

Mises en garde et précautions

Mifegyne®

Composition

Principes actifs

Mifepristone.

Excipients

Silica colloidalis anhydrica; Maydis amylum; Povidonum K29-32; Magnesii stearas; Cellulosum microcristallinum.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 comprimé contient 200 mg ou 600 mg de mifépristone.

Indications/Possibilités d'emploi

L'utilisation de Mifegyne® est indiquée dans les cas suivants:

- Interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine en association séquentielle à un analogue des prostaglandines pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée;
- Relâchement et dilatation du col utérin avant une interruption chirurgicale de grossesse intra-utérine au cours du premier trimestre;
- Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse intra-utérine après le premier trimestre;
- Induction du travail pour l'expulsion d'un fœtus mort in utero chez des patientes pour lesquelles il existe une contre-indication aux prostaglandines ou à l'oxytocine.

Pour l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de Mifegyne® et des analogues de prostaglandines doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur, en particulier aux articles 119 et 120 du code pénal.

L'interruption médicamenteuse de grossesse ne peut être effectuée qu'en clinique ou dans un centre médical dans lesquels sont également pratiquées les interruptions chirurgicales de grossesse et qui disposent des moyens nécessaires en médecine d'urgence. Le traitement doit être administré en présence du médecin.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine en association séquentielle à un analogue des prostaglandines pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée.

Prendre 600 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 600 mg ou 3 comprimés à 200 mg) en dose simple; 36 à 48 heures après, administration orale de l'analogue de la prostaglandine misoprostol 400 µg (cf. « Propriétés/Effets »).

Le médecin doit dans tous les cas effectuer une échographie utérine avant la prescription de Mifegyne®. Mifegyne® ne doit pas être administré en cas de doute sur l'existence ou la durée de la grossesse ou en cas de grossesse extra-utérine.

Administration de l'analogue de prostaglandine

Pendant et dans les trois heures qui suivent l'administration de l'analogue de la prostaglandine, les patientes doivent rester sous surveillance médicale dans la clinique ou dans le centre médical. Ceux-ci doivent disposer des moyens nécessaires en médecine d'urgence.

Remarques particulières

La patiente doit être informée de la méthode et de son déroulement:

- Prise impérative d'un analogue de prostaglandine 36 à 48 heures après celle de la mifépristone;
- Consultation de contrôle impérative dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de Mifegyne® afin de vérifier que l'expulsion a été complète;
- Dans l'éventualité d'un échec de la méthode, il faut avoir recours à une interruption de la grossesse par une autre méthode.

Relâchement et dilatation du col utérin avant une interruption chirurgicale de grossesse intra-utérine au cours du premier trimestre

Prendre 200 mg de mifépristone (1 comprimé) 36 à maximum 48 heures avant l'interruption chirurgicale de grossesse.

Le prescripteur effectuera dans tous les cas une échographie utérine avant la prescription de Mifegyne®. Mifegyne® ne doit pas être administré en cas de doute sur l'existence ou la durée de la grossesse ou en cas de grossesse extra-utérine.

Préparation à l'action des prostaglandines lors de l'interruption de grossesse intra-utérine après le premier trimestre

Prendre 600 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 600 mg ou 3 comprimés à 200 mg) en dose simple, en présence du médecin, suivie, 36 à 48 heures après, d'une prostaglandine dont l'administration peut être répétée aussi souvent que nécessaire.

Induction du travail pour l'expulsion d'un fœtus mort in utero

Prendre 600 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 600 mg ou 3 comprimés à 200 mg) en dose simple par jour, pendant deux jours consécutifs. Si le travail ne survient pas dans les 72 heures suivant la première prise de mifépristone, on procédera au déclenchement selon les techniques habituellement utilisées.

Instructions posologiques particulières

Malnutrition

Il n'existe pas d'études cliniques sur l'efficacité et la sécurité chez des sujets souffrant de malnutrition.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Il n'existe pas d'études cliniques sur l'efficacité et la sécurité chez des personnes atteintes d'insuffisance hépatique.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Il n'existe pas d'études cliniques sur l'efficacité et la sécurité chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale.

Patients âgés

Il n'existe pas d'indication chez les femmes après la ménopause.

Enfants et adolescents

L'utilisation et la sécurité d'emploi de Mifegyne® n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Contre-indications

Les contre-indications suivantes s'appliquent pour toutes les indications:

- insuffisance surrénalienne chronique;
- asthme bronchique sévère et non contrôlé;
- porphyrie congénitale;
- hypersensibilité connue à la mifépristone ou à tout autre composant contenu dans la préparation.

En outre, les contre-indications suivantes s'appliquent à certaines indications:

Interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine en association séquentielle à un analogue des prostaglandines pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée

- Grossesse non confirmée par échographie;
- Grossesse de plus de 49 jours d'aménorrhée;
- Suspicion de grossesse extra-utérine;
- Contre-indications à l'analogue des prostaglandines utilisé.

Relâchement et dilatation du col utérin avant une interruption chirurgicale de grossesse intra-utérine au cours du premier trimestre

- Grossesse non confirmée par échographie;
- Grossesse de plus de 84 jours d'aménorrhée;
- Suspicion de grossesse extra-utérine.

Préparation à l'action des prostaglandines lors de l'interruption de grossesse intra-utérine après le premier trimestre

- Voir les contre-indications de la prostaglandine utilisée.

Induction du travail pour l'expulsion d'un fœtus mort in utero

- Au cas où une association avec une prostaglandine est nécessaire, voir les contre-indications de la prostaglandine utilisée.

Mises en garde et précautions

Mises en garde et précautions pour toutes les indications

Avant toute utilisation de Mifegyne®, il convient de déterminer le groupe sanguin et le facteur Rhésus afin d'éviter une incompatibilité de Rhésus et, d'une façon générale, de prendre les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse.

La patiente devra être informée du risque de survenue de métrorragies – parfois abondantes – après la prise de mifépristone. On indiquera précisément à la patiente qui contacter et où se rendre en cas de problème, notamment en cas de métrorragies très abondantes. Voir aussi « Mises en garde en fonction des indications ».

Des infections sévères, dont certaines avec issue létale, peuvent apparaître dans de très rares cas après un avortement spontané, chirurgical ou médicamenteux ainsi que d'autres interventions gynécologiques. Voir aussi « Mises en garde en fonction des indications ».

La mifépristone se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes. A une dose de 4.5 mg/kg et plus, l'action antiglucocorticoïde chez l'être humain se manifeste par augmentation compensatoire des concentrations en ACTH et cortisol. L'activité biologique des glucocorticoïdes peut être diminuée pendant quelques jours suivant une prise unique de 200 mg de mifépristone. Les conséquences cliniques de ces changements n'ont pas été identifiées; les patientes sujettes aux nausées et vomissements peuvent présenter une intensification de ces symptômes.

En cas de suspicion d'insuffisance corticosurrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée. Une dose de 1 mg de dexaméthasone antagonise une dose de 400 mg de mifépristone.

Par mesure de précaution et en l'absence d'étude clinique, l'utilisation de la mifépristone est déconseillée dans les cas suivants:

- insuffisance rénale;
- insuffisance hépatique;
- malnutrition.

Lorsque l'administration de mifépristone en monothérapie ou en association à des prostaglandines n'a pas entraîné d'interruption de grossesse, il existe un risque de malformations chez le fœtus (voir « Grossesse/allaitement »). Les patientes devront être informées que, compte tenu du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et des risques inconnus encourus par les fœtus, elles devront impérativement se soumettre à une visite de contrôle.

Si, lors de la visite de contrôle, on constate l'échec de la méthode (grossesse évolutive), il est impératif de proposer à la patiente une interruption de la grossesse par une autre méthode, si elle souhaite toujours l'interrompre.

Si la patiente envisage la poursuite de sa grossesse, il ne faut pas oublier que la quantité de données existantes est insuffisante pour justifier la conclusion naturelle d'une grossesse exposée. Dans ce cas, une surveillance échographique étroite s'impose (avec observation particulière des membres).

Au cours des essais cliniques, des grossesses se sont produites entre l'expulsion du fœtus et la réapparition des règles. Pour éviter une nouvelle grossesse et ainsi le risque d'une exposition à la mifépristone, il est recommandé de mettre en œuvre une méthode contraceptive pour le cycle suivant.

Lors de l'utilisation séquentielle de Mifegyne® et de prostaglandines, les précautions d'emploi de la prostaglandine utilisée sont à observer (voir l'information professionnelle de la préparation correspondante).

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

Mises en garde en fonction des indications

Interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine en association séquentielle à un analogue des prostaglandines pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée

Pendant et dans les trois heures qui suivent l'administration de l'analogue de la prostaglandine, les patientes doivent rester sous surveillance médicale dans la clinique ou dans le centre médical. Ceux-ci doivent disposer des moyens nécessaires en médecine d'urgence.

En cas de grossesse malgré la présence d'un DIU, celui-ci sera retiré avant la prise de Mifegyne®.

Métrorragies

La patiente devra être informée de la survenue, dans la quasi totalité des cas, de métrorragies parfois abondantes. Des métrorragies durent en moyenne entre 9 et 16 jours après l'administration de Mifegyne®. Chez un petit nombre de femmes, les spotting peuvent par ailleurs se poursuivre jusqu'aux prochaines règles. Ces saignements ne sont nullement la preuve d'une expulsion complète.

En cas d'échec de l'expulsion/expulsion incomplète

Les taux de réussite varient en fonction de l'étude clinique et du type de prostaglandines utilisé. Le taux d'échec est de l'ordre de 1.3 à 7.5 % avec les méthodes séquentielles au cours desquelles Mifegyne® est utilisé avant un analogue de prostaglandine. Ces échecs se décomposent de la manière suivante:

- 0 à 1.5 % de grossesses évolutives;
- de 1.3 à 4.6 % de grossesses arrêtées mais avec une expulsion incomplète du fœtus;
- de 0 à 1.4 % de gestes endo-utérins à visée hémostatique (curetage).

C'est pourquoi une visite de contrôle s'impose pour vérifier que l'expulsion a été complète et que la cavité utérine est vide.

L'expulsion peut déjà avoir lieu avant l'administration des prostaglandines (dans environ 3 % des cas). Dans ce cas, une visite de contrôle s'impose malgré tout pour vérifier que l'expulsion a été complète et que la cavité utérine est vide.

Le centre médical doit être joignable par la patiente tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée. La patiente doit recevoir des instructions précises afin de savoir qui elle doit contacter et où elle doit s'adresser en cas de problèmes quels qu'ils soient, notamment en cas de métrorragies abondantes.

Une consultation de contrôle doit toujours avoir lieu impérativement dans un délai de **10 à 14 jours** après l'administration de Mifegyne[®] afin de vérifier par des moyens appropriés (examens cliniques, dosage des β -HCG, échographie, etc.) que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu (en dehors d'un saignement minime qui devrait disparaître après quelques jours).

La persistance de métrorragies à cette date peut indiquer un avortement incomplet ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue. Dans ces cas, un traitement approprié doit être envisagé.

En cas de suspicion d'une persistance de la grossesse, un autre examen échographique peut être nécessaire pour évaluer la viabilité du fœtus.

Compte tenu de la survenue de métrorragies très abondantes dans 1.4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de diathèse hémorragique (troubles de la coagulation), hypocoagulabilité incluse, ou d'anémie. C'est le médecin spécialiste qui décidera dans ces cas de la méthode d'interruption de grossesse utilisée (médicamenteuse ou chirurgicale) et ce, en fonction du type de diathèse hémorragique et de l'importance de l'anémie.

Effets cardiovasculaires

Au cours des premières études cliniques, lors de l'administration intramusculaire d'un analogue de la PGE₂ (sulprostone), de rares accidents cardiovasculaires sévères (probablement des spasmes coronariens) ont été rapportés chez des femmes de plus de 30 ans fumant plus de 10 cigarettes par jour.

Aucun accident de ce type n'a été observé depuis l'utilisation d'analogues de la PGE₁ (misoprostol).

Par mesure de précaution, il est cependant recommandé de ne pas recourir à la méthode d'interruption de grossesse médicamenteuse chez les femmes de plus de 35 ans fumant plus de 10 cigarettes par jour.

Dans tous les cas, il faut tenir compte du risque cardiovasculaire lors de l'utilisation de mifépristone en association à des prostaglandines.

Infections

Des cas isolés d'infections sévères, y compris de très rares cas de chocs septiques létaux, ont été rapportés après l'emploi de mifépristone. Ces cas sont apparus aux États-Unis et au Canada et ont présenté des symptômes et une évolution atypiques. Les femmes n'avaient pas de fièvre et présentaient des symptômes non spécifiques comme mal au ventre, malaise, hypotension, des œdèmes, leucocytose et un hématoците élevé. Dans des cas isolés, *Clostridium sordellii* a été isolé comme agent infectieux. Un lien de cause à effet n'a pas pu être constaté entre ces événements et l'emploi de la mifépristone.

En cas de symptômes généraux sévères, même sans fièvre, une septicémie devrait être considérée. Dans ces cas, notamment en cas d'une leucocytose simultanée, une thérapie antibiotique adéquate doit être introduite de manière précoce.

Relâchement et dilatation du col utérin avant une interruption chirurgicale de grossesse intra-utérine au cours du premier trimestre

Afin d'obtenir une efficacité thérapeutique totale, il est impératif d'effectuer l'interruption chirurgicale de grossesse 36 à 48 heures après l'administration de Mifegyne[®] (il ne faut en aucun cas dépasser ce délai !).

La patiente devra être informée de l'éventualité, dans de rares cas (0.9 %), d'une expulsion avant l'interruption chirurgicale de grossesse.

Préparation à l'action des prostaglandines lors de l'interruption de grossesse intra-utérine après le premier trimestre

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

Des cas de ruptures de l'utérus suite à l'administration de prostaglandines ont notamment été rapportés. Les patientes multipares ainsi que celles ayant subi une césarienne ou une autre intervention chirurgicale au niveau de l'utérus présentent un risque accru.

Interactions

Aucune étude relative aux interactions avec la mifépristone n'a été réalisée.

Interactions pharmacocinétiques

La mifépristone est métabolisée par le CYP3A4. Ainsi, le métabolisme peut être entravé par les inhibiteurs du CYP3A4 comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine ou l'érythromycine, ce qui peut conduire à une augmentation des effets indésirables. Il en va de même en cas de consommation simultanée de jus de pamplemousse.

À l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 (comme les barbituriques, la carbamacépine, la névirapine, la phénytoïne, la primidone, la rifabutine, la rifampicine, le ritonavir ainsi que les préparations de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peuvent entraîner une baisse des concentrations plasmatiques et ainsi une efficacité réduite dans certaines circonstances.

Études in vitro

Les données in vitro montrent que la mifépristone est un inhibiteur du CYP3A4. En cas d'utilisation concomitante de médicaments servant de substrats au CYP3A4, on peut donc observer une augmentation de la concentration plasmatique de ce médicament. On peut observer cette interaction pendant une période prolongée, en raison de la lente élimination corporelle de la mifépristone. C'est pourquoi l'administration concomitante de mifépristone et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 et présentant une marge thérapeutique étroite doit intervenir avec précautions. Ces médicaments incluent par ex. ceux administrés dans le cadre d'une anesthésie générale, comme les benzodiazépines et le fentanyl.

Interactions pharmacodynamiques

Compte tenu de leurs propriétés inhibitrices de la synthèse de la prostaglandine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient théoriquement diminuer l'efficacité de la méthode. Il convient de ne pas utiliser simultanément des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique. Il convient d'utiliser des analgésiques qui ne sont pas des AINS.

En raison de l'effet antiglucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'un traitement au long cours par des corticostéroïdes (y compris corticostéroïde par inhalation chez les asthmatiques) peut être diminuée pendant les 3 à 4 jours suivant la prise de Mifegyne[®]. Un ajustement posologique des corticostéroïdes est nécessaire.

Dans le cas d'un traitement corticostéroïde par inhalation, en particulier chez les asthmatiques, l'ajustement thérapeutique des corticostéroïdes devrait se faire en doublant la posologie 48 heures avant l'administration de la mifépristone et ce, pendant environ une semaine.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

La patiente devra être informée qu'en cas d'échec de la méthode, la grossesse est susceptible de continuer à se développer. Le fœtus est alors exposé à un risque de malformation. On a notamment observé, dans de rares cas, des malformations aux jambes (pied bot notamment). On a également observé des malformations après administration de prostaglandines, utilisées seules.

Les données disponibles se révèlent insuffisantes pour déterminer si la mifépristone présente un effet tératogène chez l'être humain (voir « Données précliniques »).

Allaitement

La mifépristone est lipophile et peut donc théoriquement passer dans le lait maternel. En l'absence de données pharmacocinétiques, il est recommandé de suspendre l'allaitement pendant 3 à 4 jours après l'administration de mifépristone.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

En raison des effets indésirables (voir ci-dessous), la prudence est de mise.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques sur Mifegyne[®] étaient les métrorragies. Des saignements surviennent dans quasiment tous les cas et sont d'autant plus fréquents que la grossesse est avancée au moment de l'interruption.

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques et après la mise sur le marché sont listés ci-dessous par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence. Les indications des fréquences sont les suivantes: « très fréquents » ($\geq 1/10$), « fréquents » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), « occasionnels » ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), « rares » ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), « très rares » ($< 1/10'000$) et « fréquence inconnue » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquents: infections (comme l'endométrite ou l'annexite).

Très rares: choc toxique grave à mortel, induit par un agent pathogène de type *Clostridium sordellii endometritis* ou *Escherichia coli* avec ou sans fièvre et autres symptômes visibles d'infection (voir également « Mises en garde et précautions »).

Affections du système immunitaire

Occasionnels: réactions d'hypersensibilité.

Très rares: angio-œdème.

Affections du système nerveux

Rares: céphalées.

Affections vasculaires

Occasionnels: hypotension artérielle.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (jusqu'à 29 % des cas), vomissements (jusqu'à 21 % des cas).

Fréquents: crampes abdominales légères à modérées, diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnels: éruptions cutanées.

Rares: nécrolyse épidermique.

Très rares: urticaire, érythrodermie, érythème noueux.

Fréquence inconnue: pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquents: contractions ou crampes utérines (dans 10–45 % des cas) dans les heures suivants la prise de prostaglandines.

Fréquents: saignements abondants (voir « Mises en garde et précautions »).

Occasionnels: rupture de l'utérus (voir « Mises en garde et précautions »).

Fréquence inconnue: hémorragies sévères, mettant en jeu le pronostic vital.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rares: malaises, manifestations vagues générales (bouffées de chaleur, obnubilation, frisson), fièvre.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

On a observé dans les études cliniques que des doses uniques allant jusqu'à 2 g de mifépristone n'entraînaient pas d'effets toxiques.

Signes et symptômes

En cas de surdosage accidentel de mifépristone, des signes d'insuffisance corticosurrénale peuvent apparaître.

Traitement

Toute suspicion d'intoxication aiguë à la mifépristone impose donc un traitement approprié et, le cas échéant, l'administration de dexaméthasone.

Propriétés/Effets

Code ATC

G03XB01

Mécanisme d'action

La mifépristone est un stéroïde synthétique, à effet antiprogestatif par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

Pharmacodynamique

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

La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes, mais pas aux récepteurs des minéralocorticoïdes, c'est pourquoi le risque d'une insuffisance corticosurrénale aiguë lors de la prise de mifépristone est négligeable. Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'homme, l'action antiglucocorticoïde se manifeste à une dose égale ou supérieure à 4.5 mg/kg par une élévation compensatoire de l'ACTH et du cortisol.

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

Efficacité clinique

Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone s'oppose aux effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Au cours de la grossesse, la mifépristone sensibilise le myomètre à la stimulation des contractions induite par les prostaglandines.

Au cours du premier trimestre, la mifépristone est responsable d'une dilatation et d'un relâchement cervical. Des données cliniques ont permis de mettre en évidence la dilatation cervicale induite par la mifépristone, mais on ne dispose pas de données cliniques indiquant que cela permet de réduire le taux de complications observées, précocement ou tardivement, dans le cadre de la dilatation.

Dans l'interruption volontaire de grossesse, l'utilisation d'un analogue des prostaglandines administré après la prise de mifépristone (schéma séquentiel) permet d'augmenter la fréquence du succès (environ 95 %) et d'accélérer l'expulsion de l'embryon.

Dans le cadre d'études cliniques, on a administré 400 µg de misoprostol per os (grossesse de 49 jours d'aménorrhée au maximum) ou 1 mg de géméprost par voie vaginale (grossesse de 63 jours d'aménorrhée au maximum). Le taux de succès a été de 95.7 % pour le misoprostol pour des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum et de 98.7 % pour le géméprost pour des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum et de 94.8 % pour des grossesses de 63 jours d'aménorrhée au maximum.

On n'a pas étudié la combinaison de mifépristone avec d'autres prostaglandines.

En cas d'interruption de grossesse après le premier trimestre, la prise de 600 mg de mifépristone, 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandines permet de réduire le délai moyen entre l'induction et l'expulsion et de réduire la dose de prostaglandine nécessaire.

En cas de mort fœtale in utero, la mifépristone utilisée en monothérapie permet dans environ 60 % des cas d'obtenir l'expulsion fœtale dans les 72 heures qui suivent la première prise et dans ce cas elle permet donc de se dispenser de l'administration de prostaglandine ou d'ocytocique.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de mifépristone, la concentration maximale de 1.98 mg/l a été atteinte après 1.30 heures. La biodisponibilité absolue est de 69 %.

La cinétique d'absorption de la mifépristone n'est pas linéaire.

Distribution

Dans le plasma, la mifépristone est fixée à 98 % sur les protéines plasmatiques (albumine et essentiellement α -1-glycoprotéine acide); la fixation est saturable. En raison de cette fixation spécifique, le volume de distribution et la clairance plasmatique de la mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique de l' α -1-glycoprotéine acide.

Métabolisme

Deux voies métaboliques ont été mises en évidence: déméthylation et hydroxylation rapides de la chaîne 17 propynyle par le cytochrome P450 3A4 dans les microsomes hépatiques. Les métabolites se lient également aux récepteurs de la progestérone, mais plus faiblement.

Élimination

L'élimination intervient en deux phases; elle est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination d'environ 18 heures.

On a évalué la demi-vie terminale à 90 heures, tous les métabolites de la mifépristone capables de se lier aux récepteurs de la progestérone étant inclus. Plus de 90 % de la mifépristone sont éliminés par les fèces et le reste par les urines.

Cinétique pour certains groupes de patients

On ne dispose pas de données cinétiques à ce sujet.

Données précliniques

Au cours d'études de toxicologie d'une durée de 6 mois réalisées chez le rat et le singe, la mifépristone a eu les effets attendus compte tenu de son activité antihormonale (antiprogestérone, antiminéralocorticoïde et antiandrogène).

Au cours d'études relatives à la toxicité sur les fonctions de reproduction, la mifépristone s'est avérée être un produit abortif efficace. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez des rats et des souris ayant survécu après exposition à la mifépristone au cours de la phase fœtale. Chez des lapins ayant survécu après exposition à la mifépristone au cours de la phase fœtale, on a cependant constaté des cas isolés d'anomalies graves (cavité crânienne, cerveau et moelle épinière). Mais le nombre d'anomalies fœtales n'était pas statistiquement significatif et on n'a pas pu établir d'effet dose-dépendant. Chez le singe, l'effet abortif de la mifépristone a été tel que le nombre de fœtus ayant survécu n'était pas suffisant pour permettre une évaluation fiable.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15–25 °C) et à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

55205 (Swissmedic)

Présentation

Mifegyne[®]:

3 comprimés à 200 mg. [A]

1 comprimé à 600 mg. [A]

Titulaire de l'autorisation

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich

Mise à jour de l'information

Août 2021