ANSM - Mis à jour le : 28/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de mifépristone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé jaune pâle, cylindrique, biconvexe, ayant un diamètre de 11 mm et portant la marque « 167 B » sur une face.

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 des prostaglandines, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2).

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

3- Préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales *(au-delà du premier trimestre)*.

4- 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 en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, 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.

En variante, on peut également utiliser en une seule dose, 200 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale (voir rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques).

Un ajustement de posologie pour une dose plus élevée (600 mg) est nécessaire lors d'un traitement concomitant avec un inducteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- De 50 à 63 jours d'aménorrhée :

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale.

En variante, on peut également utiliser en une seule dose, 200 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale (voir rubrique 5.1).

Un ajustement de posologie pour une dose plus élevée (600 mg) est nécessaire lors d'un traitement concomitant avec un inducteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

La mifépristone est prise en une seule dose de 200 mg (1 comprimé) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard (mais pas au-delà) d'une interruption chirurgicale de grossesse.

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

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration prévue d'une prostaglandine qui pourra être répétée aussi souvent qu'elle sera indiquée.

4- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, 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'une nouvelle dose de 600 mg de mifépristone (par exemple trois comprimés de 200 mg chacun) est recommandée dans ce cas.

Population pédiatrique

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la mifépristone chez les adolescentes.

Mode d'administration

Les comprimés de mifépristone sont destinés exclusivement à une administration orale et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.

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 : ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse :

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement,
- Grossesse de 84 jours d'aménorrhée et plus,
- Suspicion de grossesse extra-utérine.

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-indication 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 à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique de la patiente. Une échographie de l'utérus est toujours recommandée.

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'$ASC_?$ totale et de la C_{max} 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 2ème consultation dans un délai de 36 à 48 heures après l'administration de ce médicament,
- Nécessité d'une consultation de suivi (3ème 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 mifépristone.

- Risques inhérents à la méthode

- Échecs

Le risque non négligeable d'échecs, 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 a lieu 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 rares cas, l’expulsion peut survenir avant l’administration de l’analogue de prostaglandine (environ 3 %). Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

On recommandera à la patiente de ne pas s’éloigner du centre médical prescripteur tant que l’expulsion complète n’aura pas été confirmée. Elle recevra des informations précises concernant qui elle devra contacter et où se rendre en cas de problèmes, 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 le flux menstruel normal.

Une visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours faisant suite à la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique avec dosage de ?-hCG ou échographie) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les métrorragies ont cessé. En cas de saignement persistant (même léger) au-delà de la visite de contrôle, il faudra vérifier que celui-ci a cessé après 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.

Si une grossesse évolutive est diagnostiquée après la visite de contrôle, une deuxième procédure d’interruption de grossesse sera proposée à la patiente.

- Infection

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections 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.

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

Afin d'obtenir une efficacité thérapeutique totale, la prise de MIFÉGYNE doit être suivie 36 à 48 heures plus tard, et non au-delà, de la procédure chirurgicale d’une interruption de grossesse.

- Risques inhérents à la méthode

- Métrorragies

La patiente sera informée de la possibilité de métrorragies parfois abondantes, suivant la prise de MIFÉGYNE. Elle sera avertie de la possibilité d’expulsion survenant avant l’acte chirurgical

(bien que minime). Elle sera informée du lieu où elle doit se rendre afin de vérifier l'expulsion ou en cas d'urgence.

Dans la mesure où des métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique surviennent dans environ 1 % des cas, la prudence est de rigueur chez les patientes présentant des troubles hémostatiques, une hypocoagulabilité ou une anémie sévère.

- Autres risques

Ils sont ceux de toute intervention chirurgicale.

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 chronique 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 MIFÉGYNE. Un ajustement thérapeutique est recommandé.

Allo-immunisation Rhésus

L'interruption médicamenteuse de grossesse nécessite la détermination du Rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, et d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont 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. Par conséquent, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception dès que l'interruption médicamenteuse de grossesse a été médicalement confirmée.

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 graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés après l'utilisation d'un analogue de prostaglandines. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (par exemple âgées de plus de 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie, diabète) ou des affections cardiovasculaires établies doivent être traitées avec précaution.

3- Utilisation séquentielle de MIFÉGYNE - 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 un 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 :

- Les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

- Si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable), et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.

- Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie portant une attention particulière aux membres, doit être mis en place 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. La femme peut débuter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de la grossesse a été réalisée. Il est 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 concernant les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est disponible. Un effet indésirable inhérent à la méthode, de type étourdissements peut survenir. Il convient donc de tenir compte de la possibilité de survenue de cet effet indésirable en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont classées comme indiqué ci-dessous :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 à 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)

Rare (? 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, affection pelvienne inflammatoire) ont été rapportées chez moins de 5 % des femmes.

Très rares :

- De très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une 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 effets gastro-intestinaux liés à la prise de prostaglandines sont fréquemment rapportés).

Fréquents :

- Crampes abdominales, légères à modérées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents :

- Hypersensibilité : rashs cutanés peu fréquents (0,2 %).

Rares :

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

Très rares :

- Angioedèmes.

Fréquence indéterminée

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquents :

- Contractions utérines ou crampes très fréquentes (10 à 45 %) dans les heures suivant 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 2ème trimestre ou l'induction du travail en cas de mort fœtale au 3ème trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines. Celles-ci sont survenues en particulier chez des femmes multipares ou ayant subi une césarienne.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Rares :

- Malaises, manifestations vagales (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 MIFÉGYNE suivie par l'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.

Dans le cas de grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 400 µg de misoprostol par voie orale n'ont pas pu exclure un risque légèrement supérieur de poursuite des grossesses avec la dose de 200 mg.

Dans le cas de grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 1 mg de géméprost par voie vaginale, ont suggéré que 200 mg de mifépristone pouvaient être aussi efficaces que 600 mg de mifépristone.

- Les taux d'interruptions de grossesse complètes avec 200 mg et 600 mg étaient de 93,8 % et de 94,3 %, respectivement, chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée (n = 777, OMS 1993) et de 92,4 % et 91,7 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée (n = 896, OMS 2001).
- Les taux de poursuite de grossesse avec 200 mg et 600 mg étaient de 0,5 % et 0,3 % respectivement chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée, et de 1,3 % et 1,6 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée.

L'association de mifépristone à des analogues de prostaglandines autres que misoprostol et géméprost 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 prostaglandine, 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'$ASC_?$ 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 surement 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 post-implantés 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 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, 3 x 1, 15 x 1 ou 30 x 1 comprimé(s).

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 MARCHE

EXELGYN
216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN
75007 PARIS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 369 125 2 6 : 1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 34009 365 134 7 1 : 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 34009 582 105 5 6 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 582 106 1 7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.