglandin or oxytocin cannot be used.

4.2 Posology and Method of Administration

1- Medical termination of developing intra-uterine pregnancy

The method of administration will be as follows:

600 mg of mifepristone (i.e. 3 tablets of 200 mg each) is taken in a single oral dose, followed by 36 to 48 hours later, the administration of a prostaglandin analogue; misoprostol 400 µg orally, or gemeprost 1 mg per vaginum.

2- Softening and dilatation of the cervix uteri prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester

200 mg of mifepristone (one tablet), followed 36 to 48 hours later (but not beyond) by surgical termination of pregnancy.

3- Preparation for the action of prostaglandin analogues in the termination of pregnancy for medical reasons

600 mg of mifepristone (i.e. 3 tablets of 200 mg each) taken in a single oral dose, 36 to 48 hours prior to scheduled prostaglandin administration which will be repeated as often as indicated.

4- Labour induction in foetal death in utero

600 mg of mifepristone (e.g. 3 tablets of 200 mg each) in a single oral daily dose, for two consecutive days.

Labour should be induced by the usual methods if it has not started within 72 hours following the first administration of mifepristone.

4.3 Contra-indications

This product SHOULD NEVER be prescribed in the following situations.

In all indications

- chronic adrenal failure
- known allergy to mifepristone or to any component of the product
- severe asthma uncontrolled by therapy

In the indication: medical termination of developing intra-uterine pregnancy

- pregnancy not confirmed by ultrasound scan or biological tests
- pregnancy of 50 days' amenorrhoea and beyond
- suspected extra-uterine pregnancy
- contra-indication to the prostaglandin analogue selected

In the indication: softening and dilatation of the cervix uteri prior to surgical termination of pregnancy:

- pregnancy not confirmed by ultrasound scan or biological test
- pregnancy of 84 days of amenorrhea and beyond (according to legal requirements)
- suspected extra-uterine pregnancy

Preparation for the action of prostaglandin analogues in the termination of pregnancy for medical reasons (beyond the first trimester)

- contra-indications to the prostaglandin analogue selected

Labour induction in foetal death in utero

Should prostaglandin combination be required, refer to contra-indications to the prostaglandin analogue selected.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Warnings

In the absence of specific studies, MIFEGYNE® is not recommended in patients with:

- ***Renal failure***
- ***Hepatic failure***
- ***Malnutrition***

1- Medical termination of developing intra-uterine pregnancy

This method requires an active involvement of the woman who should be informed of the method's requirements:

- the necessity to combine treatment with prostaglandin to be administered at a second visit,
- the need for a control visit (3rd visit) within 10 to 14 days after MIFEGYNE's intake in order to check for complete expulsion,
- The possible failure of the method, leading to a pregnancy termination by another method.

In the case of a pregnancy occurring with an intra-uterine device in situ, this device must be removed before administration of MIFEGYNE®.

The expulsion may take place before prostaglandin administration (in about 3% of cases). This does not preclude the control visit in order to check for the complete expulsion and the uterine vacuity.

- Risks related to the method

- Failures

The non-negligible risk of failure, which occurs in 1.3 to 7.5 % of the cases, makes the control visit mandatory in order to check that the expulsion is completed.

- Bleeding

The patient must be informed of the occurrence of prolonged vaginal bleeding (up to 12 days after MIFEGYNE® intake) which may be heavy. Bleeding occurs in almost all cases and is not in anyway a proof of complete expulsion.

The patient should be informed not to travel far away from the prescribing centre as long as complete expulsion has not been recorded. She will receive precise instructions as to whom she should contact and where to go, in the event of any problems emerging, particularly in the case of very heavy vaginal bleeding.

A follow-up visit must take place within a period of 10 to 14 days after administration of MIFEGYNE® to verify by the appropriate means (clinical examination, ultrasound scan, and Beta-HCG measurement) that expulsion has been completed and that vaginal bleeding has stopped. In case of persistent bleeding (even light) beyond the control visit, its disappearance should be checked within a few days.

If an ongoing pregnancy is suspected, a further ultrasound scan may be required to evaluate its viability.

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

In the event of an ongoing pregnancy diagnosed after the control visit, termination by another method will be proposed to the woman.

Since heavy bleeding requiring hemostatic curettage occurs in 0 to 1.4% of the cases during the medical method of pregnancy termination, special care should be given to patients with hemostatic disorders with hypocoagulability, or with anemia. The decision to use the medical or the surgical method should be decided with specialised consultants according to the type of hemostatic disorder and the level of anaemia.

2- Softening and dilatation of the cervix uteri prior to surgical pregnancy termination

For the full efficacy of therapy, the use of MIFEGYNE® must be followed, 36 to 48 hours later and not beyond, by surgical termination.

- Risks related to the method

- Bleeding

The woman will be informed of the risk of vaginal bleeding which may be heavy, following MIFEGYNE's intake. She should be informed of the risk of abortion prior to surgery (although minimal): she will be informed on where to go in order to check for the completeness of expulsion, or in any case of emergency.

- Other risks

They are those of the surgical procedure.

3- in all instances

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

During clinical trials, pregnancies occurred between embryo expulsion and the resumption of menses.

To avoid potential exposure of a subsequent pregnancy to mifepristone, it is recommended that conception be avoided during the next menstrual cycle. Reliable contraceptive precautions should therefore commence as early as possible after mifepristone administration.

Precautions for use

1- in all instances

In case of suspected acute adrenal failure, dexamethasone administration is recommended. 1 mg of dexamethasone antagonises a dose of 400 mg of mifepristone.

Due to the antiglucocorticoid activity of mifepristone, the efficacy of long-term corticosteroid therapy, including inhaled corticosteroids in asthmatic patients, may be decreased during the 3 to 4 days following MIFEGYNE's intake. Therapy should be adjusted.

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

2- Medical termination of developing intra-uterine pregnancy

Rare serious cardiovascular accidents have been reported following the intra muscular administration of the prostaglandin analogue sulprostone (withdrawn in 1992). No such cases have been reported since analogues of PGE₁ (gemeprost or misoprostol) have been used. For these reasons and as a special precautionary

measure, the medical method is not recommended for use in women over 35 years of age and who smoke more than 10 cigarettes a day.

Method of prostaglandin administration

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

3- for the sequential use of MIFEGYNE® - Prostaglandin, whatever the indication

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions

No studies to investigate possible interactions between mifepristone and other drugs have been carried out.

4.6 Pregnancy and lactation

In animals (see section 5.3 Pre-clinical safety data), the abortifacient effect of mifepristone precludes the proper assessment of any teratogenic effect of the molecule.

With subabortive doses, isolated cases of malformations observed in rabbits, but not in rats or mice were too few to be considered significant, or attributable to mifepristone.

In humans, the few reported cases of malformations do not allow a causality assessment for mifepristone alone or associated to prostaglandin. Therefore, data is too limited to determine whether the molecule is a human teratogen.

Consequently:

- Women should be informed, that due to the risk of failure of the medical method of pregnancy termination and to the unknown risk to the foetus, the control visit is mandatory (see Section 4.4 special warnings and special precautions for use).
- Should a failure of the method be diagnosed at the control visit (*viable ongoing pregnancy*), and should the patient still agree, pregnancy termination should be completed by another method.
- Should the patient wish to continue with her pregnancy, the available data is too limited to justify a systematic termination of an exposed pregnancy. In that event, a careful ultra-sonographic monitoring of the pregnancy will be established.

Lactation

Mifepristone is a lipophilic compound and may theoretically be excreted in the mother's breast milk. However, no data is available. Consequently, mifepristone use should be avoided during breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and to use machines

Not known.

4.8 Undesirable effects

Most frequently reported undesirable effects

- Urogenital
 - Bleeding
Heavy bleeding occurs in about 5% of the cases and may require hemostatic curettage in up to 1.4% of the cases.
 - Very common uterine contractions or cramping (10 to 45%) in the hours following prostaglandin intake.
 - During induction of second trimester termination of pregnancy or labour induction for foetal death in utero during the third trimester, uterine rupture has been uncommonly reported after prostaglandin intake. The reports occurred particularly in multiparous women or in women with a caesarean section scar.
- Gastrointestinal
 - Cramping, light or moderate.
 - Nausea, vomiting.
- Undesirable effects related to prostaglandin use: nausea, vomiting or diarrhoea, and rarely hypotension (0.25%)

Other undesirable effects

- Hypersensitivity and skin
 - Hypersensitivity: skin rashes uncommon (0.2%), single cases of urticaria.
 - Single cases of erythroderma, erythema nodosum, epidermal necrolysis have also been reported.
- Other systems
Rare cases of headaches, malaise, vagal symptoms (hot flushes, dizziness, chills have been reported) and fever.

4.9 Overdose

After extensive clinical use, no reports of acute intoxication have been reported.

In the event of accidental massive ingestion, signs of adrenal failure might occur. Signs of acute intoxication may require specialist treatment including the administration of dexamethasone.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

OTHER SEX HORMONE AND MODULATOR OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION/
ANTI-PROGESTOGEN (GO3 X B01: Urogenital System and Sex Hormones).

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

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

In women at doses of greater than or equal to 1mg/kg, mifepristone antagonises the endometrial and myometrial effects of progesterone. During pregnancy it sensitises the myometrium to the contraction-inducing action of prostaglandin. During the first trimester, pre-treatment with mifepristone allows the dilatation and opening of the cervix uteri. While clinical data have demonstrated that mifepristone facilitates dilatation of the cervix, no data are available to indicate that this results in a lowering of the rate of early or late complications to the dilatation procedure.

In the event of an early termination of pregnancy, the combination of a prostaglandin analogue used in a sequential regimen after mifepristone leads to an increase in the success rate to about 95 per cent of the cases and accelerates the expulsion of the conceptus.

In clinical trials, according to the prostaglandin used and the time of application, the results vary slightly.

The success rate is up to 95.7% when misoprostol is used orally up to 49 days of amenorrhoea, and with gemeprost applied vaginally, it reaches 98.7% up to 49 days of amenorrhoea and 94.8% up to 63 days of amenorrhoea.

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

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

Combinations of mifepristone with other prostaglandin analogues have not been studied.

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

When used for labour induction of foetal death in utero, mifepristone alone induces expulsion in about 60% of cases within 72 hours following the first intake. In that event, the administration of prostaglandin or ocytotics would not be required.

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

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

5.2 Pharmacokinetic properties

After oral administration of a single dose of 600 mg mifepristone is rapidly absorbed. The peak concentration of 1.98 mg/l is reached after 1.30 hours (means of 10 subjects).

There is a non-linear dose response. 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. With radio receptor assay techniques, the terminal half-life is of up to 90 hours, including all metabolites of mifepristone able to bind to progesterone receptors.

After administration of low doses of mifepristone (20 mg orally or intravenously), the absolute bioavailability is 69%.

In plasma mifepristone is 98% bound to plasma proteins: albumin and principally alpha-1-acid glycoprotein (AAG), to which binding is saturable. Due to this specific binding, volume of distribution and plasma clearance of mifepristone are inversely proportional to the plasma concentration of AAG.

N-Demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain are primary metabolic pathways of hepatic oxidative metabolism.

Mifepristone is mainly excreted in faeces. After administration of a 600 mg labelled dose, 10% of the total radioactivity is eliminated in the urine and 90% in the faeces.

5.3 Preclinical safety data

In toxicological studies in rats and monkeys up to a duration of 6 months, mifepristone produced effects related to its antihormonal (antiprogesterone, antiglucocorticoid and antiandrogenic) activity.

In reproduction toxicology studies, mifepristone acts as a potent abortifacient. No teratogenic effect of mifepristone was observed in rats and mice surviving foetal exposure. In rabbits surviving foetal exposure, however, isolated cases of severe abnormalities occurred (cranial vault, brain and spinal cord). The number of foetal anomalies was not statistically significant and no dose-effect was observed. In monkeys, the number of fetuses surviving the abortifacient action of mifepristone was insufficient for a conclusive assessment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Colloidal silica anhydrous, maize starch, povidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

None.

6.5 Nature and contents of container

3 tablets in blister (PVC / Aluminium).

6.6 Instructions for use and handling

Not applicable.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 PARIS
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Appendix 2

European Patient's Information Leaflet

**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; PHARMACO THERAPEUTIC 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, antiprogestin, 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 oxytocyn 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,

- the first day of your last period was 50 days or more ago,
- an ectopic pregnancy is suspected (the egg implanted in the tubes rather than in your womb),
- due to the need to use prostaglandins in combination with MIFEGYNE, you should not have the treatment if:
 - you have had a bad reaction or allergy to prostaglandins,
 - you suffer or have had cardiovascular problems such as: angina (chest pain due to coronary artery disease), Raynaud's syndrome or disease (circulatory problems in the limbs), cardiac rhythm problems, cardiac insufficiency, severe high blood pressure.
- **For patients receiving MIFEGYNE for softening and dilatation of the cervix uteri prior to surgical termination of pregnancy:**
 - if the diagnosis of pregnancy has not been definitely established by biological tests or by ultrasound,
 - if the first day of your last menstrual period was 84 days or more ago (according to the law in your country),
 - if an ectopic pregnancy is suspected.
- **For use prior to prostaglandins for late termination of pregnancy for medical reasons,** the contraindications to the treatment are those of the prostaglandin selected by your doctor to induce expulsion.
- **For labour induction to expel a dead fetus**

Should you need prostaglandins to complete the effect of MIFEGYNE, you should be informed of the contraindications of the medicine which will be used (*you may ask further information to your physician*).

b) SPECIAL WARNINGS

MIFEGYNE and the prostaglandin analogues (as well as the follow-up of your treatment), can only be prescribed and administered for termination of pregnancy in accordance with the national legal requirements.

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

The signature of an informed consent letter would certify that you have been fully informed about the medical method of termination of pregnancy with MIFEGYNE and a prostaglandin and of its risks.

Unless decided otherwise by your doctor, it is not advised to use MIFEGYNE if you suffer from:

- renal or liver insufficiency (*severe disease of the liver or of the kidneys*),
- malnutrition.

1) For the medical alternative to surgical termination of pregnancy

This method requires your active involvement and you should be informed of the method's requirements:

- to combine treatment with another medicine (prostaglandin) to be administered at a second visit,
- to return to the clinic for a control visit (3rd visit) within 10 to 14 days after MIFEGYNE's intake in order to check for complete expulsion,
- to terminate the pregnancy by another surgical method in case of treatment failure.

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

- Risks related to the method

Failures:

The medical method of pregnancy termination with MIFEGYNE and a prostaglandin does not lead to 100% success. Usually, the success rate is about 95%.

Bleeding:

You may experience sometimes heavy, and/or prolonged vaginal bleeding (up to 12 days after MIFEGYNE intake). Bleeding occurs in almost all cases and is not in anyway a proof of complete expulsion.

Therefore, the control visit is mandatory in order to check that the treatment has been successful and well tolerated. This visit may be repeated in case treatment failure is suspected.

Consequently, you will be advised not to travel far away from the prescribing center until the procedure is completed.

Due to the risk of heavy bleeding during the medical method of pregnancy termination, should you suffer from hemorrhagic disorders with hypocoagulability (congenital anomaly, etc...) or anemia, the decision to use the medical or the surgical method should be decided by your doctor.

2) For patients receiving MIFEGYNE for dilatation of the cervix uteri prior to surgical termination of pregnancy

For the full efficacy of therapy, the use of MIFEGYNE must mandatorily be followed, 36 to 48 hours later and not beyond, by surgical termination. A shorter or longer time lag may compromise the efficacy of the therapy.

3) In any case

The use of MIFEGYNE requires the prevention of rhesus allo-immunisation (if you are rhesus negative) as well as other general measures taken usually during any pregnancy termination.

It is possible for you to become pregnant again immediately after the termination is complete so you will need to start contraception as early as possible after taking the MIFEGYNE tablets. You should not be pregnant in the menstrual cycle following treatment.

c) PRECAUTIONS FOR USE

1) In any case

Due to specific properties of mifepristone, the efficacy of long-term corticosteroid therapy may be decreased during the 3 to 4 days following MIFEGYNE's intake.

Inform your doctor if you suffer from asthma and if you are taking cortisone treatment in order to have your treatment adjusted if needed.

If you take on a regular basis, non steroidal anti-inflammatory drugs including aspirin as these medications may decrease the method's efficacy.

Should you need to receive pain relief tablets because of painful uterine contractions, do not take any anti-inflammatory medication or aspirin without your doctor advice. You will be prescribed a more appropriate treatment if needed.

2) Medical alternative to surgical termination of pregnancy

As a special precautionary measure and due to rare serious cardiovascular accidents reported following the administration of a certain type of prostaglandin, the medical method is not recommended for use if you are over 35 years of age and smoke more than 10 cigarettes a day.

Method of prostaglandins administration.

During intake and for three hours following the intake, you will be monitored in the treatment centre, which must be equipped with the appropriate monitoring equipment.

3) For the sequential use of MIFEGYNE – Prostaglandin, whatever the indication

The precautions related to the prostaglandins used should be followed where relevant. You may ask your doctor for further information.

d) INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

IN ORDER TO AVOID INTERACTION BETWEEN SEVERAL MEDICATIONS YOU SHOULD TELL YOUR DOCTOR OR YOUR PHARMACIST IF YOU ARE TAKING ANY KIND OF TREATMENT.

e) PREGNANCY - LACTATION

This method of termination of pregnancy may fail.

Therefore, the control visit is mandatory. In the event of failure you will be offered to terminate the pregnancy by another method.

Should the vaginal bleeding persist or in case the next period is missed, inform your hospital doctor (or clinic) as soon as possible in order to determine what to do on a case by case basis.

The risks to the fetus in case of an ongoing pregnancy are unknown. Should you change your mind and wish to continue your pregnancy, ask your doctor. You would be proposed prenatal care with repeated ultrasonographies.

There is not data available about MIFEGYNE's excretion in the mother's breast milk. MIFEGYNE use should be avoided during breast-feeding.

AS A GENERAL RULE, YOU SHOULD ALWAYS TELL YOUR DOCTOR OR YOUR PHARMACIST IF YOU ARE BREAST FEEDING BEFORE TAKING ANY MEDICATION.

f) EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND TO USE MACHINES

Not known.

g) SPORT

Nothing prevents you from exercising unless the side-effects of the treatment make you feeling sick (see section 5).

4

<

3. HOW TO USE MIFEGYNE

a) Dosage

- For the medical termination of a developing intra-uterine pregnancy:

The following prescription will be written by your doctor and you should receive the medication in the presence of the doctor or the nurse or midwife.

- 3 tablets of MIFEGYNE to swallow with some water in a single dose.

As a practical guide:

1. After intake of MIFEGYNE, you may go home with another appointment 36 to 48 h. later. You will be given a phone number to use in case you need emergency medical help, especially in case of very heavy bleeding. Bleeding usually starts 1 or 2 days after intake of MIFEGYNE.

Occasionally, the expulsion may take place before your next appointment for the prostaglandin intake. Nevertheless, complete expulsion must be verified and you must return to the centre for that control.

2. You must then return to the hospital or clinic 2 days later to be given the prostaglandin.

After you are given the prostaglandin, you should rest at the hospital/clinic for about 3 hours and you can then go home. You will receive, if it is relevant, a prescription for a contraceptive method.

The products of conception will be expelled during the hours when you will be at the clinic or within the following days. Bleeding usually persists until the follow-up visit.

3. You must return to the hospital/clinic for a mandatory follow-up visit 10 to 14 days after intake of MIFEGYNE. Should your pregnancy be still continuing or the expulsion be incomplete, an appropriate treatment will be prescribed.

Therefore, you should not travel far away from the prescribing centre until the procedure is completed.

Obviously, if there is any cause for concern, you can either contact the hospital or return to the hospital or centre prior to the appointment time. You will be given a phone number to call in case of concern or emergency.

- For softening of the cervix uteri before surgical termination of pregnancy:

As a practical guide:

1. The treatment will consist of intake of one MIFEGYNE tablet by mouth, at the clinic in the presence of the doctor or the nurse.
2. After administration of MIFEGYNE, you may go home with an appointment 36 to 48 hours later for the surgical procedure.
Your doctor will explain this to you.
You may experience vaginal bleeding after MIFEGYNE intake, before surgery. In rare instances, an expulsion may take place before the surgical procedure. You must return to the clinic to check that expulsion is complete.
3. You will be given a phone number to reach in case of emergency (or for medical support).
4. You must return to the clinic/hospital for the surgical procedure. After the surgery, you should stay and rest at the centre a few hours. You may then go home with, if relevant, a prescription for a contraceptive method.

- For termination of pregnancy for medical reasons:

- 3 tablets of MIFEGYNE in a single dose in the presence of the doctor or the nurse or midwife,
- you will be given an appointment to return to the hospital 36 to 48 hours (2 days) later to be given a prostaglandin which administration may be repeated until the termination has been completed.

- For labor induction to expel a dead fetus:

3 tablets of MIFEGYNE daily for 2 consecutive days.

b) MODE AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral route.

c) FREQUENCY AND TIME OF ADMINISTRATION OF THE MEDICATION

According to the medical prescription.

d) DURATION OF TREATMENT

MIFEGYNE is administered in a single dose (see above) but in the case of labor induction to expel a dead fetus, where the treatment is usually prescribed for 2 consecutive days.

e) WHAT TO DO IN CASE YOU TAKE TOO MANY TABLETS

According to the conditions of administration, an overdose is very unlikely. However, any suggestion of acute intoxication requires treatment in a specialised environment.

f) WHAT TO DO IN CASE ONE OR SEVERAL DOSES HAVE BEEN MISSED

g) AFTER-EFFECTS WHEN MIFEGYNE IS STOPPED

None.

4. POSSIBLE SIDE-EFFECTS

AS WITH ANY MEDICATION, MIFEGYNE MAY, IN SOME PEOPLE, INDUCE ADVERSE REACTIONS.

- Heavy bleeding occurs in about 5% of the cases and may require hemostatic curettage in about 1% of the women.
- Uterine contractions which are often painful, occur frequently: in 10 to 45% of the cases they occur in the hours following prostaglandin intake (The clinic will be able to give you appropriate pain killers).
- During therapeutic termination of pregnancy for medical reasons, rare cases of uterine rupture have been reported after prostaglandin intake.
The reports occurred particularly in multiparous women or in women with a cesarean section scar.
- Gastrointestinal side-effects such as nausea, vomiting, diarrhea are common after the prostaglandin administration.
- Rare cases of blood pressure decrease.

Other rare side-effects

- Allergy such as skin rash or urticaria, and other skin disorders. Headache, dizziness, fever.

IF YOU THINK YOU ARE REACTING BADLY IN ANY OF THESE OR ANY OTHER WAYS TO YOUR MEDICINE, PLEASE TELL YOUR DOCTOR OR PHARMACIST (NURSE) STRAIGHT AWAY.

5. STORING MIFEGYNE

You will not be asked to store your medicine.

- Do not use the tablets after the expiry date stated on the box
- MIFEGYNE tablets must be stored at normal room temperature
- Do not use MIFEGYNE if you notice signs of damage to the box or tablets

6. DATE OF REVISION OF THE LEAFLET

July 1999.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Appendix 3

Product Labeling for Austria

Anlage 1= Appendix 1=Outer Package Information (Pages 29-30)

Anlage 2= Appendix 2=Labeling (Fachinformation)

corresponds to European SPC (Pages 31-40)

Anlage 3= Appendix 3=Patient Information (Pages 41-49)

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**



Austria

BUNDESMINISTERIUM
FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

GZ 944.062/2 - VIII/C/16a/99

Wien, 21.09.1999

Firma
Exelgyn
6, Rue Christophe Colomb
F - 75008 Paris

Betreff: Zulassung der Arzneyspezialität
Mifegyne 200 mg - Tabletten



BESCHEID

A.

Die Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales läßt auf Antrag der Firma Exelgyn, F - 75008 Paris vom 15.03.1999 gemäß § 11 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl.Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 78/1998, die Arzneyspezialität

Mifegyne 200 mg - Tabletten

Zul.Nr.: 1-23220

in der durch die Anlagen 1 bis 4 beschriebenen Form zur Abgabe im Inland zu.

Die Zulassung bezieht sich auf:

1. Kennzeichnung laut **Anlage 1**
2. Fachinformation laut **Anlage 2**
3. Gebrauchsinformation laut **Anlage 3**
4. Zusammensetzung laut **Anlage 4**

Die Anlagen sind Bestandteil des Bescheides.

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:

Der Bundesminister für Arbeit, Gesundheit und Soziales setzt gemäß der §§ 24 und 2 Abs. 2 des Rezeptpflichtgesetzes, BGBl.Nr. 413/1972, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 78/1998, fest, daß die gegenständliche Arzneyspezialität nur gegen ärztliche Verschreibung abgegeben werden darf.

Die Abgabe darf nur an Krankenanstalten erfolgen.



Abteilung VIII/C/16, Referat a.

A - 1010 Wien, Stubenring 1. Tel.: +43-1-711 72, Fax: +43-1-714 92 22, DVR: 0017001, PSK Kto. Nr.: 5070.004

B.

Bundes-Verwaltungsabgabe:

Gemäß § 1 der Bundes-Verwaltungsabgabenverordnung BGBl.Nr.24/1983, zuletzt geändert durch BGBl. II Nr 226/1999, ist nach Tarifpost 92 eine Bundes-Verwaltungsabgabe von

250,00 ATS

zu entrichten.

Gebühren gemäß Gebührentarif im Sinne des § 79 Abs. 1 des AMG
Laut "Gebührentarif für Untersuchungen und Begutachtungen gemäß dem Arzneimittelgesetz" (verlautbart im "Amtsblatt der Wiener Zeitung") ist zu entrichten:

30.000,00 ATS



Bei der Berechnung dieser Gebühren wurden die Bestimmungen der §§ 1 u. 2 und die Tarifpost 1 (Tarif A) des genannten Gebührentarifes herangezogen.

Die bereits geleistete Gebühr in der Höhe von

30.000,00 ATS

wurde gemäß § 6 des genannten Gebührentarifes angerechnet.

Es ergibt sich daher ein Betrag von

0,00 ATS (0,00 EUR)

Bei Vorschreibung der Bundes-Verwaltungsabgabe und Festsetzung der Gebühr gemäß Gebührentarif handelt es sich um die Vorschreibung von Geldleistungen nach einem feststehenden Maßstab im Sinne des § 57 AVG, BGBl. Nr. 51/1991.

Begründung

Zu A

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:

Folgende in der genannten Arzneyspezialität enthaltene, wirksame Bestandteile sind in der Anlage zur Rezeptpflichtverordnung, BGBl.Nr. 475/1973, in der geltenden Fassung, nicht aufgenommen:

Mifepriston

Die gegenständliche Arzneyspezialität ist jedoch aufgrund der Indikationen an ärztliche Verschreibung zu binden.



Da dem Antrag einschließlich der oben begründeten Verschreibungs- bzw. Apothekenpflicht vollinhaltlich Rechnung getragen wurde, entfällt eine Begründung gemäß § 58 AVG, BGBl.Nr. 51/1991.

Zu B

Die Vorschreibung der Bundes-Verwaltungsabgabe und die Festsetzung der Gebühren gemäß Gebührentarif stützen sich auf die im Spruch angeführten gesetzlichen Bestimmungen.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen **Teil A** dieses Bescheides ist kein ordentliches Rechtsmittel zulässig.

Gegen **Teil B** dieses Bescheides kann beim Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales binnen zwei Wochen ab der Zustellung gemäß § 57 AVG, BGBl. Nr. 51/1991, Vorstellung erhoben werden.

Hinweise

Zu A

Gegen Teil A dieses Bescheides kann innerhalb von sechs Wochen ab der Zustellung eine Beschwerde beim Verfassungs- bzw. Verwaltungsgerichtshof erhoben werden. Sie muß von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein. Bei der Einbringung einer solchen Beschwerde ist eine Gebühr von 2.500,- ATS (181,68 EUR) zu entrichten.

Zu B

Überweisung von Gebühren und Abgaben:

An fehlenden Eingangsgebühren sind gemäß Gebührengesetz, BGBl.Nr. 267/1957, in der derzeit geltenden Fassung, zu entrichten:

16.360,00 ATS

Unter Berücksichtigung von Teil B ist ein Gesamtbetrag von

16.610,00 ATS (1.207,10 EUR)

(nach Abzug der im Inland oder Ausland anfallenden Überweisungsspesen)

innerhalb von 4 Wochen nach Zustellung dieses Bescheides auf das Postsparkassenkonto des Bundesministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Kontonummer 50 70 004, zu entrichten.

Die Überweisung ist unter Angabe der Geschäftszahl dieses Bescheides und der Bezeichnung der Arzneispezialität mit dem Spesenvermerk „OUR“ durchzuführen.

Für die Bundesministerin:

Jentzsch



Für die Richtigkeit
der Ausfertigung:

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line extending to the right.

Bezeichnung der Arzneispezialität

Mifegyne 200mg - Tabletten

Raum für
Stempemarke

Kennzeichnung

(§ 27 ASpV)

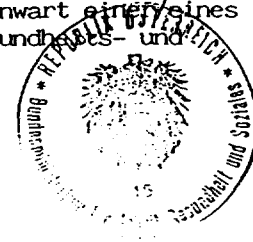
Zutreffendes bitte ankreuzen !

Für jede abweichende Fassung bitte jeweils ein gesondertes Formblatt verwenden!

<input checked="" type="checkbox"/> Außen- verpackung	<input type="checkbox"/> Innen- verpackung	Packungsgrößen 3 Tabletten
--	---	-------------------------------

Text der Kennzeichnung

Bezeichnung	Mifegyne 200mg - Tabletten Wirkstoff: Mifepriston
Zulassungsinhaber	Zulassungsinhaber: Exelgyn 6, rue ChristopheColomb, 75 008 Paris, Frankreich
Zulassungsnummer	Z. Nr.:
Inhaltsmenge(n)	3 Tabletten
Arzneiform	Tabletten
Art der Anwendung	Zum Einnehmen
Chargenbezeichnung	Ch.B.
Verfalldatum	verwendbar bis:
Rezeptpflicht/ Kleinverkauf	Rezept- und apothekenpflichtig, darf nur an Krankenanstalten abgegeben werden.
Reaktionsfähigkeit, Verkehrstüchtigkeit	
Kinderwarhinweis	Für Kinder unerreichbar aufbewahren !
Zusammensetzung	1 Tablette enthält 200 mg Mifepriston
Lagerungshinweis	
Anwendungshinweis	
Gebrauchsinformation/ Fachinformation	Gebrauchsinformation beachten
Sera	
Impfstoffe	
Homöopathische Arzneispezialität	
Arzneispezialität für Tiere, Wartezeit	Die Tabletten sind in Gegenwart des verordnenden Arztes oder nach schriftlicher ärztlicher Anordnung in Gegenwart eines Angehörigen des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege einzunehmen.
Chargenfreigabe	
Dentalarzneimittel	
Radioaktive Arzneispezialität	
Hinweis für Bündelpackung	
Weitere Angaben der Kennzeichnung, zB: Hersteller Wirkstoff (Mono) Anwendungsgebiete (Pflicht) Logo	Femagen Logo



Bezeichnung der Arzneispezialität
Mifegyne 200mg - Tabletten

Formblatt 4/KE
(Für Zulassungsantrag Vorlage 7fach -
bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarken

Kennzeichnung

(§ 27 ASpV)

Zutreffendes bitte ankreuzen! Für jede abweichende Fassung, bitte jeweils ein gesondertes Formblatt 4/KE verwenden.

<input type="checkbox"/> Außenverpackung	<input checked="" type="checkbox"/> Innenverpackung	Packungsgrößen 3 Tabletten
--	---	----------------------------

Text der Kennzeichnung

Bezeichnung	Mifegyne 200mg - Tabletten
Zulassungsinhaber	Excigyn
Zulassungsnummer	
Inhaltsmenge(n)	
Arzneiform	
Art der Anwendung	
Chargenbezeichnung	Ch.B.:
Verfalldatum	Verw. bis:
Rezeptpflicht/ Kleinverkauf	
Reaktionsfähigkeit, Verkehrstüchtigkeit	
Kinderwarhinweis	
Zusammensetzung	
Lagerungshinweis	
Anwendungshinweis	
Gebrauchsinformation/ Fachinformation	
Sera	
Impfstoffe	
Homöopathische Arzneispezialität	
Arzneispezialität für Tiere, Wertzeit	
Chargenfreigabe	
Dentalarzneimittel	
Radioaktive Arzneispezialität	
Hinweis für Bündelpackung	
Weitere Angaben der Kennzeichnung, z.B.: Hersteller Wirkstoff (Mono) Anwendungsgebiete (Rprefl) Logo	



FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

1. BEZEICHNUNG

MIFEGYNE® 200 mg - Tabletten

2. ZUSAMMENSETZUNG (ARZNEILICH WIRKSAME BESTANDTEILE NACH ART UND MENGE)

Eine Tablette enthält 200 mg Mifepriston.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Aussehen:

hellgelb, zylindrisch, biconvex, einseitige Prägung „167 B.“



4. KLINISCHE ANGABEN

Zur Schwangerschaftsunterbrechung dürfen MIFEGYNE® und der Prostaglandin-Analogstoff ausschließlich in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden.

MIFEGYNE® und Prostaglandin-Analogstoffe dürfen daher ausschließlich von Ärzten verordnet werden, die an einem staatlichen oder privaten Krankenhaus oder Zentrum (mit offizieller Ermächtigung zur Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen) tätig sind, wobei die jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen strikt zu beachten sind.

Mifegyne wird in Gegenwart des Arztes oder nach schriftlicher ärztlicher Anordnung in Gegenwart einer/eines Angehörigen des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege verabreicht.

Die Patientin bestätigt mit der Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung, daß sie über die Methode und ihre Risiken ausführlich informiert wurde.

Ein Schwangerschaftsabbruch darf nur nach vorhergehender ärztlicher Beratung vorgenommen werden.

4.1 Anwendungsgebiete

- 1- Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen Schwangerschaft bis zum 49. Tag der Amenorrhoe in sequentieller Anwendung mit einem Prostaglandin.
- 2- Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch während des ersten Trimenons
- 3- Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen (*jenseits des ersten Trimenons*)



4- Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Fetus

Bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht angewendet werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

1- Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen Schwangerschaft

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten zu je 200 mg) werden als orale Einmaldosis eingenommen, anschließend wird nach 36 bis 48 Stunden ein Prostaglandin, Misoprostol 400 µg per os oder Gemeprost 1 mg vaginal *, verabreicht.

2- Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch während des ersten Trimenons

200 mg Mifepriston (d. h. 1 Tablette)
36 bis 48 Stunden später (jedoch nicht später als 48 Stunden) erfolgt die instrumentelle Unterbrechung der Schwangerschaft.

3- Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten zu je 200 mg) werden als orale Einzeldosis 36 bis 48 Stunden vor der geplanten Prostaglandin-Applikation eingenommen. Letztere wird so oft wie erforderlich wiederholt.

4- Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Fetus

Je 600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten zu je 200 mg) als orale Einzeldosis an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

Falls die Wehen nicht innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Mifepriston-Verabreichung auftreten, wird die Geburt mit den herkömmlichen Methoden eingeleitet.

4.3 Gegenanzeigen

MIFEGYNE® darf in folgenden Situationen NIEMALS verordnet werden:

Bei allen Indikationen

- chronisches Nierenversagen
- bekannte Allergie gegenüber Mifepriston oder einem anderen Bestandteil des Präparates
- schweres, nicht behandeltes oder nicht behandelbares Asthma bronchiale

Bei der Indikation „Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen Schwangerschaft“:

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- Schwangerschaftsdauer ab dem 50. Tag seit Amenorrhoe
- Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft
- Vorliegen einer Kontraindikation gegen das gewählte Prostaglandin

* in Österreich keine Arzneispezialität zugelassen

Bei der Indikation „Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch,,

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- Schwangerschaftsdauer ab dem 84. Tag seit Amenorrhoe (entsprechend den gesetzlichen Anforderungen)
- Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft

Bei der Indikation „Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen,, (jenseits des ersten Trimenons)

- Kontraindikationen gegen das ausgewählte Prostaglandin

Bei der Indikation „Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines/In utero abgestorbenen Fetus“

Falls eine Kombination mit Prostaglandinen erforderlich ist, sind die für das jeweilige Prostaglandin geltenden Kontraindikationen zu beachten.



4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

In Ermangelung spezieller Studien sollte MIFEGYNE® nicht bei Patientinnen angewendet werden mit:

- Nierenversagen
- Leberversagen
- Unterernährung

1- Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen Schwangerschaft

Bei dieser Methode muß die Frau eine aktive Rolle übernehmen und sollte daher über die Erfordernisse im Zusammenhang mit dieser Methode informiert werden:

- Nach der Einnahme von MIFEGYNE® müssen bei einem zweiten Arztbesuch Prostaglandine verabreicht werden.
- Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von MIFEGYNE® ist eine Kontrollvisite (d. h. ein dritter Arztbesuch) erforderlich, um zu überprüfen, ob eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.
- Es besteht die Möglichkeit, daß die Methode nicht zum gewünschten Ergebnis führt und der Schwangerschaftsabbruch dann mit einer anderen Methode erfolgen muß.

Falls trotz Verwendung eines Intrauterinpessars eine Schwangerschaft eingetreten ist, muß das Intrauterinpessar vor Verabreichung von MIFEGYNE® entfernt werden.

Die Ausstoßung kann unter Umständen bereits vor der Prostaglandin-Applikation stattfinden (in ca. 3% der Fälle). In diesem Falle ist dennoch eine Kontrollvisite erforderlich, um sicherzustellen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat und die Uterushöhle leer ist.

Mit der Methode verbundene Risiken

- **Mißerfolge**

Aufgrund des nicht unerheblichen Risikos von Mißerfolgen in 1,3-7,5 % der Fälle ist eine Kontrollvisite zwingend erforderlich, um sicherzustellen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.



- Blutungen

Die Patientin muß darüber informiert werden, daß es bis zu 12 Tage nach Einnahme von MIFEGYNE® zu länger anhaltenden, zum Teil starken vaginalen Blutungen kommen kann. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und stellen auf keinen Fall einen Nachweis einer vollständigen Ausstoßung dar.

Die Patientin muß darauf hingewiesen werden, sich nicht allzu weit vom Behandlungszentrum zu entfernen, so lange keine komplette Ausstoßung stattgefunden hat. Sie erhält genaue Anweisungen, an wen sie sich wenden und wohin sie sich begeben muß, falls Probleme auftreten, insbesondere im Falle schwerer vaginaler Blutungen.

Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Verabreichung von MIFEGYNE® muß zwingend eine Nachsorgeuntersuchung stattfinden, um mittels geeigneter Verfahren (klinische Untersuchung, Ultraschalluntersuchung, Beta-hCG-Bestimmung) zu bestätigen, daß eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat und die vaginale Blutung zum Stillstand gekommen ist. Bei anhaltendem (auch leichtem) Blutung muß sichergestellt werden, daß diese Blutung innerhalb weniger Tage nach der Kontrollvisite zurückgeht.

Falls der Verdacht besteht, daß die Schwangerschaft weiter besteht, ist unter Umständen eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich, um die Entwicklung zu überprüfen.

Das Andauern von vaginalen Blutungen zu diesem Zeitpunkt kann ein Hinweis auf einen inkompletten Abortus oder eine bislang unbemerkte extrauterine Schwangerschaft sein. In diesem Falle ist eine geeignete Therapie in Betracht zu ziehen.

Falls nach der Kontrollvisite eine fortschreitende Schwangerschaft diagnostiziert wird, wird der Frau eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruchs angeboten.

Da beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in 0 bis 1,4% der Fälle starke Blutungen auftreten, die eine hämostatische Kürettage erforderlich machen, ist bei Patientinnen mit hämorrhagischen Diathesen (Gerinnungsstörungen) oder Anämie besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung, ob ein Schwangerschaftsabbruch medikamentös oder instrumentell erfolgen sollte, ist von entsprechenden Fachärzten unter Berücksichtigung des Typs der hämorrhagischen Diathese sowie des Ausmaßes der Anämie zu treffen.

2- Erweichung und Dilatation der Cervix uteri vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch

Um die volle therapeutische Wirksamkeit zu erzielen, ist es zwingend erforderlich, den instrumentellen Schwangerschaftsabbruch spätestens 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung von MIFEGYNE® durchzuführen.

• Mit der Methode verbundene Risiken

- Blutung

Die Patientin muß informiert werden, daß nach Mifepriston-Einnahme ein Risiko von teilweise starken - Blutungen besteht. Darüber hinaus sollte die Patientin darüber informiert werden, daß es in seltenen Fällen bereits vor dem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch zur Ausstoßung kommen kann. Der Patientin wird mitgeteilt, wohin sie sich begeben muß, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen, oder falls ein Notfall auftritt.

- Weitere Risiken

Diese entsprechen den Risiken des instrumentellen Eingriffs.

3- **In allen Fällen**

Bei Verwendung von MIFEGYNE® ist eine Bestimmung des Rhesusfaktors zur Vermeidung einer Rhesus-Inkompatibilität erforderlich. Darüber hinaus sind sämtliche allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, die üblicherweise bei einem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.

Im Verlaufe klinischer Studien traten zwischen fetaler Ausstoßung und Wiedereintreten der Menses Schwangerschaften auf.

Um eine mögliche Exposition einer entstehenden Schwangerschaft mit Mifepriston zu vermeiden, ist es erforderlich, daß während des nächsten Menstruationszyklus eine Konzeption verhindert wird. Daher empfiehlt es sich, so früh wie möglich nach der Verabreichung von Mifepriston mit einer zuverlässigen kontrazeptiven Maßnahme zu beginnen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

1- **In allen Fällen**

Bei Verdacht auf ein akutes Nebennierenversagen empfiehlt sich die Verabreichung von Dexamethason. 1 mg Dexamethason antagonisiert eine Mifepristondosis von 400 mg.

Aufgrund der Antiglukokortikoid-Wirkung von Mifepriston kann in den ersten drei bis vier Tagen nach Einnahme von MIFEGYNE® die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie, auch bei inhalativer Kortikoid-Applikation, verringert sein. In diesem Falle ist eine Dosisanpassung der Kortikosteroide erforderlich.

Theoretisch können nicht-steroidale antientzündliche Arzneistoffe (NSAID), einschließlich Aspirin® (Acetylsalicylsäure), aufgrund ihrer Antiprostaglandin-Eigenschaften die Wirkung der Methode abschwächen. Als Analgetika sollten daher vorzugsweise Nicht-NSAIDs eingesetzt werden.

2- **Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen Schwangerschaft**

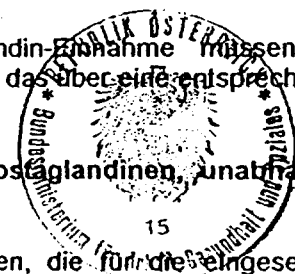
In seltenen Fällen traten nach intramuskulärer Verabreichung des Prostaglandin- Analogen Sulproston (zurückgezogen 1992) ernste kardiovaskuläre Komplikationen auf. Seit der Verwendung von PGE₁-Derivaten (Gemeprost oder Misoprostol) wurden keine derartigen Zwischenfälle mehr gemeldet. Aus diesem Grund und als besondere Vorsichtsmaßnahme sollten daher bei Frauen über 35 Jahren **und die** mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, keine medikamentösen Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt werden.

Art und Dauer der Prostaglandin-Verabreichung

Während sowie bis drei Stunden nach der Prostaglandin-Einnahme müssen die Patientinnen in dem Behandlungszentrum beobachtet werden, das über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

3- **Bei sequentieller Anwendung von MIFEGYNE® und Prostaglandinen, unabhängig von der Indikation**

In diesem Falle sind die Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, die für die eingesetzten Prostaglandine gelten.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es wurden bislang keine Studien durchgeführt, die mögliche Wechselwirkungen zwischen Mifepriston und anderen Arzneistoffen untersucht haben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit,“) ist es aufgrund des abortiven Effekts von Mifepriston nicht möglich, zuverlässig zu beurteilen, ob der Arzneistoff teratogene Wirkungen hat. Bei Applikation subabortiver Dosen konnten am Kanarienvogel Einzelfälle von Mißbildungen beobachtet werden, die allerdings aufgrund der geringen Anzahl nicht signifikant waren und daher nicht auf die Applikation von Mifepriston zurückgeführt werden können. Bei Ratten und Mäusen traten keine Mißbildungen auf.

Die wenigen beim Menschen registrierten Fälle von Malformationen lassen es nicht zu, einen kausalen Zusammenhang mit Mifepriston als Monotherapie oder in Kombination mit Prostaglandinen herzustellen. Das Datenmaterial ist somit zu gering, um festzustellen, ob der Arzneistoff beim Menschen teratogen wirkt.

Fazit:

- Die Patientinnen müssen informiert werden, daß angesichts des Risikos eines Mißerfolgs des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des unbekanntem Risikos für den Fötus eine Kontrollvisite zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4 „Spezielle Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen,“).
- Falls bei der Kontrollvisite ein Mißerfolg der Methode festgestellt wird (*fortschreitende Schwangerschaft*), sollte der Patientin, sofern sie nach wie vor einen Schwangerschaftsabbruch wünscht, eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruchs angeboten werden.
- Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist zu bedenken, daß das existierende Datenmaterial zu begrenzt ist, um die systematische Beendigung einer exponierten Schwangerschaft zu rechtfertigen. In diesem Falle ist ein engmaschiges Monitoring mittels Ultraschall-Untersuchungen erforderlich.

Stillzeit

Mifepriston ist eine lipophile Verbindung und kann theoretisch in die Muttermilch übertreten. Entsprechende pharmakokinetische Daten liegen jedoch nicht vor. Daher sollte die Anwendung von Mifepriston in der Stillzeit vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten beobachtete Nebenwirkungen

- Urogenital
 - Blutungen
In zirka 5% der Fälle treten starke Blutungen auf, die in bis zu 1,4% der Fälle eine hämostatische Kürettage erforderlich machen.
 - Sehr häufig treten in den Stunden nach Prostaglandin-Einnahme Uterus-Kontraktionen oder Krämpfe auf (in 10 bis 45% der Fälle).

- In relativ seltenen Fällen wurden Uterusrupturen registriert, die nach Verabreichung von Prostaglandinen zur Induktion eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimenon oder zur Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Feten im dritten Trimenon auftraten. Betroffen waren hierbei insbesondere Multiparae sowie Frauen mit einer Kaiserschnittnarbe.

Gastrointestinal

- leichte oder mäßige Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen
- Unerwünschte Wirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Prostaglandinen: Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle, sowie in seltenen Fällen Hypotonie (ca. 25% der Fälle).



Weitere unerwünschte Wirkungen

- Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen
- Überempfindlichkeit: selten Hautausschläge (0,2%); Einzelfälle von Urtikaria.
- Einzelfälle von Erythroderma, Erythema nodosum sowie epidemaler Nekrolyse.

• Sonstige

In seltenen Fällen treten Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Benommenheit, Schüttelfrost) und Fieber auf.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der breiten klinischen Anwendung wurden bislang keine Fälle von Intoxikation berichtet.

Im Falle einer versehentlichen übermäßigen Mifepriston-Einnahme können Zeichen eines Nebennierenversagens auftreten. Bei Anzeichen für eine akute Mifepriston-Intoxikation sind daher eine entsprechende Therapie sowie gegebenenfalls die Verabreichung von Dexamethason erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

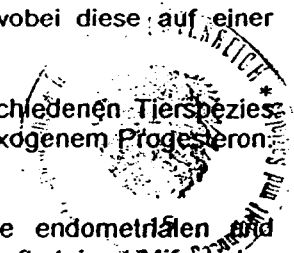
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ANDERE SEXUALHORMONE UND MODULATOREN DER REPRODUKTIONSFUNKTION / ANTIGESTAGEN (G03 X B 01: Urogenitales System und Geschlechtshormone).

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit Antigestagen-Wirkung, wobei diese auf einer Konkurrenz mit Progesteron um die Progesteron-Rezeptoren beruht.

In oralen Dosen von 3 bis 10 mg/kg KG hemmt Mifepriston bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen und Affe) die Wirkung von endogenem oder exogenem Progesteron. Bei Nagetieren führt diese Wirkung zur Unterbrechung der Trächtigkeit.

Bei Frauen antagonisiert Mifepriston in Dosen ≥ 1 mg/kg KG die endometrialen und myometrialen Wirkungen des Progesterons. Während der Schwangerschaft steigert Mifepriston die Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber der kontraktionsauslösenden Wirkung der Prostaglandine. Im ersten Trimenon führt Mifepriston zur Erweiterung und Öffnung der Cervix uteri.



Klinische Daten zeigen, daß Mifepriston die Erweiterung der Cervix erleichtert, allerdings gibt es keine Daten, die belegen, daß die Ergebnisse zu einer verminderten Rate an Früh- oder Spätkomplikationen im Rahmen des Erweiterungsvorgangs führen.

Bei der Unterbrechung einer Frühschwangerschaft steigert die Kombination von Mifepriston mit einem Prostaglandin, das im Rahmen eines sequentiellen Therapieschemas nach der Applikation von Mifepriston angewendet wird (Sequenzschema), die Erfolgsrate auf 95 % und beschleunigt die Ausstoßung der Leibesfrucht.

Die Daten aus klinischen Studien sind abhängig vom verwendeten Prostaglandin und dem Zeitpunkt der Applikation leicht abweichend.

Wenn Misoprostol bis zum 49. Tag der Amenorrhoe oral verabreicht wird, beträgt die Erfolgsrate 95,7%, bei vaginaler Applikation von Gemeprost bis zum 49. Tag beträgt sie 98,7 %, bei Applikation bis zum 63. Tag 94,8 %.

Je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins werden unterschiedliche Mißerfolgsraten erzielt. Sequentialmethoden, bei denen zunächst MIFEGYNE® und anschließend ein Prostaglandin verabreicht werden, weisen Mißerfolgsraten von 1,3 bis 7,5 % auf, darunter:

- bei 0 bis 1,5% eine fortschreitende Schwangerschaft
- bei 1,3 bis 4,6% ein partieller Abortus mit inkompletter Ausstoßung
- bei 0 bis 1,4% Indikation für eine hämostatische Kürettage



Kombinationen von Mifepriston mit anderen Prostaglandin-Analogen wurden bislang nicht untersucht.

Bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen *nach Ablauf des ersten Trimenons* führt eine 600 mg-Dosis Mifepriston bei Verabreichung von 36 bis 48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Applikation zu einer Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Induktion und Abortus; gleichzeitig verringert sich die erforderliche Prostaglandin-Dosierung.

Bei Verwendung von Mifepriston für die Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero abgestorbenen Feten führt Mifepriston als Monotherapie in zirka 60% der Fälle nach der ersten Einnahme innerhalb von 72 Stunden zur Ausstoßung. In diesem Falle ist keine Verabreichung von Prostaglandinen oder Oxytocin erforderlich.

Mifepriston bindet an die Glukokortikoid-Rezeptoren, nicht jedoch an die Mineralokortikoid-Rezeptoren; aus diesem Grunde ist das Risiko eines akuten Nebennierenversagens während der Mifepriston-Einnahme vernachlässigbar. Bei Tieren hemmt Mifepriston in Dosen von 10 bis 25 mg/ kg KG die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen kommt es zu einer Antiglukokortikoid-Wirkung von Mifepriston ab Dosen von $\geq 4,5$ mg/ kg KG durch einen kompensatorischen Anstieg des ACTH- und Kortisol-Spiegels.

Mifepriston hat eine schwache antiandrogene Wirkung, die beim Tier nur nach längerer Verabreichung sehr hoher Dosen auftritt.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg wird Mifepriston rasch absorbiert. Die Spitzenkonzentration von 1,98 mg/l wird nach 1,30 Stunden erreicht (durchschnittlicher Meßwert von 10 Probanden).

Es gibt keine Dosislinearität. Nach der Distributionsphase ist die Elimination zu Beginn langsam, die Halbwertszeit liegt zwischen 12 und 72 Stunden. Danach erfolgt die Elimination beschleunigt, die Halbwertszeit liegt dann bei 18 Stunden. Mithilfe der Radiorezeptorassay-

Technik konnte die terminale Halbwertszeit, einschließlich aller Metaboliten von Mifepriston, die an den Progesteron-Rezeptor binden können, mit 90 Stunden gemessen werden.

Nach Applikation von niedrigen Dosierungen von Mifepriston (20 mg oral oder intravenös) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 69%.

Die Plasmaproteinbindung von Mifepriston an Albumin und vor allem Alpha-1-saures Glykoprotein (AAG) liegt bei 98%. Bei der Bindung an AAG handelt es sich um eine sättigbare Bindung. Aufgrund dieses speziellen Bindungsverhaltens ist das Plasmaverteilungsvolumen und die Plasmaclearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration von AAG.

Die N-Demethylierung und terminale Hydroxylierung der 17-Propynyl-Kette sind die primären Abbauege im oxidativen Lebermetabolismus.

Mifepriston wird überwiegend in den Faeces ausgeschieden. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis von 600 mg werden 10% der Gesamt-Radioaktivität im Urin und 90% im Stuhl eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen, die über eine Dauer von bis zu 6 Monaten durchgeführt wurden, hatte Mifepriston Wirkungen, die aufgrund seiner antihormonellen (antiprogesteronen, antiglukokortikoiden und antiandrogenen) Aktivität zu erwarten waren.

In Studien zur Reproduktionstoxizität verhielt sich Mifepriston als wirkungsvolles Abortivum. Es konnte bei in der Fetalphase Mifepriston-exponierten und überlebenden Ratten und Mäusen keine teratogene Wirkung beobachtet werden. Bei Kaninchen, die eine Mifepriston-Exposition in der Fetalphase überlebt haben, konnten allerdings Einzelfälle von schweren Anomalien festgestellt werden (Schädelhöhle, Gehirn und Rückenmark). Die Anzahl der fetalen Anomalien war allerdings statistisch nicht signifikant, und es konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden. Bei Affen hatte der abortive Effekt von Mifepriston zur Folge, daß keine ausreichende Zahl von Feten überlebte und eine zuverlässige Beurteilung somit nicht möglich war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

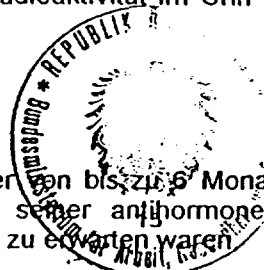
3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Aluminium) zu je 3 Tabletten



6.6 Hinweise für die Handhabung

Nicht erforderlich.

NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION: JULI 1999

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig/Apothekenpflichtig, darf nur an Krankenanstalten abgegeben werden.



**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**



Liebe Patientin!

Bitte lesen Sie diese Gebrauchsinformation aufmerksam, weil sie wichtige Informationen darüber enthält, was Sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels beachten sollen. Wenden Sie sich bitte bei Fragen an Ihren Arzt oder Apotheker. Halten Sie sich bitte genau an die Anordnungen Ihres Arztes.

Gebrauchsinformation

MIFEGYNE® 200 mg - Tabletten

Wirkstoff: Mifepriston

Z.Nr.:

Zusammensetzung – Was ist in MIFEGYNE® 200 mg Tabletten enthalten?

1 Tablette enthält 200 mg Mifepriston.

Weitere Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Maisstärke, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid

Arzneiform: Tablette

Packungsgröße: 3 Stück



Pharmazeutisch-therapeutische Kategorie und Wirkungsweise – Was ist MIFEGYNE®?

Sexualhormon - Antigestagen - Modulator der Reproduktionsfunktion

Der in MIFEGYNE® enthaltene Arzneistoff hemmt die Wirkung von Progesteron, das unter anderem zur Erhaltung einer Schwangerschaft notwendig ist. Daher kann durch eine Einnahme von MIFEGYNE® eine Schwangerschaft unterbrochen werden. Zudem kommt es durch MIFEGYNE® zu einer Erweichung und Erweiterung des Gebärmutterhalses (Cervix uteri).

Zulassungsinhaber:

Hersteller:

EXELGYN

6, rue Christophe Colomb
75008 Paris, Frankreich

Anwendungsgebiete – Wann wird MIFEGYNE® angewendet?

Zur Behandlung von:

- 1- Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft
 - bis zum 49. Tag nach dem Beginn Ihrer letzten Monatsblutung
 - in nachfolgender (sequentieller) Anwendung mit einem Prostaglandin (Arzneimittel, das die Kontraktion des Gebärmutterhalses steigert). Das Prostaglandin wird 36 bis 48 Stunden nach der Einnahme von MIFEGYNE® verabreicht.



- 2- Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch während der ersten drei Monate der Schwangerschaft
- 3- Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen *(nach den ersten drei Monaten der Schwangerschaft)*
- 4- Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus
MIFEGYNE® ist angezeigt, wenn Prostaglandine oder Oxytocin nicht angewendet werden können.

Gegenanzeigen – Wann darf MIFEGYNE® nicht angewendet werden?

Sie dürfen MIFEGYNE® nicht einnehmen bei

- chronischem Nierenversagen
- bekannter Allergie gegenüber Mifepreston oder einem der sonstigen Bestandteile
- schwerem, nicht behandeltem oder nicht behandelbarem Asthma bronchiale

Wenn MIFEGYNE® zur medikamentösen Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, darf es nicht eingenommen werden:

- bei einer Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- wenn der Beginn Ihrer letzten Monatsblutung 50 Tage oder länger zurückliegt
- bei einem Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft (das befruchtete Ei hat sich in einem Eileiter und nicht in der Gebärmutter eingenistet)
- beim Vorliegen einer Gegenanzeige (Kontraindikation) gegen das gewählte Prostaglandin

Wenn MIFEGYNE® zur Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem instrumentellen Schwangerschaftsabbruch angewendet werden soll, darf es nicht eingenommen werden:

- bei einer Schwangerschaft, die nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt wurde
- wenn der Beginn Ihrer letzten Monatsblutung 84 Tage oder länger zurückliegt (in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen)
- bei einem Verdacht auf extrauterine Schwangerschaft (das befruchtete Ei hat sich in einem Eileiter und nicht in der Gebärmutter eingenistet)

Wenn MIFEGYNE® zur Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen (nach den ersten drei Monaten der Schwangerschaft) angewendet werden soll, sind die für das jeweilige Prostaglandin geltenden Gegenanzeigen zu beachten.

Wenn MIFEGYNE® zur Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus angewendet werden soll, sind, falls eine Kombination mit einem Prostaglandin erforderlich ist, die für das jeweilige Prostaglandin geltenden Gegenanzeigen zu beachten. Bitte befragen Sie hierzu auch Ihren Arzt.

Was müssen Sie in Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Diese Methode der Schwangerschaftsunterbrechung kann auch unwirksam sein.

Daher ist eine Kontrolluntersuchung zwingend notwendig. Falls ein Mißerfolg der Methode festzustellen ist, wird Ihnen eine andere Methode des Schwangerschaftsabbruches angeboten.



Sollte die vaginale Blutung anhalten oder die nächste Monatsblutung ausbleiben, informieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt, um zu entscheiden, was in diesem Fall zu tun ist.

Das Risiko für den Fetus im Falle einer weiterbestehenden Schwangerschaft ist nicht bekannt. Sollten Sie Ihre Meinung ändern und eine Weiterführung der Schwangerschaft wünschen, fragen Sie bitte Ihren Arzt. Bei einer Weiterführung der Schwangerschaft würde Ihnen eine Schwangerschaftsvorsorge mit wiederholten Ultraschall-Untersuchungen vorgeschlagen werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über einen Übergang von MIFEGYNE® in die Muttermilch vor. Daher sollte die Anwendung von MIFEGYNE® in der Stillzeit vermieden werden.

Generell sollten Sie vor der Anwendung von Medikamenten immer Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, daß Sie stillen.



Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und besondere Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Bei Verdacht auf ein akutes Nierenversagen empfiehlt sich die Verabreichung von Dexamethason. 1 mg Dexamethason hebt die Wirkung von einer Mifepristondosis von 400 mg auf.

Aufgrund der spezifischen Eigenschaften von Mifepriston kann in den ersten drei bis vier Tagen nach Einnahme von MIFEGYNE® die Wirksamkeit einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie, auch bei inhalativer Anwendung von Kortikoiden, verringert sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Asthma leiden und mit Kortikoiden behandelt werden, damit gegebenenfalls deren Dosierung angepaßt werden kann.

Falls Sie regelmäßig nicht-steroidale antientzündliche Arzneistoffe (Mittel zur Behandlung von Schmerzen und Rheuma), einschließlich Aspirin®, einnehmen, kann es durch diese Arzneimittel zu einer Wirkungsverminderung der Methode kommen.

Wenn Sie aufgrund der schmerzhaften Uteruskontraktionen Schmerzmittel benötigen, nehmen Sie bitte keine nicht-steroidalen antientzündlichen Arzneimittel (Mittel zur Behandlung von Schmerzen und Rheuma), einschließlich Aspirin®, ein, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Falls nötig, wird er Ihnen ein besser geeignetes Arzneimittel verordnen.

Wenn MIFEGYNE® zur medikamentösen Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, gelten folgende Vorsichtsmaßnahmen:

Als besondere Vorsichtsmaßnahme und aufgrund seltener ernster Herz und Gefäße betreffende (kardiovaskulärer) Komplikationen nach der Anwendung eines bestimmten Prostaglandins sollte bei Ihnen kein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden, wenn Sie über 35 Jahre alt sind und mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen.

Wenn nach der Einnahme von MIFEGYNE® Prostaglandine verabreicht werden, gelten, unabhängig vom Anwendungsgebiet, folgende Vorsichtsmaßnahmen:

In diesem Falle sind die Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, die für die eingesetzten Prostaglandine gelten. Bitte fragen Sie hierzu Ihren Arzt nach weiteren Informationen.



Art und Dauer der Prostaglandin-Verabreichung

Während der Prostaglandin-Anwendung sowie drei Stunden danach werden Sie in der Krankenanstalt zur Beobachtung bleiben, die über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

Besondere Warnhinweise

Zur Schwangerschaftsunterbrechung dürfen MIFEGYNE® und der Prostaglandin-Analogstoff ausschließlich in Übereinstimmung mit den jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden.

MIFEGYNE® und Prostaglandin-Analogstoffe dürfen daher ausschließlich von Ärzten verordnet werden, die an einem staatlichen oder privaten Krankenhaus oder Zentrum (mit offizieller Ermächtigung zur Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen) tätig sind, wobei die jeweiligen nationalen gesetzlichen Bestimmungen strikt zu beachten sind.

Mifegyne wird in Gegenwart des Arztes oder nach schriftlicher ärztlicher Anordnung in Gegenwart einer/eines Angehörigen des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege verabreicht.

Die Patientin bestätigt mit der Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung, daß sie über die Methode und ihre Risiken ausführlich informiert wurde.

Ein Schwangerschaftsabbruch darf nur nach vorhergehender ärztlicher Beratung vorgenommen werden.

Es wird davon abgeraten, MIFEGYNE® einzunehmen, wenn Sie an einem Nieren- oder Lebersversagen (schwerste Erkrankung der Nieren oder der Leber) oder an Unterernährung leiden. Als Ausnahme gilt, wenn Ihr Arzt eine andere Entscheidung getroffen hat.

Wenn MIFEGYNE® zur medikamentösen Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft angewendet werden soll, gelten folgende spezielle Warnhinweise:

Diese Methode erfordert, daß Sie eine aktive Rolle übernehmen, und daher sollten Sie über die Erfordernisse im Zusammenhang mit dieser Methode informiert werden:

- Nach der Einnahme von MIFEGYNE® müssen bei einem zweiten Arztbesuch Prostaglandine verabreicht werden.
- Innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von MIFEGYNE® ist eine Kontrollvisite (d. h. ein dritter Arztbesuch) erforderlich, um zu überprüfen, ob eine vollständige Ausstoßung stattgefunden hat.
- Es besteht die Möglichkeit, daß die Methode nicht zum gewünschten Ergebnis führt und der Schwangerschaftsabbruch dann mit einer chirurgischen Methode erforderlich ist.

Falls trotz Verwendung eines Intrauterin pessars („Spirale“) eine Schwangerschaft eingetreten ist, muß das Intrauterin pessars („Spirale“) vor Verabreichung von MIFEGYNE® entfernt werden.

Mit der Methode verbundene Risiken

- Mißerfolge

Die medikamentöse Unterbrechung einer Schwangerschaft mit MIFEGYNE® und einem Prostaglandin führt nicht bei 100 % aller Anwendungen zum gewünschten Ergebnis. In der Regel kommt es in ca. 95 % der Fälle zum Schwangerschaftsabbruch.

- Blutungen

Es kann bei Ihnen bis zu 12 Tage nach der Einnahme von MIFEGYNE® zu länger anhaltenden, zum Teil starken vaginalen Blutungen kommen. Blutungen treten fast immer auf und sind keinesfalls ein Beweis für eine vollständige Ausstoßung.

Daher ist eine Kontrolluntersuchung zwingend erforderlich, um zu überprüfen, ob die Behandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde. Eine Wiederholung des Arztbesuches kann nötig sein, wenn ein Therapieversagen vermutet wird.

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, sich nicht allzu weit vom Behandlungszentrum zu entfernen, bis die Behandlung abgeschlossen ist.

Aufgrund des Risikos, daß während der medikamentösen Unterbrechung einer Schwangerschaft starke Blutungen auftreten können, wird Ihr Arzt entscheiden, ob ein Schwangerschaftsabbruch medikamentös oder chirurgisch durchgeführt werden sollte, wenn Sie an hämorrhagischen Erkrankungen mit erhöhter Blutungsbereitschaft (angeborene Anomalien, etc.) oder Blutarmut (Anämie) leiden.

Wenn MIFEGYNE® zur Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch angewendet werden soll, gelten folgende spezielle Warnhinweise:

Um die volle therapeutische Wirksamkeit zu erzielen, ist es zwingend erforderlich, den chirurgischen Schwangerschaftsabbruch spätestens 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung von MIFEGYNE® durchzuführen. Eine Verlängerung oder Verkürzung des Zeitintervalls kann die Wirksamkeit der Behandlung herabsetzen.

Mit der Methode verbundene Risiken

- Blutung

Nach Einnahme von MIFEGYNE® besteht das Risiko, - teilweise starke - Blutungen zu bekommen. In seltenen Fällen kann es bereits vor dem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch zur Ausstoßung kommen. Ihnen wird mitgeteilt, wohin sie sich begeben müssen, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen, oder falls ein Notfall auftritt.

- Weitere Risiken

Diese entsprechen den Risiken des chirurgischen Eingriffs.

Warnhinweise, die für alle Indikationen gelten

Bei Verwendung von MIFEGYNE® ist ein Schutz vor einer Rhesus-Unverträglichkeit (Inkompatibilität) (wenn Sie Rhesus-negativ sind) erforderlich. Darüber hinaus sind sämtliche allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, die üblicherweise bei einem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.

Es ist möglich, unmittelbar nach dem Schwangerschaftsabbruch erneut schwanger zu werden. Daher ist es gegebenenfalls erforderlich, so früh wie möglich nach der Einnahme von MIFEGYNE® mit einer zuverlässigen Verhütungsmaßnahme zu beginnen. Sie sollten in dem der Behandlung folgenden Menstruationszyklus nicht schwanger werden.

Verkehrshinweis

Was muß im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?

Keine Angaben.

Bitte bewahren Sie das Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf!

Wechselwirkungen – Darf MIFEGYNE® gleichzeitig mit anderen Medikamenten angewendet werden?

Um Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten zu vermeiden, sollten Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, wenn Sie weitere Arzneimittel anwenden.

Besondere Hinweise

Es spricht nichts dagegen, daß Sie Sport betreiben, außer wenn die Nebenwirkungen der Therapie Sie in Ihrem körperlichen Wohlbefinden beeinträchtigen.



Dosierung und Art der Anwendung – Wie wird MIFEGYNE® angewendet?

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt MIFEGYNE® nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da MIFEGYNE® sonst nicht richtig wirken kann.

Wieviele Tabletten und wie oft sollten Sie MIFEGYNE® einnehmen?

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Medikamentöse Unterbrechung der Entwicklung einer intrauterinen (in der Gebärmutter ablaufenden) Schwangerschaft

Die Verschreibung wird von Ihrem Arzt vorgenommen, und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden 3 Tabletten MIFEGYNE® mit ausreichend Flüssigkeit als Einzeldosis eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

1. Nach der Einnahme von MIFEGYNE® können Sie nach Hause gehen. 36 bis 48 Stunden später müssen Sie erneut erscheinen. Sie bekommen eine Telefonnummer, die Sie bei einem Notfall, insbesondere bei Auftreten von starken Blutungen, anrufen können. Blutungen treten üblicherweise 1 bis 2 Tage nach der Einnahme von MIFEGYNE® auf. Möglicherweise kommt es vor Ihrem nächsten Behandlungstermin für die Prostaglandin-Einnahme zu einer Ausstoßung. Dennoch muß die komplette Ausstoßung nachgewiesen werden, und daher müssen Sie unbedingt für diese Kontrolluntersuchung zum Arzt in die Krankenanstalt zurückkehren.
2. Sie müssen 36 bis 48 Stunden (2 Tage) später zum Arzt in die Krankenanstalt zurückkehren, um das Prostaglandin zu erhalten. Nachdem das Prostaglandin angewendet worden ist, sollten Sie noch für 3 Stunden in der Krankenanstalt bleiben, danach können Sie nach Hause gehen. Sie werden gegebenenfalls eine Verordnung für eine geeignete Verhütungsmaßnahme erhalten. Die Frucht wird in den Stunden, in denen Sie in der Krankenanstalt sind, oder in den darauf folgenden Tagen ausgestoßen. Blutungen halten in der Regel bis zur Folgeuntersuchung an.



3. Darüber hinaus müssen Sie innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von MIFEGYNE® zum Arzt in die Krankenanstalt zurückkehren, um die zwingend erforderliche Folgeuntersuchung durchführen zu lassen. Sollte Ihre Schwangerschaft dann noch bestehen oder die Ausstoßung nicht vollständig sein, wird Ihnen eine entsprechende Behandlung angeboten werden.

Daher sollten Sie sich nicht allzu weit vom Behandlungsort entfernen, bis die Behandlung abgeschlossen ist.

Falls Sie aus irgendeinem Grund beunruhigt sein sollten, können Sie selbstverständlich entweder Kontakt mit dem Arzt in der Krankenanstalt aufnehmen oder dahin vor dem vereinbarten Behandlungstermin zurückkehren. Sie werden eine Telefonnummer erhalten, die Sie anrufen können, wenn Sie in Sorge sind oder bei einem Notfall.

Erweichung und Erweiterung (Dilatation) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch

Die Verschreibung wird von Ihrem Arzt vorgenommen, und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es wird 1 Tablette MIFEGYNE® mit ausreichend Flüssigkeit als Einzeldosis eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

1. Nach der Einnahme von MIFEGYNE® können Sie nach Hause gehen. 36 bis 48 Stunden später müssen Sie wieder erscheinen, um den chirurgischen Eingriff durchführen zu lassen. Ihr Arzt wird Ihnen dies erklären.
Es können vaginale Blutungen nach der Einnahme von MIFEGYNE® vor der Operation auftreten. In seltenen Fällen kann es zu einer Ausstoßung vor dem chirurgischen Eingriff kommen. Sie müssen dennoch zum Arzt in die Krankenanstalt zurückkehren, um die Vollständigkeit der Ausstoßung überprüfen zu lassen.
3. Sie werden eine Telefonnummer erhalten, die Sie im Notfall (oder für eine medizinische Beratung) anrufen können.
4. Sie müssen zum Arzt in die Krankenanstalt zurückkehren, um den chirurgischen Eingriff vornehmen zu lassen. Nach dem operativen Eingriff sollten Sie einige Stunden in der Krankenanstalt bleiben und ruhen. Sie können anschließend nach Hause gehen, wenn nötig mit einer Verschreibung eines Verhütungsmittels.

Vorbereitung auf die Wirkung von Prostaglandinen bei medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbrüchen

Die Verschreibung wird von Ihrem Arzt vorgenommen, und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden 3 Tabletten MIFEGYNE® als Einzeldosis mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Richtlinien für die Praxis:

36 bis 48 Stunden (2 Tage) später müssen Sie erneut erscheinen, um das Prostaglandin einzunehmen. Die Einnahme des Prostaglandins wird so lange wiederholt, bis der Abbruch vollständig ist.



Einleitung der Wehentätigkeit zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus

Die Verschreibung wird von Ihrem Arzt vorgenommen, und Sie sollten das Arzneimittel in Gegenwart des Arztes, einer Krankenschwester oder Hebamme einnehmen.

Es werden je 3 Tabletten MIFEGYNE® als Einzeldosis mit ausreichend Flüssigkeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.

Wie und wie lange sollten Sie MIFEGYNE® einnehmen?

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein.

Art und Dauer der Anwendung

Bitte befolgen Sie die Anordnungen Ihres Arztes.

MIFEGYNE® wird als Einzeldosis eingenommen (siehe unter Punkt Dosierungsanleitung), nur in Fällen der Einleitung von Wehen zur Ausstoßung eines in utero (in der Gebärmutter) abgestorbenen Fetus wird MIFEGYNE® an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.



Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn MIFEGYNE® in zu großen Mengen (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung) eingenommen wurde?

Im Hinblick auf die Bedingungen der Einnahme ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Jedoch erfordert jeder Verdacht auf eine akute Vergiftung eine Behandlung in einer Einrichtung, die über eine entsprechende technische Ausrüstung verfügen muß.

Nebenwirkungen – Welche unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen), die jedoch nicht bei jedem Patienten auftreten müssen, kann MIFEGYNE® haben ?

Wie jedes Arzneimittel kann MIFEGYNE® bei einigen Patientinnen Nebenwirkungen hervorrufen.

Harn- und Geschlechtsorgane (urogenital)

- Blutungen
In zirka 5 % der Fälle treten starke Blutungen auf, die in bis zu 1 % der Fälle eine hämostatische Ausschabung (Kürettage) erforderlich machen.
- Mit einer Häufigkeit von 10 bis 45% treten in den Stunden nach der Prostaglandin-Einnahme Gebärmutter(Uterus)-Kontraktionen oder Krämpfe auf, die oft schmerzhaft sind. Der Arzt in der Krankenanstalt kann Ihnen geeignete Schmerzmittel geben.
- Nach Verabreichung von Prostaglandinen zur Einleitung eines medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbruchs wurde in seltenen Fällen über Risse in der Gebärmutter (Uterusrupturen) berichtet.
Betroffen waren hierbei insbesondere Frauen, die bereits mindestens 2 Schwangerschaften ausgetragen haben (Multipara), sowie Frauen mit einer Kaiserschnittnarbe.

Magen-Darm-Bereich (gastrointestinal)

- leichte oder mäßige Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen



Andere seltene Nebenwirkungen

- Allergien mit Symptomen wie Hautausschlägen oder Nesselsucht (Urtikaria) und andere Hautreaktionen
- Kopfschmerzen, Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Benommenheit, Schüttelfrost), Fieber

Unerwünschte Wirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Prostaglandinen: Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle, sowie in seltenen Fällen niedriger Blutdruck (0,25% der Fälle).

Wenn Sie diese oder andere Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels

Eine Aufbewahrung der Tabletten durch die Patientin ist aufgrund der Einnahmehandlungs- und Vertriebsvorschriften nicht vorgesehen.

Das Verfallsdatum dieses Arzneimittels ist auf der Packung aufgedruckt. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr nach diesem Datum!

Wenden Sie MIFEGYNE® nicht an, wenn Sie Zeichen einer Beschädigung der Fallschachtel oder der Tabletten feststellen.

Stand der Information

Juli 1999

Bei Unklarheiten fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker!



APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

GZ 944.062/2-VIII/C/16a/99

Zusammensetzung

Seite: 1 / 1

Bezeichnung: Mifegyne 200 mg - Tabletten
 Grz: 944062 Zul-Nr.: 1-23220
 Art der
 Arzneispezialität: Arzneispezialität - human
 Abgabe: Rp (gem. § 2(2) RG), apothekenpflichtig
 Antragsteller: Laboratoires Exelgyn
 F - 75008 Paris
 Hersteller:



	ISTMENGE	SOLLMENGE	ÜBERDOSIERUNG
Tablette			
Mifepriston	200.000000 mg		
RP: RP, TEIL 1,			
Siliciumdioxid	3.000000 mg		
Amylum Maydis	102.000000 mg		
Povidon (K 30)	12.000000 mg		
Cellulose	30.000000 mg		
Magnesiumstearat	3.000000 mg		

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Appendix 4

Product Labeling for Belgium

- **Notice Scientifique=Label for Physician, French version, which corresponds to European SPC (Pages 55-63)**
- **Notice Publique=Patient's Leaflet (Pages 64-71)**

**APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL**

INSPECTION
GENERALE DE LA
PHARMACIE



COMMISSION DES MEDICAMENTS
CHAMBRE POUR LES MEDICAMENTS A USAGE
HUMAINS

tél.: (02) 227.55.89
fax: (02) 227.55.55
personne de contact: Pharm. S. Goethals
e-mail: sophie.goethals@afigp.fgov.be

Belgium

EXELGYN
Rue C. Colomb 6
75008 Paris
FRANCE

vos lettres et
vos références

nos références
date 22 -11- 1999

annexe(s)

Objet: MIFEGYNE, comprimés. Demande d'enregistrement.
Procédure: FR/H/137/1
Dossier N°: 99 E 690

Mesdames, Messieurs,

Conformément à l'article 7 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 concernant l'enregistrement des médicaments, j'ai l'honneur de porter à votre connaissance que j'ai décidé, sur avis de la Commission des Médicaments, d'accorder à votre firme l'enregistrement du médicament mentionné ci-dessous :

- MIFEGYNE, comprimés

La délivrance de ce médicament est soumise à prescription médicale en application des dispositions de l'article 6 alinéa 3 de la Loi sur les médicaments du 25 mars 1964 et de l'Arrêté du Régent du 6 février 1946.

Veillez agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de ma considération distinguée.

La Ministre de la Santé publique,

Magda AELVOET

Ministère fédéral des Affaires sociales,
de la Santé publique et
de l'Environnement



Boulevard Bischoffsheim 33, 1er étage
B - 1000 BRUXELLES
(02) 227.55.00

Réservé à l'Administration :



ENREGISTREMENT

(AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ)

En application de l'A.R. du 3 Juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, le Ministre de la Santé publique a décidé d'accorder à :

EXELGYN
Rue C. Colomb, 6
F - 75008 PARIS

2532 IE 1 F 3

sous le n°

l'enregistrement du médicament tel que caractérisé au verso de la présente.
La mise sur le marché de ce médicament est subordonnée aux conditions suivantes :

A cette attestation d'enregistrement sont joints les textes de notices tels qu'ils ont été acceptés lors de l'enregistrement. Les textes de notices qui sont rédigés dans une autre langue que la langue française doivent constituer une traduction exacte et complète du document joint en annexe.

FR/H/137/1

DEZE REGISTRATIE
BLIJFT GELDIG TOT

22/11/2004

A ce jour, le mode légal de délivrance au public de ce médicament est le suivant :

- délivrance libre :

- prescription médicale : Art. 6, alinea 3 loi 25.03.1964.
~~Arr. Régent du 06.02.1946.~~

Toute modification aux indications que comporte le verso du présent document le rend nul.

A Bruxelles, le

22 -11- 1999



Le Conseiller général

COMPOSITION QUALITATIVE (D.C.I. ou à défaut, dénomination usuelle + surdosage éventuel en principes actifs)	COMPOSITION QUANTITATIVE	REFERENCES DES NORMES ANALYTIQUES
<p><u>PRINCIPES ACTIFS:</u></p> <p>mifépristone</p>	<p>200 mg</p>	<p>/</p>
<p><u>AUTRES COMPOSANTS:</u></p> <p>silice colloïdale anhydre amidon de maïs povidone stéarate de magnésium cellulose microcristalline</p>	<p>3 mg 102 mg 12 mg 3 mg 30 mg</p>	<p>Ph. Eur. Ph. Eur. Ph. Eur. B.P. Ph. Eur. Ph. Eur.</p>
<p>Normes analytiques pour les principes actifs en % ± 5%</p>		
<p>- dénomination et forme pharmaceutique : MIFEGYNE, comprimés</p> <p>- voie(s) d'administration : voie orale</p> <p>- dosage et présentations : 200 mg, boîte de 3 comprimés (blister PVC/PE)</p> <p>- durée de validité : 3 ans</p> <p>- précautions particulières de conservation : /</p>		
<p>- nom et adresse du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication avec indication des étapes auxquelles ils interviennent :</p> <p style="text-align: center;">(fabrication, conditionnement) / (contrôle et libération des lots)</p>		

NOTICE SCIENTIFIQUE
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 200 mg de mifépristone.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Jaune pâle, cylindriques, biconvexes portant la marque « 167 B » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

Lors de l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de MIFEGYNE et des analogues synthétiques de prostaglandine associés doivent respecter la législation en vigueur dans chaque pays.

En conséquence, ils ne peuvent être prescrits que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou privé ou centre autorisé à pratiquer les interruptions de grossesse.

Le produit sera administré par le médecin ou par le personnel infirmier sous délégation médicale.

Si nécessaire, au regard de la législation mentionnée ci-dessus, la patiente devra signer une lettre de consentement attestant qu'elle a été totalement informée de la méthode et de ses risques.

La première consultation devra prendre en compte un délai légal de réflexion requis dans certains pays avant la procédure d'interruption de grossesse..

4.1 Indications Thérapeutiques

1) Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive.

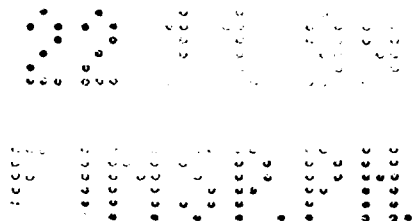
Au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée, en association à un analogue des prostaglandines.

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

3) Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques (ITG) (au-delà du premier trimestre).

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

Lorsque les prostaglandines ou l'oxytocine ne peuvent être utilisés.



4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le schéma d'administration sera :

600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en une seule prise, suivis 36 à 48 heures après, de l'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 de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration

200 mg de mifépristone (soit un comprimé), 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, suivie 36 à 48 heures après, d'une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée.

4) Induction du travail lors de 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 médicale de grossesse évolutive
 - 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 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 la préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques : se référer aux contre-indications de la prostaglandine utilisée.



- dans l'induction du travail lors de mort fœtale in utero : en cas de recours aux prostaglandines, se référer aux contre-indications de la prostaglandine utilisée.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

En l'absence d'étude, l'utilisation de MIFEGYNE est *GENERALEMENT DECONSEILLÉE* dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- malnutrition.

1) Interruption volontaire de la grossesse évolutive par méthode médicale

Cette méthode 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** (3^e 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 une autre méthode pour interrompre la grossesse.

En cas de grossesse sur dispositif intra utérin, celui-ci sera retiré avant la prise de MIFEGYNE.

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

Le risque non négligeable d'échecs de la méthode de l'ordre de 1,3 à 7,5 % impose la vérification de l'expulsion complète 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.

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

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) 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.

Au cours des essais cliniques, des grossesses se sont produites entre l'expulsion ovulaire et la réapparition des règles. Pour éviter l'exposition d'une grossesse ultérieure à la mifépristone, il est recommandé d'éviter une conception au cours du cycle menstruel suivant. Une méthode contraceptive efficace doit être mise en œuvre précocement après la prise de mifépristone.

Précautions d'emploi

1) Dans tous les cas

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

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



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

2) Interruption volontaire de grossesse par méthode médicale

En raison de la survenue de rares accidents cardio-vasculaires graves après injection intra-musculaire de sulprostone (retiré du marché), et bien qu'aucun accident n'ait été rapporté avec les analogues de PGE₁, actuellement utilisés, 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

Aucune étude d'interaction de la mifépristone avec d'autres médicaments n'est disponible.

4.6 Grossesse et allaitement

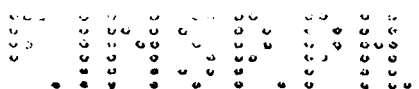
Chez l'animal (cf. chapitre 5.3. Données de sécurité précliniques), le pouvoir abortif de la mifépristone ne permet pas d'évaluer convenablement un éventuel effet tératogène de la molécule.

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

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 (grossesse évolutive viable), 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 soignée 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'éviter la prise de mifépristone pendant l'allaitement.

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

Non connus.

4.8 Effets indésirables

• Effets indésirables les plus fréquemment 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.
- 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 ou chez des femmes ayant une cicatrice de césarienne.

- Appareil digestif

- douleurs abdominales d'intensité légère ou modérée.
- nausées et vomissements.
- Effets indésirables liés à l'utilisation 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

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

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

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

Dans l'interruption 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 observée dans 95 % des cas et d'accélérer l'expulsion ovulaire.

Dans les essais cliniques, selon la prostaglandine utilisée et la date de l'administration, les résultats varient quelque peu. Le taux de succès atteint 95,7 % quand misoprostol est utilisé jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. Avec le geméprost par voie vaginale, le taux de succès est de 98,7 % jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et de 94,8 % jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

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

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

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

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

Au cours des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques au-delà du premier trimestre, la prise de 600 mg de mifépristone 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandines, permet de réduire le délai 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 antiglycorticoïde 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 activité antiandrogène qui n'apparaît chez l'animal que lors d'administration prolongée de doses très élevées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La cinétique est non-linéaire. Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures. Lorsque la technique de mesure par radiorécepteur est utilisée, la demi-vie terminale est de 90 h. incluant tous les métabolites de mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone.

Après administration de faibles doses de mifépristone (20 mg par voie orale ou intraveineuse), la biodisponibilité absolue est de 69 %.

Dans le plasma, la mifépristone est liée à 98 % aux protéines plasmatiques : albumine et essentiellement alpha-1-glycoprotéine acide (AAG), sur laquelle la fixation est saturable. De ce fait, le volume de distribution et la clairance plasmatique de mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'AAG.

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans application.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucunes.

6.5 Nature et contenance du récipient
3 comprimés dans un blister (PVC / Aluminium)

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation
Sans application.

7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

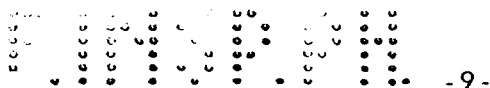
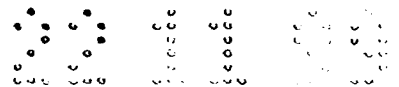
EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 Paris
France

8. **NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

9. DELIVRANCE : prescription médicale [E.H.] [D.P.L.]

10 9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION / RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

11 10. DATE D'APPROBATION / REVISION





NOTICE D'INFORMATION AUX PATIENTES

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

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

- DENOMINATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé
(mifépristone)

- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de MIFEGYNE contient 200 mg d'une substance active médicamenteuse appelée mifépristone. Les comprimés contiennent également les constituants suivants : silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

- FABRICANTS DE MIFEGYNE

- NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
75008 Paris

- NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

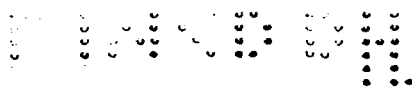
1) Mode d'action de MIFEGYNE

MIFEGYNE est un médicament qui bloque l'action de la progestérone, hormone du maintien de la grossesse. Cette anti-hormone permet donc l'interruption de la grossesse. Elle permet également de dilater l'orifice extérieur de l'utérus (col utérin).

- FORME PHARMACEUTIQUE ET CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

MIFEGYNE est classifiée comme une hormone sexuelle, antiprogestative et modulateur de la fonction de reproduction.

Comprimés. Jaune pâle, cylindriques, biconvexes portant la marque « 167 B » sur une face.



• **DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?**

MIFEGYNE est préconisée dans les situations suivantes :

- 1) Comme méthode d'interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive :
 - au plus tard au 49^{ème} jour, suivant le premier jour de vos dernières règles,
 - en association à un autre médicament appelé prostaglandine (*substance qui augmente les contractions de l'utérus*), administrée 36 à 48 heures après la prise de MIFEGYNE.
- 2) Dans la préparation du col de l'utérus à l'interruption de grossesse du premier trimestre par aspiration.
- 3) En préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales au-delà du premier trimestre.
- 4) Pour l'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort du fœtus dans l'utérus). MIFEGYNE est indiquée si l'utilisation de prostaglandine ou d'oxytocine n'est pas possible.

2. **ATTENTION ! MISE EN GARDE AVANT DE PRENDRE MIFEGYNE**

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

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

b) MISES EN GARDE SPECIALES

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

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

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

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

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,

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

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

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

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

2) Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive

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) Pour l'utilisation séquentielle de MIFEGYNE suivie de prostaglandines quelque soit l'indication

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

d) INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

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.

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

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

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

Aucun effet connu.

g) SPORTIFS

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

MIFEGYNE

3. COMMENT UTILISER MIFEGYNE

a) POSOLOGIE

- Dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive :

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

- 3 comprimés de MIFEGYNE à avaler en une seule prise avec un peu d'eau.

En pratique :

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 deux jours plus tard pour la prise de la prostaglandine. Vous restez au repos environ 3 heures puis rentrez chez vous avec, le cas échéant, une ordonnance d'une contraception.

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

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.

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

- Pour la dilatation du col utérin à l'interruption de grossesse du premier trimestre par aspiration :

En pratique :

1. Le traitement consiste en la prise d'un comprimé de MIFEGYNE par voie orale, à prendre en présence du médecin ou du personnel infirmier sous délégation médicale.

2. 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.

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

4. 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.

- En cas d'interruption thérapeutique de grossesse au-delà du premier trimestre :
 - 3 comprimés de MIFEGYNE en une seule prise, en présence du médecin ou du personnel infirmier par délégation médicale,
 - vous recevrez un rendez-vous pour une hospitalisation 36 à 48 heures après (2 jours) pour recevoir une prostaglandine dont l'administration sera éventuellement répétée jusqu'à ce que l'expulsion soit complète.
- En cas d'induction du travail lors des grossesses interrompues (mort du fœtus dans l'utérus) :
 - 3 comprimés de MIFEGYNE par jour, pendant 2 jours consécutifs.

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 consécutif

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

Aucun.

4. 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 hémostatique dans environ 1 % des cas.
- Des contractions utérines, souvent douloureuses, sont assez fréquentes : dans 10 à 45 % des cas, elles surviennent dans les heures suivant la prise de prostaglandine (le centre vous prescrira un traitement adapté contre la douleur).

- Dans l'interruption de grossesse pour raisons thérapeutiques au-delà du premier trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines surtout chez des femmes multipares ayant une cicatrice de césarienne.
- Des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhée sont souvent observés après l'administration de la prostaglandine.
- Une chute de tension artérielle dans de rares cas.

Autres effets décrits exceptionnellement :

- Allergies, telles que éruption cutanée ou urticaire, et autres manifestations cutanées. Maux de tête, malaises ou fièvre.

SIGNEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

5. CONSERVATION

Vous n'aurez pas à conserver le médicament chez vous.

- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur
- Les comprimés de MIFEGYNE doivent être conservés à température ambiante
- Ne pas utiliser MIFEGYNE en cas de signes visibles de détérioration de la boîte ou des comprimés

6. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

Juillet 1999.

11

11

Appendix 5

Product Labeling for Denmark

- Produktresumé=Label which corresponds to European SPC**
- No Patient Information Leaflet Required in Denmark**

EXELGYN
6, rue Christophe Colomb
F-75008 PARIS
France

MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

for

D.sp.nr. 20247, Mifegyne, Exelgyn, tabletter 200 mg, mifepriston

Under henvisning til firmaets skrivelser, senest af 2. juli 1999 og til den gensidige anerkendelsesprocedure nr. FR/H/0137/001/ med Frankrig som referenceland skal Lægemedelstyrelsen herved meddele, at ovennævnte farmaceutiske specialitet d.d. er optaget i Lægemedelstyrelsens specialitetsregister på de vilkår, der fremgår af vedlagte produktresumé.

Der kan ikke uden Lægemedelstyrelsens godkendelse foretages ændringer i præparatets specifikation, jf. bekendtgørelse nr. 49 af 8. januar 1987 om lægemidlers kvalitet.

Markedsføringstilladelsen er gyldig i 5 år.

Det forudsættes herved, at mærkning/indlægsseddel revideres i overensstemmelse med følgende bemærkninger til det indsendte udkast:

Mærkning af emballage

Det godkendte navn er Mifegyne. Navnet på emballagen skal ændres. Emballagen skal endvidere påføres nordisk varenummer. Hjælpestoffer bør angives som: "Constit. ad 350 mg".

Teksten: "Oral administration"; "Indikationer"; "Kontraindikationer"; "Dosering og administrationsmåde"; "Medicinalprodukt underlagt receptpligt" og "Disse tabletter skal indtages under tilstedeværelse af den ordinerende læge eller sundhedsmedarbejder" bør slettes.

Indlægsseddel

Produktet er godkendt med navnet Mifegyne. Dette skal rettes. Endvidere skal den korrekte fremstiller anføres. Teksten under overskriften "Farmaceutisk form og indhold; farmakoterapeutisk gruppe" bør sættes under overskriften: "Lægemedelgruppe/virkemåde" og placeres før overskriften: "Producenter af "Mifegyne"".

27. august 1999

Lægemedelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Journal nr:
2810-30741-1999
Vor ref:
MTH/bk/20257

Tlf: 44 88 91 11
Man-tor 8.30 - 16.00
Fre 8.30 - 15.30
Fax: 44 91 73 73
E-mail: dkma@dkma.dk
<http://www.dkma.dk>

X400:
c=dk; a=dk400;
p=dkma; s=dkma