

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MIFEGYNE 600 mg, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 600 mg de mifépristone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé jaune pâle, biconvexe, en forme d'amande, ayant une longueur de 19 mm et une largeur de 11 mm, et portant la marque « γ » sur une face et « 600 » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration d'un anti-progestérone comme la mifépristone ou d'un analogue de prostaglandine doivent respecter la législation en vigueur.

### 4.1. Indications thérapeutiques

#### 1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive.

En association séquentielle à un analogue de prostaglandine, au plus tard au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2).

#### 2- Préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales (*au-delà du premier trimestre*).

#### 3- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*.

Lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

Le mode d'administration est le suivant :

- Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée :

La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 600 mg (soit 1 comprimé à 600 mg), suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de l'analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.

- De 50 à 63 jours d'aménorrhée :

La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 600 mg (soit 1 comprimé à 600 mg), suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale.

Pour plus d'informations concernant la posologie du misoprostol ou du géméprost, il convient de se référer aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants.

#### 2- Préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales

La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 600 mg (soit 1 comprimé à 600 mg), suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration prévue d'une prostaglandine qui pourra être répétée aussi souvent qu'elle sera indiquée.

### **3- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero***

La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 600 mg (soit 1 comprimé à 600 mg) par jour, pendant deux jours consécutifs.

En l'absence de début de travail, dans les 72 heures après la première prise de mifépristone, l'induction du travail sera réalisée selon les techniques habituellement utilisées.

Des vomissements moins de 45 minutes après l'administration peuvent entraîner une diminution de l'efficacité de la mifépristone : la prise orale d'un nouveau comprimé de 600 mg de mifépristone est recommandée dans ce cas.

#### **Population pédiatrique**

Les données sur l'utilisation de la mifépristone chez les adolescentes sont limitées.

#### **Mode d'administration**

Les comprimés de mifépristone sont prévus pour une administration par voie orale uniquement ; ils ne doivent pas être pris selon un autre mode d'administration.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :

#### **Dans toutes les indications :**

- Insuffisance surrénale chronique,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Asthme sévère, non contrôlé par le traitement,
- Porphyrie héréditaire.

#### **Dans l'indication : interruption médicamenteuse de grossesse évolutive :**

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement,
- Grossesse de plus de 63 jours d'aménorrhée,
- Suspicion de grossesse extra-utérine,
- Contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

#### **Dans l'indication : préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales (*au-delà du premier trimestre*) :**

- Contre-indications à l'analogue de prostaglandine utilisé.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde**

En raison de ses propriétés abortives, la mifépristone ne doit jamais être utilisée chez une femme enceinte qui souhaite mener sa grossesse à terme.

L'âge gestationnel doit être déterminé en interrogeant la patiente et en effectuant un examen clinique. Il est recommandé de pratiquer une échographie de l'utérus.

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris des cas de nécrolyse épidermique toxique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été rapportés en association avec la mifépristone (voir rubrique 4.8). Chez les patients confrontés à des effets indésirables cutanés sévères, le traitement par la mifépristone doit être immédiatement arrêté. Une reprise du traitement par la mifépristone est déconseillée.

La pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de 200 mg de mifépristone ont été étudiés chez des femmes présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à des participantes avec une fonction hépatique normale et sans autres comorbidités. Les analyses statistiques de l'ASC<sub>∞</sub> totale et de la C<sub>max</sub> pour la mifépristone, le métabolite N-déméthylé, le métabolite hydroxylé et le métabolite di-déméthylé ont montré une diminution à la fois du pic global et de l'exposition chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux participantes en bonne santé du groupe contrôle. Cette diminution de l'exposition pourrait être causée par une diminution de l'absorption et/ou de la liaison aux protéines. Cependant, les conséquences possibles d'une insuffisance hépatique modérée sur la fraction libre n'ont pas pu être déterminées. En conclusion, les conséquences cliniques

de l'administration de 200 mg de mifépristone chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée sont inconnues.

**En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de mifépristone est déconseillée chez les patientes souffrant de :**

- **Malnutrition**
- **Insuffisance hépatique**
- **Insuffisance rénale**

### **1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive**

Cette méthode requiert une participation active de la femme qui doit être informée des contraintes de la méthode :

- Nécessité de la prise associée d'un analogue de prostaglandine lors d'une 2<sup>ème</sup> consultation dans un délai de 36 à 48 heures après l'administration de ce médicament,
- Nécessité d'une consultation de suivi (3<sup>ème</sup> consultation) dans un délai de 14 à 21 jours après la prise de mifépristone afin de vérifier que l'expulsion a été complète,
- Possibilité d'un échec de la méthode qui impliquerait une interruption de grossesse par une autre méthode.

Si la grossesse est survenue en présence d'un dispositif intra-utérin *in situ*, ce dispositif doit être retiré avant l'administration de la mifépristone.

- Risques inhérents à la méthode
  - Échecs

Le risque non négligeable d'échec, de l'ordre de 1,3 à 7,5 % des cas, rend obligatoire la visite de contrôle destinée à vérifier si l'expulsion a été complète.

Dans de rares cas d'expulsion incomplète, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

L'efficacité de la méthode diminue avec la parité et par conséquent avec l'âge de la femme.

- Métrorragies

La patiente doit être informée de la survenue de métrorragies prolongées, parfois abondantes, jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont nullement une preuve d'expulsion complète.

Les métrorragies peuvent avoir lieu très rapidement après la prise de misoprostol, et quelques fois plus tard :

- Dans 60 % des cas, l'expulsion se produit dans les 4 heures suivant la prise de misoprostol,
- Dans les 40 % de cas restants, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise de misoprostol.

Dans de très rares cas, l'expulsion peut survenir avant l'administration de l'analogue de prostaglandine (environ 3 %). Cette situation n'exclut pas la visite de contrôle destinée à vérifier si l'expulsion a été complète et si la cavité utérine est vide.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre médical prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée. Elle recevra des informations précises concernant qui elle devra contacter et où se rendre en cas de problème, notamment en cas de métrorragies très abondantes. C'est le cas de saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que les règles normales.

Une visite de suivi doit avoir lieu impérativement dans un délai de 14 à 21 jours suivant la prise de mifépristone pour vérifier par des moyens appropriés (examen clinique, ainsi que dosages des bêta-hCG ou échographie) que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu. En cas de saignement (même minime) persistant au-delà de cette visite, 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.

La persistance d'un saignement à ce stade peut évoquer un avortement incomplet, ou une grossesse extra-utérine passée non diagnostiquée, et doit conduire à un traitement approprié.

En raison de métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de troubles hémostatiques associés à une hypocoagulabilité ou une anémie. La décision de recourir à une interruption de grossesse médicamenteuse ou chirurgicale sera prise en accord avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase et du degré de l'anémie.

Dans l'éventualité d'une grossesse en cours diagnostiquée après la visite de suivi, une interruption de la grossesse par une autre technique sera proposée à la patiente.

- Infection

Des cas graves (voire fatals) de choc toxique ou septique après une infection par des pathogènes atypiques (comme *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*) ont été rapportés après l'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée avec 200 mg de mifépristone suivie par l'administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol.

Les cliniciens doivent être avertis de cette complication fatale potentielle.

### **Précautions d'emploi**

#### **1- Dans tous les cas**

En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est recommandée. 1 mg de dexaméthasone peut neutraliser l'action d'une dose de 400 mg de mifépristone.

En raison de l'activité anti-glucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'un traitement à long terme par les corticostéroïdes, y compris les corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, peut être diminuée pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFEGYNE. Un ajustement thérapeutique est recommandé.

#### **Allo-immunisation Rhésus**

L'interruption médicamenteuse de grossesse exige la détermination du facteur Rhésus et donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, et d'une façon générale, les mesures habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

#### **Initiation de la contraception après l'interruption médicamenteuse de grossesse**

Durant les essais cliniques, de nouvelles grossesses ont débuté entre l'expulsion de l'embryon et la reprise des règles. C'est pourquoi lorsqu'une interruption médicamenteuse de grossesse est médicalement confirmée, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception.

#### **Autres**

Les précautions d'emploi relatives aux analogues des prostaglandines doivent également être respectées.

#### **2- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive**

Des accidents cardiovasculaires rares mais sérieux (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés après l'utilisation d'analogues de prostaglandine. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risques de maladies cardiovasculaires (ex : âge supérieur à 35 ans associé à un tabagisme chronique, une hyperlipidémie ou un diabète) ou des affections cardiovasculaires établies doivent être traitées avec précaution.

#### **3- Utilisation séquentielle de MIFEGYNE - prostaglandine, quelle que soit l'indication**

Les précautions d'emploi relatives aux prostaglandines utilisées doivent être respectées.

#### **Conditions d'administration des prostaglandines**

Pendant la prise du médicament et pendant les trois heures qui suivent l'administration, la patiente doit, en principe, être sous surveillance au centre prescripteur afin de déceler les effets éventuellement aigus de l'administration de prostaglandines. Le centre de traitement doit être équipé d'installations médicales appropriées.

Lorsqu'elles quittent le centre de traitement, toutes les femmes doivent disposer de médicaments, si nécessaire, et être complètement informées des signes et symptômes éventuels qu'elles sont susceptibles de présenter et elles doivent avoir un accès direct au centre de traitement par téléphone ou accès local.

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

### Interactions pharmacodynamiques

L'efficacité de la méthode peut théoriquement être diminuée du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique).

Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou sur la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.

### Interactions pharmacocinétiques

#### Effet des autres médicaments sur la mifépristone

L'administration concomitante de mifépristone avec l'itraconazole, inhibiteur du CYP3A4, augmente l'ASC de mifépristone de 2,6 fois et l'exposition à ses métabolites 22-hydroxy-mifépristone et N-déméthyl-mifépristone de 5,1 fois et 1,5 fois respectivement. La  $C_{max}$  augmente de 1,5 fois pour la mifépristone, de 1,8 fois pour la 22-hydroxy-mifépristone et diminue de 0,7 fois pour la N-déméthyl-mifépristone. Une augmentation de l'exposition est attendue quand la mifépristone est administrée de manière concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (la  $C_{max}$  augmente de 1,5 fois). Cependant cela n'est cliniquement pas pertinent. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire quand la mifépristone est administrée de manière concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4 (par exemple itraconazole, kétoconazole, érythromycine ou jus de pamplemousse).

L'administration concomitante de mifépristone avec la rifampicine, inducteur du CYP3A4, diminue l'ASC de mifépristone de 6,3 fois et ses métabolites 22-hydroxy-mifépristone et N-déméthyl-mifépristone de 20 fois et 5,9 fois respectivement. Par conséquent, une efficacité diminuée peut être attendue quand la mifépristone est donnée de manière concomitante avec un inducteur du CYP3A4 (par exemple rifampicine, dexaméthasone, millepertuis et certains anticonvulsivants comme phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine). Par conséquent, lorsqu'une interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive doit être pratiquée chez une patiente traitée avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4, il est conseillé d'administrer une dose orale unique de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg chacun), suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine (400 µg de misoprostol par voie orale, ou 1 mg de géméprost par voie vaginale).

#### Effet de la mifépristone sur les autres médicaments

Les données *in vitro* et *in vivo* indiquant que la mifépristone est un inhibiteur du CYP3A4, l'administration concomitante de mifépristone peut entraîner une augmentation des taux sériques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Compte tenu de la lente élimination de la mifépristone de l'organisme, cette interaction peut être observée pendant une durée prolongée après son administration. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsque la mifépristone est administrée avec des médicaments qui sont des substrats de CYP3A4 et ont une marge thérapeutique étroite, y compris certains agents utilisés au cours d'une anesthésie générale.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

Aux doses subabortives, des malformations ont été observées chez le lapin mais non chez le rat, la souris ou le singe.

En clinique, de rares cas de malformations des extrémités des membres inférieurs (notamment, pied-bot) ont été rapportés suite à l'administration de mifépristone seule ou associée à des prostaglandines. L'un des mécanismes possibles pourrait-être le syndrome des brides amniotiques. Cependant, les données sont insuffisantes pour apprécier un éventuel effet tératogène de cette substance active.

En conséquence :

- La patiente devra être informée du fait que, compte tenu du risque d'échec de la méthode médicamenteuse d'interruption de grossesse et des risques pour le fœtus, la visite de suivi est obligatoire (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Si lors d'une visite de suivi, on constate l'échec de la méthode (grossesse évolutive viable), une autre méthode d'interruption de la grossesse doit être proposée à la patiente si elle souhaite toujours l'interrompre.
- Si la patiente envisage de poursuivre sa grossesse, une surveillance échographique prénatale soigneuse, avec une attention particulière portée aux extrémités, sera mise en œuvre dans un centre spécialisé.

### **Allaitement**

La mifépristone est éliminée dans le lait maternel en petites quantités. En conséquence, il est recommandé d'éviter la prise de mifépristone pendant l'allaitement.

### **Fertilité**

La mifépristone n'a pas d'effet sur la fécondité. Il est possible que la femme débute une nouvelle grossesse immédiatement après l'interruption de la grossesse. Il est donc important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

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

Aucune donnée sur les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules n'est connue. Un effet indésirable inhérent à la méthode, de type vertige, peut survenir. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il est nécessaire de tenir compte de ce possible effet indésirable.

## **4.8. Effets indésirables**

La fréquence de survenue des effets indésirables est évaluée comme suit :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

### **Infections et infestations**

*Fréquents :*

- Infection consécutive à l'interruption de grossesse. Des infections suspectées ou confirmées (endométrite, maladie inflammatoire pelvienne) ont été rapportées chez moins de 5 % des femmes.

*Très rares :*

- De très rares cas graves ou fatals de choc toxique ou septique (dû à *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*), avec ou sans fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés après l'interruption médicamenteuse de grossesse suite à l'administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **Affections du système nerveux**

*Rares :*

- Céphalées.

### **Affections vasculaires**

*Peu fréquents :*

- Hypotension (0,25 %).

### Affections gastro-intestinales

#### *Très fréquents :*

- Nausées, vomissements, diarrhées (ces troubles gastro-intestinaux liés à la prise de prostaglandines sont fréquemment rapportés).

#### *Fréquents :*

- Crampes abdominales d'intensité légère à modérée.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

#### *Peu fréquents :*

- Hypersensibilité : éruptions cutanées peu fréquentes (0,2 %).

#### *Rares :*

Des cas isolés d'urticaire, d'érythrodermie, d'érythème noueux, de nécrolyse épidermique toxique ont également été rapportés.

#### *Très rares :*

- Angioedèmes.

### Affections des organes de reproduction et du sein

#### *Très fréquents :*

- Contractions utérines ou crampes (10 à 45 % des cas) dans les heures qui suivent la prise de prostaglandines.

#### *Fréquents :*

- Des métrorragies importantes surviennent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique jusqu'à 1,4 % des cas.

#### *Rares :*

- Dans l'interruption de grossesse du 2<sup>e</sup> trimestre ou l'induction du travail en cas de mort fœtale au 3<sup>e</sup> trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines. Ils sont survenus en particulier chez des femmes multipares ou ayant subi une césarienne.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

#### *Rares :*

- Malaises, manifestations vagues (bouffées de chaleur, vertiges, frissons), fièvre.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénale pourraient apparaître. Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement approprié avec notamment l'administration de dexaméthasone.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION REPRODUCTRICE/ANTI-PROGESTATIFS, code ATC : G03XB01.**

La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

À des doses de 3 à 10 mg/kg par voie orale, 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 antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin. Des données cliniques ont démontré que la mifépristone facilite la dilatation cervicale mais on ne dispose pas de résultats à long terme indiquant que cet effet permet de réduire le taux de complications observées précocement ou tardivement dans le cadre du processus de dilatation.

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

Dans les essais cliniques, les résultats varient légèrement en fonction de la prostaglandine utilisée et de la date de l'administration.

Le taux de succès atteint 95 % lorsque l'on administre en combinaison, 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol par voie orale, pour les grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, et dans le cas de géméprost administré par voie vaginale, ce taux atteint 98 % pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et 95 % pour des grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Les taux d'échec varient selon les études cliniques et le type de prostaglandines utilisé. La survenue d'échec est de l'ordre de 1,3 à 7,5 % avec l'utilisation séquentielle de MIFEGYNE - analogue de prostaglandine :

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

L'association de mifépristone à d'autres analogues de prostaglandines n'a pas fait l'objet d'études.

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

Lorsqu'elle est utilisée pour induire le travail dans le cas d'un fœtus mort *in utero*, la mifépristone induit à elle seule l'expulsion dans environ 60 % des cas dans les 72 heures suivant la première prise du médicament. Dans ce cas, l'administration de prostaglandines ou ocytociques n'est pas nécessaire.

La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes. Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'être humain, l'action anti-glucocorticoïde se manifeste à une dose supérieure ou égale à 4,5 mg/kg par une élévation compensatoire de l'ACTH et du cortisol. La bioactivité des glucocorticoïdes (GBA) peut être diminuée pendant plusieurs jours après une administration unique de 200 mg de mifépristone dans le cadre de l'interruption de grossesse. Les implications cliniques de cet effet ne sont pas élucidées, toutefois, vomissements et nausées peuvent être accrus chez les femmes sensibles à cet effet.

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation

La N-déméthylation et l'hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle sont les voies métaboliques principales du métabolisme hépatique oxydatif.

### Élimination

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. La technique de mesure par radiorécepteur a permis d'évaluer la demi-vie terminale à 90 heures, incluant tous les métabolites de mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone.

Les métabolites de la mifépristone sont principalement excrétés dans les fèces. Après administration d'une dose radiomarquée de 600 mg, 10 % de la radioactivité totale sont éliminés dans l'urine et 90 % dans les fèces.

### Caractéristiques de populations spécifiques de sujets ou patients

#### Insuffisance hépatique

Une étude, comparant le traitement avec une dose unique orale de 200 mg de mifépristone, a été menée sur 8 femmes avec une insuffisance hépatique modérée et 8 femmes avec une fonction hépatique normale, afin d'évaluer la pharmacocinétique de la mifépristone et de ses métabolites (métabolite N-déméthylé, métabolite hydroxylé et métabolite di-déméthylé). Les  $C_{max}$  totales de la mifépristone et de ses métabolites ont été réduites de moitié chez les patientes avec une insuffisance hépatique modérée par rapport aux participantes avec une fonction hépatique normale. De même, l' $ASC_{\infty}$  totale a été réduite respectivement de 43% et 50% pour la mifépristone et le métabolite N-déméthylé chez les patientes avec une fonction hépatique modérée par rapport aux participantes avec une fonction hépatique normale. Cette diminution de l'exposition peut être causée par une absorption et/ou une liaison protéique. Mais cela n'est sûrement pas cliniquement pertinent puisque l'évaluation des fractions libres de la mifépristone et de ses métabolites (de 0,2 à 6%) ne peut pas être faite avec une précision suffisante permettant de distinguer toute variation significative entre les deux groupes. Compte-tenu des données ci-dessus, les conséquences cliniques de l'administration de 200 mg de mifépristone chez les patientes avec une insuffisance hépatique modérée sont inconnues.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours d'études toxicologiques réalisées chez le rat et le singe pendant une durée maximale de 6 mois, la mifépristone a entraîné les effets liés à son activité anti-hormonale (anti-progestérone, anti-glucocorticoïdes et anti-androgène).

Dans les études de toxicologie de la reproduction, la mifépristone agit comme un abortif puissant. Aucun effet tératogène de la mifépristone n'a été observé chez les rats et souris ayant survécu à l'exposition du produit pendant le développement fœtal. Chez les lapins survivants, des malformations fœtales ont néanmoins été observées (cavité crânienne, cerveau et moelle épinière). L'effet était dépendant de la dose. Chez le singe, l'effet abortif de la mifépristone ne permet pas d'obtenir suffisamment de nouveau-nés pour conclure. Chez le rat et le singe, aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans les embryons préimplantés exposés *in vitro* à la mifépristone.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Silice colloïdale anhydre (E551)

Amidon de maïs

Povidone (E1201)

Stéarate de magnésium (E572)

Cellulose microcristalline (E460).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/Aluminium, boîte de 1, 8, 16 ou 20 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

### **EXELGYN**

216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN

75007 PARIS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 300 421 6 8 : comprimé sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1.
- 34009 300 421 7 5 : comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 8.
- 34009 300 421 8 2 : comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 16.
- 34009 300 421 9 9 : comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 20.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 Décembre 2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 12 Juin 2019

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

23 juillet 2024

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Hors établissements de santé : prescription réservée aux médecins, sages-femmes et centres habilités, conformément à l'article L. 2212-2 du code de la santé publique.

#### EXPLOITANT

NORDIC PHARMA – 251 boulevard Pereire – 75007 PARIS – Tél : 01 70 37 28 00.  
info@nordicpharma.com.