MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

[Pr]**MIFEGYMISO®**

Comprimé de mifépristone

Comprimé (1), 200 mg mifépristone, administration orale

Modulateur du récepteur de la progestérone

et

Comprimés de misoprostol

Comprimés (4), misoprostol 200 mcg (chacun), administration buccale

Prostaglandine

Pour l'interruption médicale de grossesse

Promoteur:
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41,
Hoofddorp, 2132 WT
The Netherlands

Date d'approbation :
20 octobre 2026

Importeur et Distributeur:
Nordic Pharma Canada Inc.
402-21 St Clair Ave E
Toronto, Ontario
M4T 1L9

Numéro de contrôle de la présentation : 506398

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	01/2025

Table Des Matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table Des Matières 2

PARTIE 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 8

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Grossesse 12

7.1.2 Allaitement 12

7.1.3 Enfants et adolescents 12

7.1.4 Personnes âgées 13

8 Effets indésirables 13

8.1 Aperçu des effets indésirables 13

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 14

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 15

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 15
9 Interactions médicamenteuses 15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 15
9.3 Interactions médicament-comportement 16
9.4 Interactions médicament-médicament 17
9.5 Interactions médicament-aliment 18
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 18
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 18
10 Pharmacologie clinique 18
10.1 Mode d'action 18
10.2 Pharmacodynamie 19
10.3 Pharmacocinétique 20
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 24
12 Particularités de manipulation du produit 24
PARTIE 2: Renseignements scientifiques 25
13 Renseignements pharmaceutiques 25
14 Études cliniques 26
14.1 Études cliniques par indication 26
Résultats de l'étude 27
15 Microbiologie 30
16 Toxicologie non clinique 30
Renseignements destinés aux patient e s 35

PARTIE 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 INDICATIONS

Mifegymiso (comprimé de mifépristone/comprimés de misoprostol) est indiqué pour:

- l'interruption médicale d'une grossesse intra-utérine d'âge gestationnel d'un maximum de 63 jours calculé à partir du premier jour de la dernière période menstruelle d'un cycle présumé de 28 jours.

Mifegymiso ne doit pas être utilisé comme contraceptif de routine.

1.1 Pédiatrie

Enfants (<15 ans) : Il n'y a pas suffisamment de données cliniques chez les patientes de moins de 15 ans pour établir l'efficacité et l'innocuité. Mifegymiso n'est pas indiqué chez la population prépubère.

Enfants (>15 et < 18 ans) : Par rapport aux adultes, les patientes de moins de 18 ans ont rapporté plus fréquemment des vomissements et des douleurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (>65 ans) : Mifegymiso n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

2 Contre-indications

Mifegymiso ne doit pas être prescrit aux patientes qui:

- ont une grossesse extra-utérine soupçonnée ou confirmée;
- ont un dispositif intra-utérin (DIU) en place;
- ont un âge gestationnel non-confirmé;
- ont une insuffisance surrénalienne chronique;
- suivent une corticothérapie systémique prolongée;
- ont un trouble hémorragique ou sont sous un traitement anticoagulant;
- ont une porphyrie congénitale;
- ont un asthme non contrôlé;
- ont une hypersensibilité connue à la mifépristone, au misoprostol, à d'autres prostaglandines ou à l'un des excipients de Mifegymiso. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Il est important que toutes les patientes soient suivies par un professionnel de la santé 7 à 14 jours après la prise de mifépristone pour confirmer l'interruption complète et sécuritaire de la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire, Échecs et Surveillance et essais de laboratoire).
- **Risque d'infection et de septicémie :** Des cas d'infections bactériennes sévères, incluant de très rares cas de chocs septiques mortels, ont été signalés suite à la prise de Mifegymiso. Certaines patientes se présentaient sans fièvre, avec ou sans douleur abdominale, mais avec une leucocytose et un décalage marqué de la formule vers la gauche, une tachycardie, une hémoconcentration et un malaise général. Une forte suspicion est nécessaire avant d'écarter une septicémie (causée, par exemple, par *Clostridium sordellii*) si une patiente rapporte des douleurs abdominales, un inconfort ou un malaise généralisé (incluant faiblesses, nausées, vomissements ou diarrhées) plus de 24 heures après la prise du misoprostol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire).
- **Risque de réactions cutanées** : des réactions cutanées graves, notamment une nécrolyse épidermique toxique et une pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été rapportées en association avec le traitement par Mifegymiso (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Peau).
- **Risque de saignement :** Des saignements abondants et prolongés peuvent être un signe d'avortement incomplet ou d'autres complications. Une intervention médicale ou chirurgicale rapide peut alors être nécessaire. Ces patientes requièrent une attention médicale immédiate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire).
- **Embryotoxicité :** Les patientes doivent être informées qu'une fois le traitement débuté, il y a un risque d'embryotoxicité si la grossesse n'est pas interrompue. Les médicaments administrés, mifépristone et misoprostol, sont embryotoxiques et ont été associés à des anomalies fœtales (voir TOXICOLOGIE, Études de la reproduction et développement).
- **Retour de la fertilité :** Les patientes doivent être informées qu'elles retrouveront immédiatement leur fertilité après l'administration de Mifegymiso. Afin d'éviter une exposition potentielle à la mifépristone ou au misoprostol lors d'une grossesse ultérieure, il est recommandé d'éviter la conception au cours du prochain cycle menstruel. Une méthode de contraception fiable doit alors débuter aussitôt que possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Avant de débuter le traitement de Mifegymiso, les professionnels de santé doivent:

- S'assurer que les patients ont accès aux soins médicaux d'urgence dans les 14 jours suivant l'administration de la mifépristone;
- Planifier un suivi 7 à 14 jours après la prise de mifépristone pour confirmer l'interruption complète de la grossesse;
- Exclure une grossesse extra-utérine et confirmer l'âge gestationnel par une méthode appropriée;
- Conseiller chaque patiente sur les risques et les bénéfices du Mifegymiso, y compris les saignements, les infections et les avortements incomplets;
- Obtenir le consentement éclairé du patient pour prendre les médicaments.

Mifegymiso doit être prescrit par des professionnels de la santé ayant une connaissance adéquate de l'avortement médicamenteux et/ou ayant suivi un programme d'éducation Mifegymiso.

Avant de débuter le traitement de Mifegymiso, les patientes doivent être informées des éléments suivants :

- La mifépristone et le misoprostol doivent être pris dans l'ordre indiqué dans les instructions;
- Un suivi doit être effectué dans les 7 à 14 jours suivant la prise de mifépristone, afin de confirmer que l'interruption de la grossesse est complète;
- Un retour à la fertilité est possible immédiatement après l'administration de Mifegymiso, une méthode de contraception fiable doit donc être débutée aussitôt que possible;
- Un échec de Mifegymiso peut nécessiter une interruption chirurgicale de grossesse (voir ESSAIS CLINIQUES);
- Les signes et symptômes qui peuvent survenir;
- Comment accéder à des centres médicaux d'urgence ou comment les joindre par téléphone.

Chaque patiente devrait avoir en sa possession une copie imprimée des Renseignements destinés aux patient·e·s de Mifegymiso et une Carte d'Information de la Patiente. La Carte d'Information de la Patiente devrait être complétée par le professionnel de la santé. Ces documents, de même qu'un formulaire de consentement peuvent être obtenus et/ou commandés depuis www.nordicpharma.ca ou par téléphone au 1-877-230-4227. Les Renseignements destinés aux patient·e·s et la Carte d'Information de la Patiente sont également inclus dans la boîte de Mifegymiso.

Insuffisance hépatique

La mifépristone et ses métabolites ont montré une diminution à la fois du pic global et de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux participants sains. Cependant, aucune modification posologique n'est recommandée dans cette population (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières, Insuffisance hépatique).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- 200 mg de mifépristone (1 comprimé)
- 800 mcg de misoprostol (4 comprimés, chaque comprimé contenant 200 mcg)

Il n'y a aucune donnée disponible sur les effets de la prise de nourriture sur l'absorption de la mifépristone ou celle du misoprostol.

4.4 Administration

Étape 1 Mifépristone:

- 200 mg de mifépristone (1 comprimé) doivent être pris oralement, suivis 24 à 48 heures plus tard (1 à 2 jours) par le misoprostol.
- La mifépristone doit être administrée tel qu'indiqué par le professionnel de la santé prescripteur.

Étape 2 Misoprostol:

- 800 mcg de misoprostol (4 comprimés, chaque comprimé contenant 200 mcg) doivent être pris en une seule administration par voie buccale (conserver les comprimés entre la joue et la gencive pendant 30 minutes et avaler les fragments restants avec de l'eau).

4.5 Dose oubliée

Étape 1 Comprimé de mifépristone

Les patientes doivent être avisées de contacter immédiatement leur professionnel de la santé si elles retardent ou ne prennent pas le comprimé de mifépristone à l'heure et à la date indiquée par le professionnel de la santé. Ces informations peuvent être trouvées sur la Carte d'Information de la Patiente complétée.

Étape 2 Comprimés de misoprostol

Les patientes doivent être avisées de contacter immédiatement leur professionnel de la santé si elles ont oublié de prendre les comprimés de misoprostol et qu'il s'est écoulé plus de 48 heures depuis la prise du comprimé de mifépristone.

Si moins de 48 heures se sont écoulées depuis l'étape 1 mais que l'heure et la date inscrites sur la Carte d'Information de la Patiente sont dépassées, les données des essais cliniques indiquent que les professionnels de la santé peuvent demander aux patients des prendre immédiatement les comprimés de misoprostol.

5 Surdose

Mifépristone

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Dans le cas d'une ingestion massive de mifépristone, des signes d'insuffisance surrénale peuvent apparaître. Des signes d'intoxication aiguë peuvent demander un traitement spécialisé, y compris l'administration de dexaméthasone.

Misoprostol

Des doses quotidiennes cumulatives de 1600 mcg ont été bien tolérées, avec seulement des symptômes d'inconfort gastro-intestinaux.

Les symptômes possibles d'un surdosage sont : sédation, tremblements, convulsions, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, palpitations, hypotension, bradycardie. De l'hypertension et de la tachycardie ont également été signalées.

Il n'y a aucun antidote spécifique. Le traitement doit être symptomatique. On peut envisager l'administration de charbon actif en cas d'ingestion potentiellement toxique. Le charbon actif peut réduire l'absorption du misoprostol s'il est donné une à deux heures après l'ingestion. Chez les patientes qui ne sont pas pleinement conscientes ou qui ont un réflexe nauséeux déficient, il faut envisager d'administrer le charbon actif par sonde nasogastrique une fois les voies respiratoires protégées.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1– Formes Posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Formes Posologiques/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 200 mg de mifépristone	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et povidone K30
Buccale	Comprimé de 200 mcg de misoprostol	Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée et hypromellose

Description

Mifegymiso (comprimé de mifépristone/comprimés de misoprostol) est un emballage composite contenant un comprimé de mifépristone à 200 mg et quatre comprimés de misoprostol à 200 mcg. Les deux produits sont fournis dans deux boîtes différentes qui sont emballées ensemble.

Comprimé de 200 mg de mifépristone

Le comprimé de mifépristone est blanc à blanc cassé, rond, biconvexe avec ''MF'' gravé sur une face.

La mifépristone est conditionnée dans une plaquette thermoformée de PVC/PVDC/aluminium contenant 1 comprimé, empaquetée dans une boite verte contenant 1 comprimé.

Comprimés de 200 mcg de misoprostol

Les comprimés de misoprostol sont blancs, ronds, plats avec ''ML'' gravé sur une face et « 200 » sur l'autre.

Les comprimés de misoprostol sont conditionnés dans des bandes alvéolées double face en aluminium ou une plaquette alvéolée, puis dans une boite orange contenant quatre (4) comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Veuillez voir Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

La capacité d'une patiente à se conformer aux exigences de la posologie, en particulier la nécessité d'une visite de suivi, doit être prise en compte avant l'administration de Mifegymiso.

Il faut demander aux patientes d'apporter leur Carte d'Information de la Patiente avec elles si elles se rendent aux urgences ou consultent un autre professionnel de la santé que celui qui lui a prescrit Mifegymiso, pour l'informer que la patiente est en cours d'avortement médical.

Allo-immunisation Rhésus

Les mesures préventives contre l'allo-immunisation rhésus sont nécessaires lors de l'utilisation de Mifegymiso.

Carcinogenèse et génotoxicité

Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE pour la carcinogenèse et la mutagenèse chez les animaux.

Cardiovasculaire

De rares accidents cardiovasculaires graves (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été signalés suite à l'administration de prostaglandines, incluant le misoprostol. Mifegymiso n'est pas recommandé chez les femmes ayant des maladies cardiovasculaires puisqu'il n'a pas été étudié dans ces populations.

Les femmes avec un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires (hypertension, diabète ou qui sont âgées de plus de 35 ans et qui sont de grandes fumeuses) doivent être traitées avec prudence.

Conduite et utilisation de machines

La prudence s'impose lors de la conduite ou de l'utilisation d'un véhicule ou de machines potentiellement dangereuses. Des étourdissements, de la fatigue, des maux de tête et des évanouissements peuvent survenir. Les effets secondaires diminuent après le jour 3 et disparaissent au jour 14. Le patient doit se reposer 3 heures après avoir pris les comprimés de misoprostol.

Endocrinien/métabolisme

Les patientes chez qui on soupçonnait une insuffisance surrénale aiguë étaient exclues des essais cliniques et devraient donc être traitées avec prudence. Si un traitement avec Mifegymiso est requis, le traitement devrait être ajusté. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été étudiées chez les femmes souffrant de malnutrition. Le traitement avec Mifegymiso n'est donc pas recommandé chez ces femmes.

Génito-urinaire

L'âge gestationnel doit être confirmé à l'aide d'une méthode appropriée. Une échographie est recommandée avant de prescrire Mifegymiso lorsqu'une grossesse extra-utérine est soupçonnée ou que l'âge gestationnel est incertain. Les professionnels de la santé doivent rester conscients de l'éventualité d'une grossesse extra-utérine chez une patiente en cours d'avortement médical car certains symptômes de l'avortement médical sont parfois similaires à ceux d'une grossesse extra-utérine rompue. Une grossesse extra-utérine peut avoir passé inaperçue même si la patiente a eu une échographie avant de s'être fait prescrire Mifegymiso.

Échecs du traitement

Au cours des essais cliniques, des échecs du traitement sont survenus dans 2,7% à 5,1% des grossesses avant 63 jours de gestation (voir ESSAIS CLINIQUES). Le taux d'échec augmente avec l'âge gestationnel. Les raisons des échecs demandant une interruption chirurgicale de la grossesse incluaient : des grossesses persistantes non-viables, la poursuite des grossesses et des saignements vaginaux abondants et persistants. Un suivi est obligatoire pour s'assurer de l'expulsion complète.

Au cas où la grossesse persisterait, il faudrait effectuer une interruption de grossesse par une autre méthode (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières, Femmes enceintes*). Les études animales ont montré que si une grossesse se poursuivait après l'exposition à la mifépristone ou au misoprostol, des anomalies fœtales pouvaient survenir (voir TOXICOLOGIE, *Études de la reproduction et de développement*).

Saignements

Des saignements surviennent dans presque tous les cas et ne sont pas la preuve d'une expulsion complète (voir ESSAIS CLINIQUES). Des saignements abondants et prolongés peuvent survenir et être un signe d'une expulsion incomplète. Les saignements peuvent mener à une diminution significative des taux d'hémoglobine qui peut nécessiter une transfusion sanguine.

Les saignements persistants doivent être étroitement surveillés.

Les patientes doivent avoir accès à des centres médicaux d'urgence jusqu'à ce que l'interruption complète de la grossesse soit confirmée au cours d'une visite de suivi.

Infections

Des cas d'infections bactériennes sévères, incluant de très rares cas de chocs septiques mortels, ont été signalés suite à l'utilisation de mifépristone et misoprostol. Une fièvre soutenue de 38°C ou plus, des douleurs abdominales sévères ou une sensibilité pelvienne dans les jours suivants l'avortement médical peuvent indiquer une infection.

Une septicémie (causée, par exemple par *Clostridium sordellii*, ou une autre espèce telle que *Streptococcus*) devrait être fortement suspectée si la patiente rapporte des douleurs abdominales, un inconfort, ou un malaise généralisé (incluant sensation de faiblesse, nausées, vomissements ou diarrhées) plus de 24 heures après la prise de misoprostol. Toutefois, les symptômes d'une infection à *Clostridium sordellii* sont parfois différents des symptômes habituels d'une septicémie. Très rarement, des décès ont été signalés. La possibilité d'une septicémie doit donc être envisagée chez toutes les femmes qui se présentent avec des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou une sensation de faiblesse, avec ou sans douleurs abdominales ou fièvre. Il est fortement recommandé de faire un hémogramme complet chez ces patientes. Une leucocytose significative, avec un décalage marqué de la formule vers la gauche et une hémoconcentration peuvent signifier l'existence d'une septicémie. Les professionnels de la santé devraient immédiatement envisager une antibiothérapie couvrant les bactéries anaérobiques telles que *Clostridium sordellii*.

Hématologique

Au cours des essais cliniques, il a été rapporté chez certaines patientes des saignements abondants nécessitant un curetage. Les patientes souffrant d'anémie doivent être traitées avec prudence. Les patientes ayant des anémies sévères étaient exclues des essais cliniques et l'administration de Mifegymiso chez ces patientes n'est pas recommandée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de Mifegymiso n'ont pas été étudiées chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique. Le traitement avec Mifegymiso n'est donc pas recommandé chez ces femmes.

Immunitaire

Des cas d'éruptions cutanées suite à l'administration du misoprostol ont été rapportés par les patientes dans les essais cliniques. Un œdème angioneurotique au niveau du visage, des lèvres, de la langue et/ou du larynx, incluant des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés dans les études de surveillance post-commercialisation avec l'utilisation de Mifegymiso, y compris un œdème angioneurotique survenant moins d'une heure après la prise de misoprostol. Un œdème angioneurotique associé à un gonflement des voies respiratoires supérieures peut être mortel. Si la langue, l'hypopharynx ou le larynx sont impliqués, un traitement et des mesures appropriées permettant la libération des voies respiratoires doivent être rapidement mis en œuvre.

Surveillance et examens de laboratoire

Un suivi médical doit avoir lieu dans les 7 à 14 jours suivant l'administration de Mifegymiso afin de vérifier que l'expulsion est complète (c'est-à-dire, examen clinique, échographie ou mesure de la β-hCG). Des saignements persistants doivent être étroitement surveillés en recherchant une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges.

Neurologique

Des convulsions ont été rapportées avec l'utilisation de prostaglandines ou des analogues de prostaglandines et cette éventualité doit donc être envisagée lors du traitement des patientes avec des antécédents de convulsions.

Rénal

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale. Le traitement avec Mifegymiso n'est donc pas recommandé chez ces femmes.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Au cours des essais cliniques, des grossesses sont survenues entre l'expulsion de l'embryon et le retour des règles. Pour éviter une exposition potentielle à la mifépristone ou au misoprostol lors d'une grossesse ultérieure, il faut éviter la conception au cours du cycle menstruel suivant. Une méthode de contraception fiable doit être débutée aussitôt que possible après la prise de Mifegymiso (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières, Femmes enceintes*).

- **Risque tératogène**

Des études de reproduction menées chez des lapins et des singes ont montré que si une grossesse se poursuit après une exposition à la mifépristone, des anomalies du crâne fœtal, du cerveau et des marqueurs de développement peuvent survenir.

L'utilisation du misoprostol a été associée à des malformations congénitales. Lorsqu'il est utilisé seul pour provoquer un avortement, les effets suivants du misoprostol ont été rapportés : malformations des membres, anomalies des mouvements fœtaux et des nerfs crâniens (hypomimie, anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires).

Le misoprostol s'est avéré embryotoxique chez les lapins, les rats et les souris, lorsque l'exposition a eu lieu pendant l'embryogenèse. Il y avait également une augmentation des anomalies squelettiques chez les lapins et des fentes palatines chez les souris.

Respiratoire

En raison de l'activité anti-glucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'une corticothérapie, y compris inhalée, peut être diminuée temporairement après l'administration de mifépristone. Le traitement devrait être ajusté.

Des bronchospasmes peuvent se produire avec certaines prostaglandines ou analogues de prostaglandines. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme (voir CONTRE-INDICATIONS).

Peau

De graves effets indésirables cutanés, y compris une nécrolyse épidermique toxique et une pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été signalés en lien avec la mifépristone (voir EFFETS

INDÉSIRABLES). Chez les patientes qui présentent de graves effets indésirables cutanés, le traitement par la mifépristone doit être immédiatement interrompu. Il n'est pas recommandé de reprendre le traitement avec la mifépristone.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Mifépristone

Une étude des naissances à partir de 105 grossesses exposées à la mifépristone seule (46 cas) ou à la mifépristone et au misoprostol (59 cas), au cours du premier trimestre de grossesse, a été publiée1. Au total, il y a eu 94 (90,4%) naissances vivantes et 10 (9,6%) fausses couches (dont une avec malformation majeure). Une interruption volontaire de grossesse a été réalisée après le diagnostic d'une trisomie 21. Le taux total de malformations congénitales était de 4,2% (95% CI : 1,2 – 10,4%), comprenant deux cas, parmi les 38 patientes exposées à la mifépristone seule, et deux cas parmi les 57 patientes exposées à la fois à la mifépristone et au misoprostol.

Misoprostol

L'utilisation du misoprostol a été associée à des malformations congénitales. Lorsqu'il est utilisé seul pour provoquer un avortement, les effets suivants ont été signalés : malformations des membres, anomalies de mouvements fœtaux et des nerfs crâniens (hypomimie, anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires).

Mifegymiso

En raison du risque d'échec de l'interruption médicale de grossesse et du risque inconnu pour le fœtus, un suivi est obligatoire (voir ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Si un échec du traitement avec Mifegymiso est diagnostiqué à la visite de suivi (poursuite d'une grossesse viable), il est recommandé d'interrompre la grossesse par une autre méthode.

Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, elle doit être correctement informée sur les risques de malformations congénitales et il faut mettre en œuvre un suivi approprié par échographie.

7.1.2 Allaitement

L'utilisation de Mifegymiso doit être évitée au cours de l'allaitement.

La mifépristone est lipophile et peut être excrété dans le lait maternel. Le misoprostol est rapidement métabolisé par la mère en acide de misoprostol, un composé biologiquement actif qui est aussi excrété dans le lait maternel. Cela pourrait entraîner des effets indésirables tels que de la diarrhée chez les nourrissons allaités.

7.1.3 Enfants et adolescents

Pédiatrie (<15 ans):

Les données sont insuffisantes chez les patientes de moins de 15 ans pour permettre d'établir le profil d'innocuité et d'efficacité. Mifegymiso n'est pas indiqué dans la population prépubère.

Enfants (>15 et <18 ans) : Chez les patientes de 15 à 17 ans, l'efficacité était similaire à celle observée chez la population adulte. Par rapport aux adultes, cette population a souvent rapporté plus de douleur

et de vomissements (voir ESSAIS CLINIQUES). Il faut prévoir un suivi et des conseils judicieux chez ces patientes dont les attentes et les problèmes sont spécifiques et peuvent demander une attention médicale immédiate.

7.1.4 Personnes âgées

Mifegymiso n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement avec Mifegymiso ont été :

- Troubles du système reproducteur : saignements vaginaux, parfois abondants, et des crampes utérines prolongées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire).
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.
- Troubles généraux : maux de tête, étourdissements, frissons et fièvre.

Des saignements ont occasionnellement été observés après la prise de la mifépristone seule. L'administration du misoprostol entraîne des saignements vaginaux, des douleurs abdominales et des crampes. Chez certaines patientes, des saignements abondants ou persistants ont requis des perfusions intraveineuses ou des transfusions sanguines. En moyenne, les saignements étaient d'une durée de 11,4 jours et étaient plus abondants que les règles normales pendant 2,2 jours.

Des complications infectieuses, incluant parfois une septicémie fatale, ont été observées. Typiquement, les patientes se présentaient avec des douleurs ou un inconfort, de la fièvre ou un malaise généralisé (incluant sensation de faiblesse, nausées, vomissements et diarrhées) plus de 24 heures après la prise du misoprostol. Une infection à *Clostridium sordellii* a été observée chez certaines femmes, sans douleur abdominale ni fièvre, qui a rapidement évolué vers une défaillance de plusieurs organes et la mort.

Les effets indésirables signalés avec Mifegymiso, classés selon leur fréquence et par classe de systèmes d'organes, sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2: Effets indésirables liés à l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol

MedDRA	**Effets indésirables (fréquence)**			
Classe de systèmes d'organes	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (>1/100 à < 1/10)**	**Peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10,000 et <1/1,000)**
Affections gastro-intestinales	Nausées; Vomissements; Diarrhée; Troubles gastriques; Douleurs abdominales	Crampes, légères ou modérées		
Affections cardiaques			Arythmie	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde

MedDRA	Effets indésirables (fréquence)			
Classe de systèmes d'organes	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (>1/100 à < 1/10)**	**Peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10,000 et <1/1,000)**
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux; Saignements vaginaux légers entre les menstruations (« spotting »); Contractions ou crampes utérines	Saignements prolongés post-avortement; Hémorragie sévère; Endométrite; Sensibilité des seins; Saignements abondants; Saignements abondants exigeant une interruption chirurgicale de la grossesse	Choc hémorragique; Salpingite; Saignements abondants exigeant une perfusion intraveineuse ou une transfusion sanguine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue; Frissons / fièvre; Étourdissements	Évanouissement; Syncope		
Infections et infestations			Infections	
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur; Hypotension	Spasme des artères coronaires; hypotension sévère
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Mifegymiso a été évalué dans 3 études ouvertes, multicentriques et prospectives. Au total, 1596 femmes ont été incluses dans l'analyse de la tolérance. L'âge moyen des femmes recevant la mifépristone et le misoprostol était de 26,0, 26,7 et 25,4 ans pour les Études 1, 2, et 3 respectivement. Les effets indésirables survenus après le traitement dans les essais cliniques sont présentés dans le Tableau 3. Les nausées et les vomissements tendent à augmenter légèrement avec l'âge gestationnel.

Tableau 3: Effets indésirables survenus après le traitement dans les essais cliniques, %

Effets indésirables	Étude 1	Étude 2	Étude 3
	N = 212	N = 415	N = 969
Nausées	70,8	66,0	34,2
Vomissements	37,7	40,2	26,4
Diarrhée	36,8	33,7	59,5
Douleurs	93,4	-	-
Fièvre	42,9	18,6	45,3
Frissons	-	36,9	
Maux de tête	44,3	34,0	13,9
Étourdissement	41,5	32,8	13,1
Faiblesse	55,7	45,1	21,3

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Résultats d'études pour les femmes de moins de 18 ans

Sur les 1000 femmes recrutées dans l'étude 3, 67 étaient âgées de moins de 18 ans. Les effets indésirables fréquemment signalés sont présentés ci-dessous. Les femmes de moins de 18 ans ont signalés des vomissements plus fréquemment que les femmes 18 ans et plus.

Tableau 4: Effets indésirables selon l'âge des femmes, % (N=969)

Effets indésirables	< 18 ans	≥ 18 ans
	N=67	N=902
Nausées	29,9	34,5
Vomissements	43,3	25,2
Diarrhée	62,7	59,3
Fièvre / frissons	41,8	45,6
Maux de tête	11,9	14,1
Étourdissement	16,4	12,9
Faiblesse	17,9	21,6

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'expérience post-commercialisation en association avec l'utilisation de Mifegymiso.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Éruptions cutanées / prurit; pustulose exanthématique aiguë généralisée

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été faite avec la mifépristone et le misoprostol.

Mifépristone

Des études *in vitro* et des données *in vivo* ont démontré que la mifépristone est métabolisée par le CYP3A4 et que l'administration concomitante d'autres substrats du CYP3A4 inhibe la formation de métabolites. Les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'érythromycine pourraient inhiber le métabolisme de la mifépristone, alors que les inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine, la dexaméthasone et certains anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) pourraient augmenter son métabolisme.

Les études *in vitro* ont aussi démontré que la mifépristone est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et, dans une moindre mesure, des CYP 1A, 2B, 2D6 et 3E1.

En raison de la nature irréversible de la liaison au CYP et la lente élimination de la mifépristone, ces interactions peuvent être observées pendant une période prolongée après l'administration. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque la mifépristone est administrée avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite, y compris les agents utilisés au cours d'une anesthésie générale.

Dans une étude de phase 1 d'interaction médicamenteuse ouverte, croisée et réalisée chez des femmes en bonne santé, il a été démontré que la co-administration de mifépristone avec de la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) diminue l'ASC de la mifépristone de 6,3 fois, et donc une diminution de l'efficacité peut être attendue. Par conséquent, chez les patientes traitées par des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4, une autre procédure d'interruption de grossesse peut être justifiée. En cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4, un suivi avec la patiente est nécessaire pour s'assurer que la grossesse est complètement terminée. En cas d'échec de la méthode, une procédure d'interruption de grossesse différente doit être suggérée à la patiente.

En raison de l'activité anti-glucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'une corticothérapie, incluant les corticoïdes inhalés, peut être diminuée temporairement après l'administration de la mifépristone. Le traitement devrait être ajusté.

Misoprostol

Des études limitées sur le métabolisme du misoprostol ont été menées chez le rat. Le misoprostol n'a pas affecté le métabolisme hépatique des médicaments.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été attribuée au misoprostol dans les essais cliniques d'envergure.

9.3 Interactions médicament-comportement

La mifépristone et le misoprostol peuvent provoquer des étourdissements, qui pourraient avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Mifépristone

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'érythromycine)	EC	↑ de la concentration plasmatique de mifépristone	La mifépristone est métabolisée par le CYP3A4. La co-administration de mifépristone avec l'itraconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) a augmenté l'ASC de la mifépristone de 2,6 fois. Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque la mifépristone est administrée en concomitance avec un inhibiteur du CYP3A4, mais la prudence s'impose.
Inhibiteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la dexaméthasone et certains anticonvulsivants [phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine])	EC	↓ de la concentration plasmatique de mifépristone	La mifépristone est métabolisée par le CYP3A4. Il a été démontré que la co-administration de mifépristone avec la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) diminue l'ASC de la mifépristone de 6,3 fois. Donc une diminution de l'efficacité peut être attendue lorsque la mifépristone est co-administrée avec un inducteur puissant ou modéré du CYP3A4.

Corticothérapie, y compris les corticostéroïdes par inhalation	T	↓ de l'efficacité de la corticothérapie	La mifépristone a une activité antiglucocorticoïde. L'efficacité de la corticothérapie peut être temporairement diminuée après la prise de mifépristone. Il conviendrait d'ajuster le traitement.
Substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (y compris certains agents utilisés pendant l'anesthésie générale)	T		En raison de la nature irréversible de la liaison CYP et de la lente élimination corporelle de la mifépristone, une telle interaction peut être observée pendant une période prolongée après son administration. La prudence est de mise lorsque la mifépristone est administrée avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et dont la marge thérapeutique est étroite.

Légende: C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse pourrait inhiber le métabolisme de la mifépristone, augmentant ses taux sériques.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante de millepertuis pourrait augmenter le métabolisme de la mifépristone, diminuant ses taux sériques.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il n'y a pas d'interactions connues entre les essais de laboratoire et la mifépristone ou le misoprostol.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Lorsque la mifépristone bloque les récepteurs de la progestérone, l'endomètre ne peut plus assurer le développement de l'embryon. Sans les effets de la progestérone, la muqueuse utérine se détache et des saignements débutent. La mifépristone accroit aussi les niveaux de prostaglandines et dilate le col

de l'utérus, facilitant l'avortement. Le misoprostol induit alors la contraction des fibres musculaires lisses du myomètre, la relaxation du col de l'utérus et l'évacuation du contenu intra-utérin.

10.2 Pharmacodynamie

Mifépristone

La mifépristone est un antiprogestérone actif par voie orale qui agit en compétition avec la progestérone pour la liaison aux récepteurs. Elle possède également une activité anti-glucocorticoïde et anti-androgénique. Elle est dépourvue d'activité œstrogénique, anti-œstrogénique, minéralocorticoïde et anti-minéralocorticoïde. Sa capacité à bloquer l'action de la progestérone sur l'utérus gestant fournit une approche médicale à l'interruption en début de grossesse. Chez les femmes normalement menstruées, l'effet de la mifépristone dépend du moment de l'administration. Lorsqu'elle est administrée au cours de la première moitié de la phase lutéale, l'induction des menstruations survient indépendamment de la lutéolyse; l'administration de la mifépristone au milieu de la phase déclenche des saignements en quelques jours chez la plupart des femmes, mais un deuxième épisode de saignements survient à la date attendue des règles chez environ deux-tiers des femmes. Le premier épisode de saignement a eu lieu en présence d'une concentration élevée de progestérone et d'œstrogène. L'administration de la mifépristone à la phase lutéale tardive donne lieu à des saignements dans les 1 à 3 jours, raccourcissant la phase lutéale du cycle et allongeant la phase folliculaire subséquente. L'administration au cours des 3 premiers jours du cycle menstruel n'a aucun effet sur la durée du cycle, mais lorsqu'elle est administrée dans la phase folliculaire tardive, la mifépristone prolonge la phase folliculaire en empêchant le développement d'un pic de LH normal et retardant la survenue d'un nouveau pic pendant environ 15 jours.

Dans le premier trimestre de grossesse, la mifépristone induit une activité utérine chez presque toutes les femmes 36 à 48 heures après l'administration et augmente la sensibilité du myomètre aux prostaglandines (PG) exogènes. L'augmentation parallèle de la production de PGF2α déciduale est atténuée par l'indométacine, mais pas l'augmentation de l'activité intra-utérine: ainsi, des mécanismes autres que l'augmentation de la production de PG déciduale contribuent à l'effet abortif de la mifépristone. L'administration de la mifépristone entraîne aussi une maturation du col chez les femmes enceintes.

Des doses uniques de mifépristone de 4,5 et 6 mg/kg augmentent les niveaux plasmatiques de cortisol, d'ACTH et de lipotrophine. Chez les patientes atteintes de méningiomes non résécables traitées avec 200 mg de mifépristone par jour pendant des périodes prolongées, l'augmentation de cortisol plasmatique, d'ACTH et de cortisol urinaire est maximale après 3 semaines et demeure inchangée par la suite. Les doses de mifépristone nécessaires pour exercer les effets anti-glucocorticoïdes, qui sont limités par le rétrocontrôle négatif de l'hypophyse, sont plus élevées que celles requises pour l'activité antiprogestérone. Chez les sujets ayant une fonction surrénale normale, l'augmentation de l'ACTH produite par la mifépristone compense son activité anti-glucocorticoïde et il n'a pas été rapporté d'insuffisance surrénale aiguë à des doses utilisées pour l'interruption précoce de grossesse.

La mifépristone a inhibé les cycles œstraux chez les rats à des doses orales de 0,3-1 mg/kg/jour (moins que les doses cliniques humaines ajustées pour la surface corporelle) dans une étude de 3 semaines. Cette inhibition était réversible au cours des 2-3 semaines suivantes et aucun effet sur la performance reproductive ultérieure n'a été trouvé.

La mifépristone se lie aux récepteurs de la progestérone humaine avec une affinité nanomolaire. Chez de nombreuses espèces animales, l'administration orale inhibe l'action de la progestérone endogène ou exogène.

Chez les femmes auxquelles 1 mg/kg ou plus a été administré, la mifépristone agit comme un antagoniste des effets de la progestérone au niveau de l'endomètre et du myomètre. Au cours de la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, l'administration de la mifépristone permet la dilatation du col de l'utérus.

Des études *in vitro* ont démontré que la mifépristone se lie également aux récepteurs des glucocorticoïdes et des androgènes avec une haute affinité, comparable à celle pour les récepteurs de la progestérone. Dans les études toxicologiques menées chez le rat et le singe, d'une durée de 6 mois, la mifépristone a produit des effets liés à son activité antihormonale (anti-progestérone, anti-glucocorticoïde et anti-androgénique).

Chez l'homme, l'activité anti-glucocorticoïde se manifeste à la dose de 4,5 mg/kg ou plus par une augmentation compensatrice de l'ACTH et du cortisol.

Misoprostol

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. À la posologie recommandée, le misoprostol induit la contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et la relaxation du col de l'utérus. Les propriétés utérotoniques du misoprostol facilitent l'ouverture du col et l'évacuation du contenu intra-utérin. Dans le cas d'une interruption de grossesse précoce, l'association séquentielle du misoprostol, utilisé après la mifépristone, conduit à l'augmentation du taux de succès et accélère l'expulsion du produit de conception. Parmi d'autres effets, le misoprostol inhibe la sécrétion gastrique et augmente le péristaltisme digestif.

La contractilité utérine suite à l'administration de misoprostol par voie buccale a été étudiée avec un capteur de pression intra-utérine chez les femmes désirant une interruption de grossesse. Les résultats ont indiqué que les temps moyens d'apparition de l'augmentation du tonus et de la première contraction utérine étaient de 41,2 et 67,1 minutes respectivement. Une activité utérine soutenue et un pic d'activité utérine ont été observés en moyenne 90,0 minutes et 264,0 minutes après, respectivement.

Dans les études de fertilité chez le rat, dans lesquelles les femelles traitées étaient accouplées avec des mâles traités, des pertes pré-implantation ont été observées avec des doses orales de misoprostol supérieures à 1 mg/kg/jour (11 fois la dose recommandée chez l'humain, sur une base de mg/m^2). Les pertes post-implantation ont également augmenté à des doses de 10 mg/kg/jour (114 fois la dose recommandée chez l'humain, sur une base de mg/m^2).

10.3 Pharmacocinétique

Mifépristone

Les propriétés pharmacocinétiques de la mifépristone ont été principalement étudiées suivant l'administration orale chez des femmes en bonne santé et quelques volontaires de sexe masculin. Les concentrations plasmatiques de mifépristone et de ses métabolites ont été mesurées par des dosages radio-immunologiques et radio-récepteurs, ou par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), et les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés en employant des modèles à un ou deux-compartiments ainsi qu'avec une analyse non-compartimentale.

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de 200 mg, la mifépristone est rapidement absorbée. Le pic de concentration de 2,3 à 2,7 mg/L est atteint après 0,75 heures (moyenne de 49 sujets). La demi-vie de la mifépristone est de 36,5 à 38,3 heures.

La pharmacocinétique de la mifépristone et de ses métabolites est non-linéaire. À la suite de l'administration de doses uniques de 100, 400, 600 et 800 mg de mifépristone chez les volontaires saines, les concentrations plasmatiques maximales étaient d'environ de 2,5 mg/L (2500 ng/ml) et différaient entre les doses de 100 et 800 mg seulement 2 heures après l'ingestion. Après une dose unique de 600 mg, la concentration plasmatique maximale était d'environ 2 mg/L (2000 ng/ml) après 1,35 heure. Des doses élevées de 10 et 25 mg/kg chez des volontaires sains hommes et femmes ont produit une concentration plasmatique maximale du matériel réactif aux récepteurs de la progestérone de 5,17 à 7,5 mg/L. Ces concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes 0,7 à 1,5 heures après l'administration orale. La molécule mère et ses métabolites étaient toujours détectables par CLHP 6 à 7 jours après l'administration d'une dose unique et pendant 10 jours par dosage radio-immunologique.

L'administration de 12,5, 25, 50 ou 100 mg deux fois par jour pendant 4 jours à des volontaires saines a entraîné des concentrations plasmatiques similaires de 1,4 à 1,7 mg/L (1400 à 1700 ng/ml) à celles observées lors de l'administration de ≥ 50 mg deux fois par jour. Il a été suggéré que le manque d'augmentation de la concentration plasmatique du médicament lorsque le dosage augmente au-dessus de 50 mg deux fois par jour est partiellement expliqué par la saturation des α-l-glycoprotéines acides (AGA), la protéine de liaison de la mifépristone dans le sang humain, qui a une capacité de liaison plus petite que les doses thérapeutiques.

Concentration plasmatique et efficacité clinique: une étude conduite chez 17 femmes de moins de 56 jours de gestation qui ont reçu 600 mg de mifépristone pour une interruption de grossesse n'a trouvé aucune corrélation entre l'efficacité clinique (13 répondeuses) et la concentration plasmique de la mifépristone ou des métabolites en circulation, protéine de liaison ou de l'AGA plasmatique.

La biodisponibilité absolue d'une faible dose orale de 20 mg est de 69%.

Distribution

Chez l'humain, la mifépristone se lie à 99% aux protéines plasmatiques, à l'albumine et à l'α-1-glycoprotéine acide. La liaison à cette dernière est saturable et le médicament affiche une cinétique non-linéaire par rapport à la concentration plasmatique et à la clairance. Les études animales démontrent que la mifépristone est largement distribuée, ayant initialement une concentration extravasculaire élevée mais passant à une plus grande concentration érythrocytaire dans les 24 heures. Des études chez des animaux gravides ont démontré que la mifépristone traverse la barrière placentaire.

Le volume initial de distribution apparent après l'administration intraveineuse de 280 mg de mifépristone était faible (8 L) mais à un état d'équilibre, il était de 25,7 L. Le volume de distribution et la clairance de la mifépristone étaient inversement proportionnels à la concentration plasmatique de l'AGA, plus élevés chez les sujets avec des faibles niveaux d'AGA, et ils étaient dépendants de la dose et du temps. À des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 0,8 mg/L, la mifépristone est liée à environ 98% aux protéines plasmatiques. Sa liaison aux érythrocytes est négligeable. Une valeur de 94% a été signalée à des concentrations plasmatiques de 5 mg/L de mifépristone. Il est considéré que l'AGA est la principale protéine de liaison de la mifépristone. Lorsque la liaison à l'AGA est saturée, la mifépristone et ses métabolites se lient à l'albumine.

Métabolisme

Le métabolisme de la mifépristone se fait principalement par des voies impliquant la N-déméthylation et l'hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle. Des études in vitro ont démontré que le CYP3A4 est principalement responsable du métabolisme. Les trois principaux métabolites identifiés chez les humains sont : (1) un métabolite N-monodéméthylé, le plus largement retrouvé dans le plasma, (2) un métabolite N-didéméthylé, qui résulte de la perte de deux groupes méthyle depuis le 4-diméthylaminiphényle en position 11β; et (3) un métabolite ayant une hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle.

Les métabolites sont détectables dans le plasma 1 heure après l'ingestion de la mifépristone. Leurs concentrations augmentent de façon dépendante à la dose et celles du métabolite monodéméthylé excèdent parfois celles du composé parent. Les concentrations plasmatiques du composé didéméthylé augmentent graduellement au cours des 10 premières heures suivant l'administration de la mifépristone. L'affinité de liaison des métabolites aux récepteurs de la progestérone est d'environ 10 à 20% de celle de la mifépristone et on ne sait pas s'ils contribuent à l'effet pharmacologique de la mifépristone.

Effets du CYP3A4 sur l'oxydation de la mifépristone dans les microsomes hépatiques humains: En utilisant des techniques in vitro, il a été démontré6 que les microsomes hépatiques humains catalysent la déméthylation de la mifépristone avec des valeurs moyennes (±ET) de K_m et V_{max} apparents de 10,6 ± 3,8 µM et 4920 ± 1340 pmol/min/mg de protéines, respectivement. Les substrats du CYP3A4, la progestérone et le midazolam, inhibent la formation du métabolite jusqu'à 77%. Les autres isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) n'ont apparemment aucune action sur le métabolisme de la mifépristone. Le CYP3A4 apparaît comme l'isoenzyme principalement responsable de la déméthylation et de l'hydroxylation de la mifépristone dans les microsomes hépatiques humains.

Élimination

L'élimination de la mifépristone est lente au début (50% éliminée entre 12 et 72 heures) et devient plus rapide avec une demi-vie d'élimination terminale de 18 heures. La mifépristone suit une pharmacocinétique non-linéaire. Onze (11) jours après une dose de 600 mg de composé tritié, 83% du médicament est retrouvé dans les fèces et 9% dans l'urine. Les niveaux sériques sont indétectables au 11e jour.

La clairance plasmatique totale de la mifépristone est de 3 L/h. Après l'administration orale de mifépristone tritiée chez des volontaires sains, 90% de la dose a été récupérée dans les fèces sur une période de 6 à 7 jours. Comme la mifépristone est complètement absorbée, la principale voie d'élimination est biliaire. La voie urinaire est secondaire et la clairance rénale est négligeable par rapport à la clairance totale.

Dans des études utilisant de longues périodes d'échantillonnage, la demi-vie d'élimination de la mifépristone est de 24 à 54 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique**: Une étude a été réalisée sur 8 femmes présentant une insuffisance hépatique modérée versus 8 femmes ayant une fonction hépatique normale, traitées avec une dose orale unique de mifépristone 200 mg pour évaluer la mifépristone et ses métabolites (métabolite N-déméthylé, métabolite hydroxylé et métabolite di-déméthylé) pharmacocinétique. La Cmax totale de la mifépristone et de ses métabolites a été réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. De même, l'AUC_∞ totale a été réduite de 43

% et 50 % pour la mifépristone et le métabolite N-déméthylé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. Cette diminution de l'exposition pourrait être causée par une diminution de l'absorption et/ou de la liaison aux protéines. Cependant, l'évaluation de la mifépristone et de ses métabolites non liés (0,2 à 6 %) n'a pas pu être effectuée avec suffisamment de précision pour permettre de distinguer toute variation significative entre les deux groupes. Compte tenu de ce qui précède, les conséquences cliniques de l'administration de 200 mg de mifépristone chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée sont toujours inconnues.

Misoprostol

Absorption

Lorsqu'il est administré par voie orale, le misoprostol est rapidement absorbé (Tmax : 30 minutes) et métabolisé. Des concentrations maximales d'environ 1,1 ng/mL ont été atteintes environ 15 minutes après une dose de 400 mcg à jeun. Les concentrations plasmatiques de son principal métabolite de dégradation, l'acide misoprostol, atteignent leur pic de 2 à 2,5 ng/mL après une dose orale de 2 mcg/kg en 30 minutes environ et diminuent rapidement par la suite. En conséquence, la contractilité utérine augmente puis se stabilise après environ une heure. L'absorption est presque complète, mesurée à des niveaux compris entre 64 et 73 % à partir des données urinaires.

Globalement, les aires sous la courbe tendent à être plus élevées lorsque le misoprostol est administré par les voies vaginales, sublinguales ou buccales, comparativement à l'administration orale. Une étude[8] a comparé la pharmacocinétique du misoprostol (800 µg) administré par voie sublinguale ou buccale chez des femmes non enceintes. Les concentrations plasmatiques du misoprostol étaient plus élevées pour la voie sublinguale que pour la voie buccale. L'$ASC_{0-\infty}$ du misoprostol (1910 vs. 484 pg/mL, sublingual et buccal respectivement, $p<0,04$) et l'ASC_{0-4h} (1600 vs. 380 pg/mL, sublingual et buccal respectivement, $p<0,03$) étaient plus faibles lorsqu'il était administré par voie buccale. L'administration sublinguale du misoprostol a atteint une C_{max} plus élevée comparativement à la voie buccale (1140 vs. 229 pg/mL, $p<0,03$). Aucune différence n'a été observée pour la C_{min} ou la demi-vie pour les voies sublinguale et buccale.

Confiance paramétriques ont été utilisés pour l'évaluation de la biodisponibilité relative puisque les résidus de l'ANOVA n'ont pas dévié de la distribution normale. Les conditions formelles préalables pour l'évaluation de la biodisponibilité relative ont été vérifiées et ont été respectées.

Une demi-vie d'élimination terminale de < 2,5 h a été observée chez tous les sujets. Une période d'élimination d'au moins 1 semaine était suffisante, correspondant à au moins 60 fois la demi-vie d'élimination terminale apparente chez les sujets. Une rémanence d'un traitement à l'autre a ainsi été méthodologiquement exclue par une période d'élimination adéquate. L'ANOVA n'a pas mis en évidence un effet séquentiel significatif pour tous les paramètres pharmacocinétiques. De plus, aucun effet période ne s'est produit.

Une portion acceptable de l'aire sous la courbe totale de > 80% a été couverte par les concentrations mesurées chez tous les sujets.

Les intervalles de confiance de 90% du ratio de l'ASC0-t (89,4-101%), du ratio de l'$ASC0_{-\infty}$ (90,4-102%) et du ratio du C_{max} (83,4-105%) étaient inclus dans la plage d'acceptation de 80-125%.

Tableau 6: Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés de misoprostol oral à 200 mcg chez les femmes en bonne santé

	Moyenne	Médiane	ET	Q1	Q3
ASC_{0-t} (h•ng/mL)	0,710	0,650	0,247	0,523	0,862
ASC_0 (h•ng/mL)	0,746	0,674	0,259	0,545	0,918
C_{max} (ng/mL)	1,10	1,07	0,42	0,871	1,28
MRT (h)	0,776	0,690	0,428	0,589	0,764
T_{max} (h)	0,246	0,250	0,129	0,167	0,333
$T_{½}$ (h)	0,581	0,476	0,444	0,379	0,524

Distribution

La liaison de l'acide de misoprostol marqué aux protéines sériques a été étudiée chez l'homme et elle est similaire chez les sujets jeunes (81-88%) et âgés (81-89%). Il n'a pas été observé d'accumulation dans les érythrocytes.

Métabolisme

Le métabolisme du misoprostol et de l'acide de misoprostol est rapide; aucun misoprostol intact n'est retrouvé dans le plasma. Cela est compatible avec la demi-vie de 6,4 minutes pour la dé-estérification du misoprostol dans le plasma humain à 37°C.

Élimination

L'élimination du misoprostol et de ses métabolites est aussi rapide, avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 21 minutes chez l'homme. De 1 à 4% de l'acide de misoprostol est excrété dans l'urine.

Après l'administration de misoprostol radiomarqué, environ 80 % des produits radioactifs sont éliminés respectivement dans les urines et les fèces. Environ 56 % du produit est éliminé dans les urines dans les 8 heures suivant l'ingestion.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Mifegymiso doit être conservé entre 15-25°C dans son emballage extérieur original afin de le protéger de la lumière. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Entreposage du comprimé de 200 mg de mifépristone

Individuellement, la mifépristone doit être entreposée entre 15-30°C dans la boite de mifépristone (verte) afin de la protéger de la lumière.

Entreposage des comprimés de 200 mcg de misoprostol

Individuellement, le misoprostol doit être entreposé entre 15-25°C dans la boite de misoprostol (orange).

12 Particularités de manipulation du produit

Aucune manipulation particulière n'est requise.

PARTIE 2: Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substances médicamenteuses

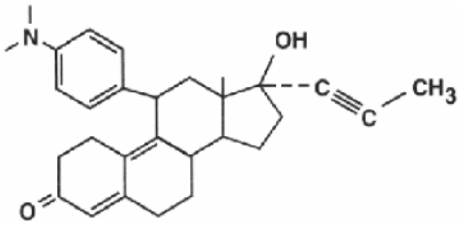
Mifépristone

Nom propre: mifépristone

Nom chimique: (11β,17β)-11-[4-(dimethylamino)phenyl]-17-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9- diène-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{29}H_{35}NO_2$; 429.6 g/mol

Formule développée:



La configuration absolue des centres chiraux est comme suit: 8S, 11R, 13S, 14S, 17R.

Propriétés physicochimiques:

Le composé est une poudre jaune avec un point de fusion de 191-196°C. Il est hautement soluble dans le méthanol et le chlorure de méthylène, et pratiquement insoluble dans l'eau.

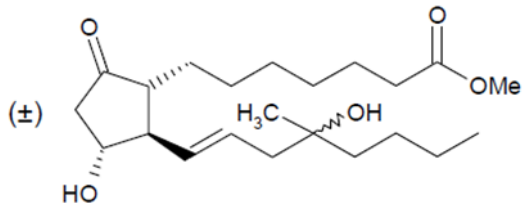
Misoprostol

Nom propre: misoprostol

Nom chimique: (±)-Methyl (1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E)-(4RS)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentaneheptanoate (USP)

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{22}H_{38}O_5$; 382.54g/mol

Formule développée:



La structure du misoprostol contient 4 centres chiraux, la présence de 24 = 16 énantiomères est ainsi possible. Quatre des 16 énantiomères comprennent le misoprostol [methyl (13E)-(±)-11,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oate], et les 12 autres énantiomères comprennent l'Impureté A (8-epi misoprostol), l'Impureté E (11-epi misoprostol) et l'Impureté B (12-epi misoprostol) avec leur 4 énantiomères respectifs.

Propriétés physicochimiques: Le misoprostol est un liquide huileux clair, incolore à jaunâtre. Pratiquement insoluble dans l'eau, il est soluble dans l'éthanol (96%) et modérément soluble dans l'acétonitrile.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Interruption médicale d'une grossesse intra-utérine en développement

Conception de l'étude et démographie

Tableau 7: Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude ouverte et randomisée	200 mg de mifépristone orale 800 mcg de misoprostol buccale	223	17 ans ou plus Âge : ≤ 24 ans: 51,1% 25-29 ans: 19,7% 30-34 ans: 19,7% ≥ 35 ans: 9,4%	F
Étude 2	Étude ouverte et randomisée	200 mg de mifépristone orale 800 mcg de misoprostol buccale	421	17 ans ou plus Âge: ≤ 24 ans: 44,9% 25-29 ans: 25,2% 30-34 ans: 16,2% ≥ 35 ans: 13,8%	F
Étude 3	Étude ouverte, prospective et non-comparative	200 mg de mifépristone orale 800 mcg de misoprostol buccale	1000	13 ans ou plus Âge: ≤ 24 ans: 52,8% 25-29 ans: 21,3% 30-34 ans: 14,6% ≥ 35 ans: 11,4%	F

Étude 1 (Middleton et al. 2005)

Cette étude ouverte s'est déroulée dans deux cliniques de planning familial aux États-Unis. Des volontaires saines (N=223) avec une grossesse intra-utérine jusqu'à 56 jours depuis le premier jour de la dernière période menstruelle (DPM), vérifiée par échographie, et demandant une interruption de grossesse, ont reçu 200 mg de mifépristone oral suivis, 24 à 72 heures plus tard, de 800 mcg de misoprostol buccal. L'efficacité de la procédure a été évaluée par une échographie vaginale et les effets indésirables ont été évalués lors de la visite de suivi de 4 à 15 jours après l'administration de la mifépristone.

Étude 2 (Winikoff et al. 2008)

Cette étude randomisée, ouverte, conduite dans 7 sites aux États-Unis, a comparé l'efficacité et l'innocuité de 200 mg de mifépristone oral suivis, 24 à 36 heures plus tard, de 800 mcg de misoprostol buccal ou oral pour l'interruption précoce de la grossesse. Des volontaires saines (N=421) avec une grossesse intra-utérine jusqu'à 63 jours DPM, déterminée par un examen clinique ou une échographie, ont été recrutées. L'efficacité de la procédure a été établie par une échographie et les effets indésirables ont été évalués lors de la visite de suivi, 7 à 14 jours après la prise de la mifépristone.

Étude 3 (Pena et al. 2014)

Cette étude ouverte non-comparative a été conduite dans 3 centres à Mexico. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la mifépristone (200 mg oral) suivie 24 à 48 heures plus tard par le misoprostol (800 mcg buccal) pour l'interruption de grossesse précoce. L'âge gestationnel a été déterminé par un examen physique, l'historique du cycle menstruel et une échographie. Un total de 1000 volontaires saines avec une grossesse jusqu'à 63 jours DPM ont été recrutées. Les interruptions de grossesse ont été confirmées par échographie et un examen clinique 8 jours après le recrutement.

Résultats de l'étude

Les résultats de ces trois essais cliniques pivot de phase 3 sont résumés dans les Tableaux 8 à 12.

L'efficacité clinique de ces 3 essais pivot est définie comme un avortement complet sans intervention chirurgicale. Dans les 3 études, les femmes se présentant à la visite de suivi avec une grossesse viable se voyaient offrir une interruption chirurgicale de grossesse. Des échographies ont été effectuées chez 96,7% des femmes. Les femmes se présentant avec un sac gestationnel persistant pouvaient choisir une interruption chirurgicale ou attendre une deuxième visite de suivi, au Jour 15 à 36 post-mifépristone, pour une résolution spontanée de la grossesse. Dans les études 2 et 3, les femmes avec un sac gestationnel persistant à la première visite de suivi pouvaient aussi choisir de prendre une deuxième dose de 800 mcg de misoprostol buccal. Parmi les 12 femmes qui ont pris une seconde dose de misoprostol, 9 ont eu un avortement complet sans recours à la chirurgie à la deuxième visite de suivi et 3 femmes ont eu une intervention chirurgicale.

Table 8: Résultats des interruptions médicales de grossesse

	Étude		
	1 (N = 215)*	**2 (N = 421)**	**3 (N = 971)***
Interruption de grossesse sans procédure chirurgicale	**94,9%**	**96,2%**	**97,3%**
≤49 jours de gestation	95,1%	97,2%	98,0%
50-56 jours de gestation	94,3%	95,7%	96,8%
56-63 jours de gestation		94,8%	95,9%
Interruption chirurgicale de la grossesse	5,1%	3,8%	2,7%
Indication pour la chirurgie :			
Avortement incomplet	4,2%	-	-
Sac gestationnel persistant	-	1,0%	0,2%
Grossesse viable	0,9%	1,0%	0,6%
Saignements abondants prolongés	-	1,9%**	1,6%
Douleurs abdominales	-	-	0,2%

Patientes perdues de vue	8	47	29

* Des patientes ont été recrutées par erreur : 1 patiente dans l'étude 1 (56-63 jours d'âge gestationnel) et 2 patientes dans l'étude 3 (≥ 64 jours d'âge gestationnel) [données non-présentées].
** Médicalement nécessaire (saignements excessifs)

Les résultats de ces trois essais cliniques indiquent que la posologie recommandée de 200 mg de mifépristone oral suivis de 800 mcg de misoprostol buccal est efficace pour l'interruption d'une grossesse avec un âge gestationnel de 63 jours ou moins. La stratification de l'efficacité par l'âge et l'origine ethnique ne révèle aucune différence cliniquement significative dans le résultat de l'interruption de grossesse. Dans les études 2 et 3, les patientes ayant une gravidité de 4 ou plus tendent à avoir un plus haut taux d'échec dans le groupe de 50-63 jours de gestation (taux d'échec de 3,1-3,4% vs. 6,3% chez les femmes ayant une gravidité de 1-3 (N=465) ou 4 et plus (N=142)), mais pas chez les femmes de 49 jours de gestation ou moins (taux d'échec de 1,9-2,5% vs. 2,3% chez les femmes ayant une gravidité de 1 à 3 (N=592) ou 4 et plus (N=172).

Tableau 9: Temps de saignement total depuis le traitement et selon le type de saignement, en jours : moyenne ± ET, médiane (étendue)

	Étude		
	1 (N = 212)	**2 (N = 414)**	**3 (N = 969)**
Temps de saignement total	NA	11,4 ± 4,0, 12 (0-37)	ND
Type de saignements			
Saignements abondants	2,3±2,1, 2 (0-15)	2,2 ± 2,2, 2 (0-15)	ND
Saignements normaux	5,2±3,0, 5 (0-14)	4,5 ± 3,0, 4 (0-15)	ND
Saignements vaginaux légers entre les menstruations (« spotting »)	3,8±2,6, 4 (0-12)	4,8 ± 3,4, 4 (0-14)	ND

ND= non-disponible

Une patiente de l'étude 1 et une patiente de l'étude 3 ont eu besoin d'une transfusion sanguine en raison des saignements excessifs.

Résultats de l'étude dans la population pédiatrique (≥13 à <18 ans)

Sur les 1000 femmes recrutées pour l'Étude 3, 67 étaient âgées de moins de 18 ans. Le nombre de participantes, stratifiées par âge, est présenté dans le tableau ci-dessous:

Tableau 10: Nombre de participantes de < de 18 ans, par âge

Age <18	**n**
13	1
14	6
15	16
16	20
17	24
Total	67

Dans cette population, toutes les femmes (100%) ont eu une interruption de grossesse sans recours à une intervention chirurgicale. Les femmes de moins de 18 ans ont tendance à évaluer l'intensité de la douleur comme étant plus forte et à déclarer plus fréquemment « ressentir plus de douleur que prévu », que les femmes de plus de 18 ans.

Table 11 : Efficacité de l'interruption médicale de grossesses, selon l'âge (N=971)

Âge	Efficacité % (n)
<18 ans	100% (67)
≥18 ans	97,1%% (878)

Table 12: Douleur et saignements rapportés, selon l'âge (N=969)

	< 18 ans	≥ 18 ans
Douleur rapportée	(n=67)	(n=887)
Score de la douleur moyen (ET) (échelle 1-7)	5,60 (1,3)	5,06 (1,7)
Perception de la douleur, %(n)*	(n=67)	(n=896)
Moins que prévu	12,1 (8)	27,6 (247)
Comme prévu	19,7 (13)	27,7 (248)
Plus que prévu	68,2 (45)	44,8 (401)
Perception des saignements, %(n)*	(n=67)	(n=894)
Moins que prévu	14,9 (10)	32 (286)
Comme prévu	50,7 (34)	41,3 (369)
Plus que prévu	34,3 (23)	26,7 (239)

ET= écart-type, *excluant les réponses ''Je ne sais pas''

Études d'observation

Étude du programme de prescripteurs autorisés

Cette étude observationnelle et rétrospective s'est déroulée dans 15 cliniques australiennes. Elle rapporte les résultats de 5730 patientes ayant eu une interruption médicale de grossesse de moins de 63 jours depuis la dernière période menstruelle avec 200 mg de mifépristone suivis 24-48 heures plus tard par 800 mcg de misoprostol par voie buccale. Cent vingt et une (121) patientes de moins de 18 ans ont été recrutées et l'intervention chirurgicale pour rétention de produits de conception a été nécessaire pour une femme (0,8%). Aucun autre effet indésirable grave n'a été signalé dans ce groupe de patientes pédiatriques.

Étude de phase IV australienne

Cette étude observationnelle menée dans les cliniques de santé en Australie a rapporté les résultats pour 10 882 patientes ayant eu une interruption de grossesse de 63 jours ou moins depuis la dernière période menstruelle, suite à l'administration de 200 mg de mifépristone suivis 24 à 48 heures plus tard de 800 mcg de misoprostol par voie buccale. Cent trente-huit (138) femmes de moins de 18 ans ont été

recrutées dans l'étude et 2,8% ont signalé un échec du traitement et ont eu recours à une interruption chirurgicale de grossesse. Deux patientes ont signalé avortement incomplet et une patiente a signalé une grossesse qui s'est poursuivie. Les trois ont nécessité une interruption chirurgicale grossesse. Aucune hémorragie sévère ou infection n'a été signalée chez les patientes pédiatriques.

Tableau 13 : Nombre de participantes de moins de 18 ans dans l'étude de phase IV australienne, selon l'âge

Âge <18	n
13	0
14	2
15	16
16	32
17	86

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale:

<u>Études à dose unique</u>

Mifépristone

Une dose unique de 1000 mg/kg de mifépristone a été administrée par voie orale (p.o) et intrapéritonéale (i.p.) à des souris, rats et chiens, entraînant des toxicités sévères (dos voûté, problèmes locomoteurs et distension abdominale) et la mort d'un animal. La dose de médicament utilisée dans ces études était d'environ 300 fois plus grande (sur une base de mg/kg) que celle qui serait administrée à des patients.

Misoprostol

Des études ont été effectuées chez les souris, les rats et les chiens. Les valeurs de DL50 par voie orale chez les souris et les rats étaient de 27-138 et 81-100 mg/kg, respectivement, et des valeurs correspondantes par voie intra-péritonéale de 70-160 et 40-62 mg/kg. Aucune mort n'a été signalée chez les chiens jusqu'à des doses de 10 mg/kg, le maximum administré. Les signes cliniques les plus importants étaient de la diarrhée et une réduction de l'activité motrice chez les rongeurs; et chez les chiens, des vomissements, des tremblements, une mydriase et de la diarrhée. La plupart des décès sont survenus dans les 24 heures suivant l'administration et les animaux survivants semblaient normaux dans les 3-4 jours suivants. Les doses de médicament utilisées dans ces études étaient > 750 fois plus élevées (sur une base de mg/kg) que celles qui seraient administrées à des patients.

Études à long terme

Mifépristone

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées chez le rat et le singe pendant 30 jours et 6 mois. Des doses allant de 5 à 200 mg/kg/jours ont été administrées par voie orale.

Les singes recevant 100 mg/kg/jour ont montré une toxicité sévère : 3 ont dû être sacrifiés à l'état moribond et les effets toxicologiques primaires ont été des vomissements, de la diarrhée, une perte d'appétit et une perte de poids. Les animaux recevant des doses moyennes et élevées avaient une consommation alimentaire réduite et une perte de poids. Les niveaux sériques d'ACTH étaient augmentés, les taux de cholestérol réduits, les triglycérides avaient une augmentation transitoire et le cortisol était augmenté. Les niveaux d'œstrogène et de progestérone étaient plus faibles et les niveaux de LH étaient plus élevés chez les femelles. L'excrétion urinaire de potassium et de chlore était réduite à tous les niveaux de doses administrées et à de hautes doses seulement pour le sodium. Dans les deux sexes, le poids des reins et des glandes surrénales a augmenté à toutes les doses, le poids du foie a augmenté aux doses moyennes et élevées et le poids du pancréas a diminué aux hautes doses. L'histopathologie a démontré (i) une quantité accrue, non-reliée à la dose et une augmentation de la présence de lipofuscine dans le foie, (ii) une augmentation non-reliée à la dose de cicatrices corticales, de kystes corticaux et de foyers sous-capsulaires de fibrose dans les reins, (iii) une éosinophilie accrue de la zone fasciculée des glandes surrénales pour les doses élevées chez les mâles et les femelles et chez un mâle ayant reçu une dose moyenne; les femelles ayant reçu une forte dose avaient une augmentation de la largeur de la zone réticulée, et (iv) une augmentation de la présence de pigments bruns à l'intérieur de l'épithélium folliculaire de la glande thyroïde chez les animaux ayant reçu des doses élevées.

En ce qui concerne les changements des organes reproducteurs chez les singes femelles, les observations suivantes ont été faites: (i) follicules ovariens dilatés et absence de corps jaune, (ii) amincissement de l'endomètre utérin; foyers d'hyperplasie de la muqueuse, métaplasie squameuse et infiltration par des cellules inflammatoires, (iii) métaplasie squameuse et infiltration par des cellules inflammatoires dans le col de l'utérus non reliées à la dose, (iv) vagin modérément kératinisé, (v) dilatation de la lumière des trompes de Fallope, et (vi) légère augmentation du degré de développement des glandes mammaires.

Les rats ayant reçu des doses moyennes et élevées avaient un gain de poids réduit. Les mesures hématologiques ont montré des paramètres érythrocytaires et un temps de coagulation réduits. La glycémie était réduite de façon dépendante de la dose et les protéines sériques et le cholestérol étaient augmentés. Dans les urines, il a été trouvé une augmentation des protéines et du volume urinaire, vraisemblablement due à un apport d'eau accru. L'histopathologie a montré (i) une augmentation reliée à la dose de l'élargissement centrolobulaire du foie, (ii) une augmentation reliée à la dose de l'hémosidérose dans les glandes surrénales, (iii) une augmentation reliée à la dose des foyers de tubules rénaux basophiles dilatés contenant des colloïdes, une hyalinisation/sclérose glomérulaire, et une fibrose interstitielle, (iv) une augmentation du poids de la glande thyroïde, une augmentation de la hauteur de l'épithélium folliculaire de la glande thyroïde; un adénome folliculaire de la glande thyroïde a été observé chez une femelle ayant reçu des doses élevées.

En ce qui concerne les changements des organes reproducteurs chez les rates, les observations suivantes ont été faites: (i) inhibition du cycle oestral et réduction du corps jaune, (ii) augmentation reliée à la dose de kystes ovariens, (iii) réduction du stroma de l'endomètre dans tous les groupes et dilatation reliée à la dose des glandes endométriales, (iv) épithélium squameux et strié du col de

l'utérus/vagin, et (v) augmentation reliée à la dose de la distension des acinus et des canaux mammaires.

La C_{max} suite à l'administration d'une dose unique de mifépristone chez les rats et les singes a été comparée à la Cmax chez les femmes ayant reçu 200 mg de mifépristone. Les rats et les singes se sont avérés avoir un métabolisme de la mifépristone différent des humains, ce qui rend difficile la comparaison des doses utilisées dans les études animales avec celles proposées pour l'utilisation humaine.

Tableau 14: C_{max} comparative de la mifépristone à dose unique

	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/ml)	C_{max}:Dose
Rat	200	3,000	15
Singe	90	160	1,7
Humain	4	2,686	671,5

Misoprostol

Des études de doses répétées ont été menées chez les rats et les chiens pendant 5, 13 et 52 semaines, et elles ont couvert une gamme de doses de 30-9000 mcg/kg/jour par voie orale.

Chez le rat, les principaux signes cliniques étaient la diarrhée, la salivation, la dilatation et pertes vaginales, une perte de poids et une augmentation de la prise de nourriture. Les principaux changements biochimiques étaient une diminution des protéines sériques totales et une augmentation du fer sérique; avec des changements d'autres paramètres restant dans les limites de la normale et considérés comme accessoires. La diminution des niveaux de protéines peut être la conséquence d'une mauvaise absorption alimentaire secondaire à la diarrhée. Les poids des estomacs et les rapports du poids de l'estomac au poids corporel étaient augmentés et une hyperkératose de la partie aglandulaire de l'estomac et une hyperplasie de l'épithélium de la muqueuse de la partie glandulaire ont été confirmées par microscopie électronique. Il se peut que le misoprostol ait augmenté la survie et diminué la perte cellulaire. Les changements étaient réversibles suite à l'arrêt du traitement.

Les données d'exposition pharmacocinétique pour le misoprostol sont limitées, ce qui rend difficile la comparaison des doses utilisées dans les études animales à celles proposées pour l'utilisation humaine.

Génotoxicité:

Mifépristone

La mifépristone a été testée pour sa génotoxicité à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*. Elle n'a montrée aucune preuve de génotoxicité.

Misoprostol

Le potentiel génotoxique du misoprostol a été testé dans un test d'Ames sur cinq souches de *Salmonella typhimurium*, un test de lymphome de souris TK+/-, une conversion de gène mitotique chez *Saccharomyces cerevisiae*, un test d'échange de chromatides sœurs dans des cellules CHO, un test de transformation de cellule C3H/10T 1/2et un test *in vivo* du micronoyau de souris. Le misoprostol n'a montré aucun signe de génotoxicité.

Cancérogénicité:

Mifépristone

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez l'animal.

Misoprostol

Le potentiel de cancérogénicité du misoprostol a été évalué chez la souris et le rat. L'étude chez la souris a duré 21 mois et a utilisé des doses de 0, 160, 1600 et 16000 mcg/kg/jour par gavage oral. Dans l'étude chez le rat, des doses de 0, 24, 240 et 2400 mcg/kg/jour ont été administrées pendant 24 mois par gavage oral. Il n'y avait aucune indication d'un effet cancérogène dans l'une ou l'autre des espèces.

Toxicologie reproductive et développementale:

Mifépristone

L'administration orale de la mifépristone a perturbé le cycle œstral aux deux doses étudiées: 0,3 et 1 mg/kg/jour pendant les 10 jours du traitement, avec un rétablissement graduel du cycle au cours des 2-3 semaines suivant l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu d'effet résiduel sur la reproduction, la fertilité ou sur le bon développement de la progéniture.

Lorsqu'elle était administrée à une dose de 2,5 mg/kg/jour pendant 24 jours, en commençant 8 jours avant l'accouplement, et en évaluant l'état de la gestation le dernier jour du traitement, la mifépristone n'a pas affecté le taux de grossesses par rapport au groupe témoin étudié en parallèle. Cependant, le nombre moyen de sites d'implantation normaux par rapport au nombre de femelles gestantes était significativement réduit.

La mifépristone est embryotoxique et son administration à des souris, rattes et lapines gravides, à des doses plus faibles que celles proposées pour l'administration humaine (sur une base de mg/kg), a entraîné des pertes de fœtus.

Des anomalies fœtales ont été rapportées chez les lapines suite à l'exposition des mères à la mifépristone pendant la grossesse : échec de la fermeture du crâne et destruction hémorragique de la partie supérieure de la tête ou du cerveau, absence de colonne vertébrale, absence de fermeture des paupières, exencéphalie, communication interventriculaire chez le cœur, la fente palatine, l'eczéma généralisé et la célosomie. Chez les singes, les embryons exposés à la mifépristone ont montré un potentiel de développement compromis. Ces anomalies peuvent être une conséquence du sevrage de la progestérone, car la progestérone est nécessaire pour maintenir l'accommodation utérine pendant la grossesse, plutôt qu'un effet tératogène direct.

Dans une étude d'exposition néonatale chez le rat, l'administration d'une dose sous-cutanée de mifépristone jusqu'à 100 mg/kg le premier jour après la naissance a entraîné des retards dans le développement du réflexe de redressement et les réponses aux tests du rotarod et du labyrinthe aquatique chez les ratons. On a observé que le début de la puberté était légèrement prématuré chez les rats femelles exposés néonatalement à la mifépristone. Cependant, la fonction de reproduction chez les mâles ou les femelles était normale.

Dans une autre étude, les rats nouveau-nés ont reçu 1 mg de mifépristone tous les deux jours à partir du jour 1 au jour 15 ou du jour 4 au jour 18 de leur vie. Les rates ont développé des anomalies des oviductes et de la capsule ovarienne et durant l'âge adulte, des ovaires polyfolliculaires et anovulatoires se sont développés. Les mâles ont montré un retard de croissance des testicules et de la puberté. Les comportements sexuels à l'âge adulte étaient déficients puisque l'éjaculation se produisait rarement; toutefois, lorsqu'elle se produisait, la fertilité était inaltérée. Le développement des glandes surrénales a également été touché, mais il a été récupéré après l'arrêt du traitement, tandis que les effets sur la reproduction persistaient à l'âge adulte.

Misoprostol

L'effet du misoprostol sur les cycles des femelles, l'accouplement et la fertilité n'a pas été étudié.

Dans deux études de fertilité, du misoprostol a été administré par gavage oral à des rates pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'à l'accouchement, et de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation. Le nombre d'implantations a diminué à des doses de 1600 et 10 000 µg/kg/jour et une augmentation de la résorption s'est produite à des doses de 1000 et 10 000 µg/kg/jour. En conséquence, il y a eu une diminution du nombre de fœtus ou de nouveau-nés vivants à des doses 10 000 µg/kg/jour. Le développement et la survie des fœtus et des nouveau-nés n'ont pas été affectés.

Dans deux études tératologiques, les rates gestantes ont reçu du misoprostol par gavage oral aux jours 6 à 15 ou 7 à 17 de gestation, jusqu'à 10 000 µg/kg/jour; il n'y a eu aucune preuve d'embryotoxicité, fœtotoxicité ou tératogénicité. Deux études chez le lapin ont utilisé des doses par gavage oral allant jusqu'à 1000 µg/kg/jour, des jours 6 à 18 de gestation et il n'y avait également aucune preuve de fœtotoxicité ou tératogénicité, mais il y a eu une augmentation du nombre de résorption à des doses de 1000 µg/kg/jour dans une étude.

Cependant, une étude plus récente, chez des souris traitées avec une dose unique de 20 ou 30 mg/kg de misoprostol au jour 10 de gestation, a démontré une augmentation de la résorption à une dose de 30 mg/kg et une augmentation de la fréquence des fentes palatines ainsi que d'autres anomalies squelettiques chez les fœtus survivants. Le lien entre l'exposition au misoprostol pendant la grossesse et les malformations congénitales pourrait être attribué aux perturbations de l'apport de sang au fœtus.

Une analyse rétrospective des données humaines a également montré qu'il y avait un lien entre l'exposition au misoprostol pendant la grossesse et les malformations congénitales.

Toxicologie spéciale:

Phototoxicité

Mifépristone

Aucune preuve de phototoxicité n'a été obtenue avec la mifépristone testée à des concentrations de 8 mcg/mL dans des fibroblastes Balb/c 3T3, la limite de solubilité dans les conditions de l'essai.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMIFEGYMISO®
Comprimé de mifépristone / comprimés de misoprostol

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Mifegymiso**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Mifegymiso**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

Rendez-vous de suivi:

Vous devez avoir un rendez-vous de suivi avec un professionnel de la santé, 7 à 14 jours après l'étape 1 (prise du comprimé de mifépristone de la boîte verte). Le professionnel de la santé vérifiera si votre grossesse est complètement terminée. Si la grossesse se poursuit, il y a une possibilité de malformations congénitales. Votre professionnel de la santé discutera avec vous de vos options.

Risque d'infection et de septicémie:

Si vous avez des douleurs ou un inconfort abdominal, ou si vous vous ''sentez mal'', ce qui inclut des faiblesses, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée avec ou sans fièvre, plus de 24 heures après la prise du misoprostol, vous devez entrer en contact avec votre professionnel de la santé sans tarder. Très rarement, ces symptômes peuvent être liés à une complication mortelle.

Risque de réactions cutanées:

La prise de Mifegymiso peut entraîner des réactions cutanées graves telles qu'une nécrolyse épidermique toxique et une pustulose exanthématique aiguë généralisée. Arrêtez d'utiliser Mifegymiso et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes. Voir **Effets secondaires graves et mesure à prendre** pour plus d'informations sur les symptômes. Si vous avez une réaction cutanée grave, vous ne devez plus utiliser Mifegymiso à l'avenir.

Saignement abondants et prolongés:

Contactez immédiatement un professionnel de la santé si vous saignez assez pour imbiber deux grandes serviettes hygiéniques épaisses par heure, pendant deux heures de suite. Les saignements peuvent être tellement abondants qu'ils nécessiteront une intervention chirurgicale. Certaines patientes peuvent également avoir besoin d'une transfusion sanguine.

Risque de malformations congénitales:

Une fois que vous commencez Mifegymiso, vous devez aller au bout des deux étapes. La mifépristone et le misoprostol peuvent provoquer des malformations congénitales si votre grossesse se poursuit.

Si vous ne voulez PAS devenir enceinte après l'interruption de votre grossesse :

Vous devez commencer à utiliser un moyen de contraception immédiatement.

Vous pouvez devenir enceinte tout de suite après votre avortement :

Si vous voulez avoir un bébé, parlez-en à votre professionnel de la santé. Pour réduire le risque de malformations congénitales, évitez de tomber enceinte à nouveau avant vos prochaines règles. Cela protégera le bébé de toute exposition au Mifegymiso. Utilisez le contrôle des naissances pendant cette période d'attente d'un mois.

À quoi sert Mifegymiso :

- Mifegymiso est utilisé pour interrompre votre grossesse. C'est ce qu'on appelle un avortement médical. Mifegymiso n'est utilisé que si vos dernières règles ont commencé il y a 63 jours ou moins.

Comment fonctionne Mifegymiso :

Ne PAS utiliser Mifegymiso comme un moyen de contraception.

Mifegymiso est prescrit par des professionnels de la santé. Ils doivent avoir des connaissances sur l'avortement. Avant de prendre Mifegymiso, votre professionnel de la santé doit déterminer l'âge de votre grossesse.

Avant de prendre Mifegymiso :

- Vous serez conseillée. Votre professionnel de la santé vous parlera :
    - du risque d'avoir des saignements
    - du risque d'avoir une infection
    - du risque d'avoir un avortement incomplet
    - comment accéder à un centre de soin ou le/la joindre par téléphone
- Vous devez donner votre consentement éclairé pour prendre Mifegymiso
- Vous pourriez avoir une échographie
- On vous donnera une copie imprimée :
    - des Renseignements pour les patientes sur le médicament
    - de la Carte d'Information de la Patiente qui a été complétée par un professionnel de la santé.

Carte d'Information de la Patiente

Gardez cette carte avec vous en tout temps pendant que vous prenez Mifegymiso jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise que votre avortement est terminé.

Lorsque complétée, la Carte d'Information de la Patiente contient les informations suivantes :

- Quand vous devez prendre les médicaments pour les Étapes 1 et 2;
- La date et l'heure de votre rendez-vous de suivi;
- Coordonnées au cas où vous auriez besoin d'appeler votre professionnel de la santé ou votre clinique;
- Où aller si vous avez une urgence dans les 14 jours après avoir pris Mifegymiso. Montrez cette carte à un professionnel de la santé de l'urgence.

Pour terminer votre grossesse, vous devez prendre les deux médicaments.

Étape 1 (Boite verte)

La mifépristone est prise en premier pour bloquer une hormone qui est nécessaire à la poursuite de votre grossesse.

Étape 2 (Boite orange)

Le misoprostol est le deuxième médicament. Il est pris 24 à 48 heures plus tard. Il provoque des contractions de l'utérus et dilate l'ouverture du col de l'utérus.

Les saignements vaginaux commencent généralement quelques heures après avoir pris les comprimés de misoprostol.

Des crampes abdominales et des saignements vaginaux sont habituels avec ce traitement. Normalement, ils indiquent que le traitement fonctionne. Les saignements durent en moyenne 11 jours. Ces saignements sont en général plus abondants que des règles habituelles et durent 2 à 3 jours.

Vous pouvez voir des caillots sanguins et des tissus. Cela fait partie du processus normal de la fin de votre grossesse.

Les ingrédients de Mifegymiso sont :

Ingrédients médicinaux :

Boite verte: Mifépristone
Boite orange: Misoprostol

Ingrédients non médicinaux :

Mifépristone (boîte verte) : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone K30

Misoprostol (boîte orange) : huile de ricin hydrogénée, hypromellose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique

Mifegymiso se présente sous les formes posologiques suivantes :

Boite verte : 1 comprimé de mifépristone, 200 mg pour usage oral

Boite orange : 4 comprimés de misoprostol, 200 mcg chaque (800 mcg au total) pour usage buccal.

Ne prenez pas Mifegymiso si :

- Vous êtes enceinte et désirez mener votre grossesse à terme;
- Vous n'avez PAS accès à des soins médicaux d'urgence. Vous devez être en mesure d'obtenir de l'aide médicale pendant les 14 jours suivant la prise du comprimé de mifépristone;
- Vous avez ou soupçonnez avoir une grossesse extra-utérine (c'est lorsque l'œuf est implanté en dehors de l'utérus);
- Vous avez un dispositif intra-utérin (DIU) dans votre utérus;
- La durée de votre grossesse est incertaine;
- Vous avez des allergies à la mifépristone ou au misoprostol ou à l'un des ingrédients mentionnés dans ce document;
- Vous avez une maladie chronique des glandes surrénales;
- Vous prenez des corticostéroïdes sur une base régulière;

- Vous avez tendance à saigner facilement;
- Vous prenez un médicament pour éclaircir le sang (un anticoagulant comme le coumadin);
- Vous avez une porphyrie congénitale. Il s'agit d'une maladie qui provoque des symptômes sur la peau à cause d'une hypersensibilité à la lumière du soleil;
- Vous souffrez d'asthme non contrôlé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Mifegymiso, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment, si vous :

- Avez des problèmes de reins;
- Avez des problèmes de foie;
- Êtes trop mince;
- Avez des problèmes avec vos glandes surrénales;
- Avez une maladie cardiovasculaire;
- Avez de l'anémie (problème de globules rouges);
- Avez de l'asthme;
- Avez eu des convulsions;
- Prenez des médicaments (corticostéroïdes) pour le traitement de l'asthme;
- Êtes diabétique;
- Êtes une grande fumeuse et avez plus de 35 ans.

Autres mises en garde à connaître :

Si votre groupe sanguin est négatif (A-, B-, AB-, O-), votre professionnel de la santé vous donnera un médicament supplémentaire avant de vous donner Mifegymiso.

Mifegymiso ne fonctionne pas dans 3 à 5 cas sur 100. Plus la grossesse avance, plus le risque augmente. Si c'est le cas pour vous, vous aurez besoin d'un avortement chirurgical.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à Mifegymiso. Des étourdissements, de la fatigue, des maux de têtes et des évanouissements peuvent survenir. Ces effets indésirables ralentissent après le Jour 3. Ils disparaissent généralement au Jour 14. Prévoyez de vous reposer pendant 3 heures après la prise des comprimés de misoprostol (Étape 2, Boite orange).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Mifegymiso :

- Médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques, tels que le kétoconazole et l'itraconazole;
- Un antibactérien nommé érythromycine;
- Un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose nommé rifampicine;
- Certains anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine;

- Corticostéroïdes;
- Suppléments à bases de plantes contenant du millepertuis;
- Jus de pamplemousse;
- Certains médicaments utilisés pour les anesthésies générales.

Comment prendre Mifegymiso :

- Mifegymiso vous sera administré par un professionnel de santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle:

Prenez Mifegymiso selon les directives de votre professionnel de la santé.

Étape 1:
(Boite verte)
Prendre le comprimé de mifépristone

- Avaler le comprimé avec un verre d'eau

24 à 48 heures après avoir pris le comprimé de mifépristone, vous devez passer à l'Étape 2.

Étape 2:
(Boite orange)
- Placer les 4 comprimés de misoprostol (en une seule fois) dans votre bouche;
- Garder les 4 comprimés entre vos joues et vos gencives pendant 30 minutes;
- Ensuite, avaler les fragments restants avec de l'eau.

Prévoyez de vous reposer pendant 3 heures après avoir pris les comprimés de misoprostol.

Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Mifegymiso, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Prenez chaque étape de **Mifegymiso** à la date et à l'heure écrites sur la Carte d'Information de la Patiente.

Étape 1 (boite verte) Comprimé de mifépristone
Contacter immédiatement votre professionnel de la santé si vous retardez ou si vous n'avez PAS pris le comprimé de mifépristone. Votre professionnel de la santé vous dira s'il est toujours sécuritaire pour vous de prendre **Mifegymiso**.

Étape 2 (boite orange) Comprimés de misoprostol
Contacter immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez oublié de prendre vos comprimés de misoprostol et que cela fait plus de 48 heures que vous avez pris le comprimé de mifépristone (Étape 1).

Si la date et l'heure sur votre carte sont dépassées mais que cela fait moins de 48 heures que vous avez pris l'étape 1, prenez immédiatement les comprimés de misoprostol (étape 2).

Si vous avez des questions sur le moment où vous devez prendre les médicaments, contacter votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de Mifegymiso :

En prenant Mifegymiso, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Sensibilité des seins;
- Bouffées de chaleur, frissons;
- Diarrhée;
- Étourdissements, maux de tête, évanouissements, syncope;
- Fatigue;
- Nausées;
- Vomissements.

Les patientes de moins de 18 ans ont plus souvent des vomissements et de la douleur.

Ces effets indésirables diminuent à partir du 3ème jour et disparaissent habituellement après le 14ème jour. Votre professionnel de la santé vous dira comment traiter les douleurs ou les autres effets indésirables.

Mifegymiso peut perturber certains examens sanguins de laboratoire. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces examens et en interprètera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Saignements abondants et prolongés Hémorragie sévère : vous saignez assez pour imbiber deux grandes serviettes hygiéniques par heure, pendant deux heures de suite.			**√** **√**
Fièvre			**√**
Endométrite (infection de la muqueuse de l'utérus) : Douleur dans le bas-ventre. Fièvre et pertes vaginales et saignements anormaux.			**√**
COURANT			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Choc hémorragique (choc dû à la perte de sang) : Étourdissements et confusion. Respiration et rythme cardiaque rapides. Faiblesses, faible pression artérielle, moins d'urine qu'à la normale. Peau froide et moite, soif et sécheresse de la bouche.			**√**
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissements, vertiges.	**√**		
Infection : 24 heures ou plus après l'Étape 2, la fièvre, les frissons, la douleur abdominale, les crampes ou de la sensibilité qui persistent pour 4 heures avec ou sans nausées, vomissements, diarrhée, faiblesse, rythme cardiaque rapide ou sensation de malaise.			**√**
Éruption cutanées : Rougeurs sur votre peau.			**√**
Pustulose exanthématique aiguë généralisée: plaques rougeâtres circulaires en forme de cibles sur le tronc, souvent avec des cloques centrales, peau qui pèle, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux ; parfois avec de la fièvre et des symptômes pseudo-grippaux.			**√**
RARE			
Accidents cardiovasculaires : douleur à la poitrine, difficulté à respirer, étourdissement ou sensation de tête légère, confusion, rythme cardiaque irrégulier ou pression artérielle très basse. Cela peut entraîner une crise cardiaque ou un arrêt cardiaque.			**√**
Choc anaphylactique ou œdème angioneurotique (réaction			**√**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
allergique grave) : démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire. Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Difficulté à avaler ou à respirer.			
Syndrome de choc toxique (infection engageant le pronostic vital) : Fièvre, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs musculaires. Faible pression artérielle, maux de tête, confusion et convulsions. Éruption cutanée ou taches rouges qui ressemblent à un coup de soleil. Rougeurs des yeux, de la bouche et de la gorge.			**√**
Asthme ou bronchospasme : Difficulté à respirer et toux. Sifflements lorsque vous respirez. Serrement de la poitrine et mucosités dans vos poumons.			**√**
Réactions cutanées sévères: **Urticaire :** Peau avec des taches rouges qui brûlent, piquent ou causent des démangeaisons. **Nécrose épidermique toxique :** Sévère desquamation de la peau, surtout dans la bouche et les yeux. **Érythème noueux** (enflure des cellules de graisse sous la peau) : Bosses rouges et sensibles généralement sur les deux tibias.			**√** **√** **√**

En cas de symptômes ou de malaises non mentionnés dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax ; ou alors
- Appel sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Ne pas utiliser après l'une ou l'autre des dates d'expiration imprimées sur les boites, ou si les boites sont endommagées.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Entreposage de Mifegymiso
Conserver l'ensemble de l'emballage entre 15 et 25°C dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.

Entreposage du comprimé de mifépristone 200 mg
Une fois séparée, la mifépristone doit être conservée dans la boîte verte entre 15 et 30°C, afin de la protéger de la lumière.

Entreposage du comprimé de misoprostol 200 mcg
Une fois séparé, le misoprostol doit être conservé dans la boîte orange entre 15 et 25°C.

Pour en savoir davantage au sujet de Mifegymiso :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consulter la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant https://www.nordicpharma.ca/fr/, ou peut être obtenu en appelant le 1-877-230-4227.

Le présent dépliant a été rédigé par Nordic Group B.V.

Dernière révision : 20 octobre 2026

NORDIC GROUP

Pr Mifegymiso®

Carte d'Information de la Patiente

À compléter par votre professionnel de la santé.
S'il vous plaît, gardez-la avec vous.

Date et heure du traitement:

Étape 1 (boîte verte): .....

Étape 2 (boîte orange): .....

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire grave, demandez immédiatement une aide médicale.
En cas d'urgence, allez à:

.....

.....

.....

[Indiquez les coordonnées d'urgence ci-dessus]
Présentez cette carte à un professionnel de la santé d'urgence.

RNC2446 LEON CODE

Pr Mifegymiso®

Carte d'Information de la Patiente

À compléter par votre professionnel de la santé.
S'il vous plaît, gardez-la avec vous.

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire qui devient suffisamment gênant pour interférer avec vos activtés quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Numéro de téléphone et adresse de votre professionnel de la santé, clinique ou centre de soins:

.....

.....

.....

Vous devez avoir un rendez-vous de suivi 7 à 14 jours après la prise de Mifegymiso.

Date du rendez-vous de suivi (JJ/MM/AAAA) et heure:

.....

.....

.....

Importateur et distributeur au Canada:
Nordic Pharma Canada Inc.
Toronto, ON, M4T 1L9 - Canada
1 877-230-4227 - www.nordicpharma.ca