

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Mifegyne® 200 mg (mifepristona)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 3 comprimidos.
Titular del Registro Sanitario, país:	EXELGYN, PARIS, FRANCIA.
Fabricante, país:	LABORATOIRES MACORS, AUXERRE, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-122-G03
Fecha de Inscripción:	21 de junio de 2016
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
mifepristona	200,0 mg
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso (en uso secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta 63 días de amenorrea).

Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

Preparación para la acción de análogos de prostaglandinas en la interrupción del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre).

Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina (en pacientes en los que no puede usarse prostaglandina u oxitocina).

Contraindicaciones:

Este producto NUNCA DEBE prescribirse en las siguientes situaciones:

En todas las indicaciones:

Insuficiencia suprarrenal crónica,

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes,

Asma grave no controlado mediante tratamiento,

Porfiria hereditaria

En la indicación: interrupción médica del embarazo en curso

Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas,

Embarazo de más de 63 días de amenorrea,

Sospecha de embarazo extrauterino.

Contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

En la indicación: ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo:

Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas,

Embarazo de 84 o más días de amenorrea,

Sospecha de embarazo extrauterino.

Preparación para la acción de análogos de prostaglandinas en la interrupción del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre)

Contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina

En caso de que sea necesario recurrir a una combinación de prostaglandinas, tener en cuenta las contraindicaciones para el análogo de prostaglandina elegido.

Precauciones:

En todos los casos

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, la eficacia del tratamiento con corticoides a largo plazo, que incluye corticoides inhalados en pacientes asmáticas, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la toma de Mifegyne; por lo que debe ajustarse el tratamiento.

Teóricamente puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiprostaglandina de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina (ácido acetil salicílico) inclusive. Evidencias limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de la prostaglandina no tiene un efecto perjudicial en la maduración cervical o contractilidad uterina no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

Se han notificado accidentes cardiovasculares raros pero graves tras la administración intramuscular de análogos de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida deben tratarse con precaución.

Método de administración de prostaglandinas

Durante la administración y en el curso de las tres horas siguientes, las pacientes deben ser seguidas en el centro de tratamiento, con el fin de no perder los posibles efectos agudos de la administración de prostaglandinas. El centro de tratamiento deberá estar equipado con instalaciones médicas adecuadas.

Tras el alta del centro de tratamiento debe proveerse a todas las mujeres con la medicación necesaria y deben estas ser aconsejadas en relación a los probables signos y síntomas que pudieran experimentar, así mismo deben tener acceso al centro de tratamiento por teléfono o en persona.

Para el uso secuencial de Mifegyne- Prostaglandina, independientemente de la indicación

Cuando proceda deben respetarse las precauciones relacionadas con las prostaglandinas utilizadas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de MIGEGYNE en pacientes con:

Insuficiencia renal,

Insuficiencia hepática,

Desnutrición.

Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

Este método conlleva una participación activa de la mujer, la cual debe ser informada de los requerimientos del método:

Necesidad de combinar el tratamiento con la administración de prostaglandinas en una segunda visita,

Necesidad de una visita de seguimiento (3ª visita) en los 14 a 21 días posteriores a la toma de Mifegyne con el fin de comprobar la expulsión completa,

Posible fracaso del método, que obligaría a la interrupción del embarazo por medio de otro método.

En el caso de que se produzca un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, debe retirarse este dispositivo antes de la administración de Mifegyne.

La expulsión puede tener lugar antes de la administración de la prostaglandina (en aproximadamente un 3% de casos). Esto no excluye la visita de control destinada a comprobar la expulsión completa y el vaciamiento del útero.

Riesgos relacionados con el método

Fracasos

El riesgo no despreciable de fracaso, que se produce en 1,3 a 7,5% de los casos, hace obligatoria la visita de control, destinada a comprobar que la expulsión se ha completado.

En el caso raro de no expulsión completa, puede ser necesario una intervención quirúrgica. La eficacia del método disminuye con la paridad, y por consiguiente con el aumento de la edad de la mujer.

Sangrado

Debe informarse a la paciente de la aparición de un sangrado vaginal prolongado (de un promedio de unos 12 días o más tras la toma de Mifegyne) que puede ser abundante. El sangrado se produce en casi todos los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de la expulsión completa.

Debe informarse a la paciente de que no viaje muy lejos del Centro en el que se le ha prescrito el medicamento hasta que no se haya comprobado la expulsión completa. Recibirá instrucciones precisas acerca de dónde ir y a quién contactar, en caso de aparición de cualquier problema, particularmente en el caso de un sangrado vaginal muy abundante.

Debe efectuarse una visita de seguimiento en los días 14 a 21 tras la administración de Mifegyne para verificar mediante los medios apropiados (examen clínico, ecografía y medición de Beta-GCH) que se ha completado la expulsión y que ha cesado el sangrado vaginal. En caso de sangrado persistente (incluso leve) más allá de la visita de control, debe comprobarse su desaparición en el transcurso de pocos días.

Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser necesaria otra ecografía para evaluar su viabilidad.

La persistencia de sangrado vaginal en este punto podría significar un aborto incompleto, o un embarazo extrauterino inadvertido, y debe considerarse la realización de un tratamiento adecuado.

En el caso de un embarazo en curso diagnosticado tras la visita de control, se propondrá a la mujer otro método de interrupción.

Dado que el sangrado abundante, que obliga a efectuar un legrado hemostático, aparece en el 0 al 1,4% de los casos durante el método médico de interrupción del embarazo, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia. La decisión de usar un método médico o quirúrgico debe decidirse tras consultar con especialistas en función del tipo de trastorno hemostático y del grado de anemia.

Infección

Se han asociado casos muy poco frecuentes de shock tóxico mortal o grave causado por patógenos por *Clostridium sordellii* endometritis o *Escherichia coli*, con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, después de un aborto médico mediante el uso de 200 mg de mifepristona seguido de una administración vaginal no autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Los médicos deben ser conscientes de esta potencial complicación mortal.

Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo

Para que la eficacia del tratamiento sea completa, el uso de Mifegyne debe seguirse de la interrupción quirúrgica, 36 a 48 horas más tarde.

Riesgos relacionados con el método

Sangrado

Debe informarse a la mujer del riesgo de sangrado vaginal que puede ser abundante, tras la toma de Mifegyne. Debe informársele del riesgo de aborto previo a la cirugía (aunque mínimo); se le debe informar también de dónde acudir para comprobar que la expulsión ha sido completa, o en caso de emergencia.

Dado que el sangrado abundante, que obliga a efectuar un legrado hemostático, aparece en aproximadamente el 1% de las pacientes, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos, hipocoagulabilidad, o anemia grave.

Otros riesgos

Son los correspondientes a la intervención quirúrgica.

En todos los casos

El uso de Mifegyne requiere la determinación del factor Rh y por lo tanto la prevención de aloinmunización Rh, así como otras medidas generales utilizadas habitualmente durante cualquier interrupción del embarazo.

En los ensayos clínicos, se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reaparición de la menstruación.

Para evitar la exposición potencial de la mifepristona a un embarazo posterior, se recomienda evitar la concepción durante el siguiente ciclo menstrual. Por lo tanto debe comenzar a tomarse precauciones anticonceptivas fiables lo antes posible tras la administración de mifepristona.

Efectos indeseables:

Trastornos del sistema nervioso

Raras:

Dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales relacionados con el uso de prostaglandinas se han notificado frecuentemente)

Frecuentes:

Molestias uterinas, leves o moderadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Hipersensibilidad: erupción cutánea poco frecuente (0,2%).

Raras

También se han notificado casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica.

Muy raro

Angioedema

Infecciones e infestaciones

Frecuentes:

Infección tras el aborto. Se han notificado sospechas de infección o infecciones confirmadas (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria) en menos del 5% de las mujeres.

Muy raras:

Se han notificado casos muy raros de shock tóxico mortal o grave causado por patógenos como por *Clostridium sordellii* endometritis o *Escherichia coli*, con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, tras un aborto médico con el uso de 200 mg de mifepristona seguido de la administración vaginal no autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Los médicos deben conocer esta potencial complicación mortal (ver sección 4.4.-Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:

Hipotensión (0,25%)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras:

Malestar, síntomas vagales (sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.

Trastornos reproductivos y de la mama

Muy frecuentes:

Contracciones o espasmos uterinos (del 10 al 45%) en las siguientes horas a la administración de la prostaglandina

Frecuentes:

Sangrado abundante que se produce en aproximadamente el 5% de los casos y pueden requerir legrado hemostático en hasta el 1,4% de los casos.

Raras:

Se ha notificado con muy poca frecuencia la ruptura uterina tras la toma de la prostaglandina, durante la inducción de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre o la inducción del parto en muerte fetal intrauterina durante el tercer trimestre. Las notificaciones se produjeron especialmente en mujeres multíparas o en mujeres con cicatriz por cesárea.

Posología y método de administración:

Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

El método de administración será el siguiente:

Hasta 49 días de amenorrea:

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 horas más tarde; misoprostol 400 microgramos por vía oral, o gemeprost 1 mg por vía vaginal.

Alternativamente, puede también usarse 200 mg de mifepristona en una dosis oral única, seguida 36 a 48 horas más tarde, de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost 1 mg por vía vaginal (ver sección 5.1. propiedades farmacodinámicas).

Entre 50 y 63 días de amenorrea:

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, seguido de la administración del análogo de prostaglandina o gemeprost 1 mg por vía vaginal, 36 a 48 horas más tarde.

Alternativamente, puede también usarse 200 mg de mifepristona en una dosis oral única, seguida 36 a 48 horas más tarde, de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost 1 mg por vía vaginal (ver sección 5.1. propiedades farmacodinámicas).

Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

200 mg de mifepristona (una Comprimido), seguido de la interrupción quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde (pero no más tarde).

Preparación para la acción de los análogos de prostaglandinas en la interrupción del embarazo por razones médicas

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, 36 a 48 horas antes de la administración programada de prostaglandina, pauta que se repetirá con la frecuencia necesaria.

Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única durante dos días consecutivos.

El parto debe inducirse por medio de los métodos habituales en caso de que no se haya iniciado en las 72 horas siguientes a la primera administración de mifepristona.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción. Sobre la base del metabolismo del fármaco por CYP3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el zumo de pomelo puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, rifampicina, dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de mifepristona (disminuyendo los niveles séricos de mifepristona).

En base a la información sobre inhibición in vitro, la coadministración de mifepristona puede llevar a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustrato del CYP3A4. Debido a la lenta eliminación de mifepristona del cuerpo, tal interacción puede observarse

durante un periodo prolongado tras su administración. Por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se administre mifepristona con fármacos que son sustrato del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho, entre los que se incluyen algunos fármacos usados en la anestesia general.

Uso en Embarazo y lactancia:

En animales (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad), el efecto abortivo de mifepristona impide la evaluación de cualquier efecto teratogénico de la molécula.

Con dosis subabortivas, se han observado casos aislados de malformaciones en conejos, pero no en ratas o ratones, y son muy escasos para considerarlos significativos, o atribuibles a la mifepristona.

En la práctica clínica, se han asociado casos poco frecuentes de malformaciones de las extremidades inferiores (fuera de ellas, pie deforme) con la administración de mifepristona sola o asociada a prostaglandinas. Uno de los posibles mecanismos puede ser el síndrome de bridas amnióticas. No obstante, los datos son demasiado limitados para determinar si la molécula es un teratógeno humano.

Por consiguiente:

Debe informarse a las mujeres que, debido al riesgo de fracaso del método médico de interrupción del embarazo y a los riesgos desconocidos para el feto, la visita de control es obligatoria (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Si se diagnostica un fracaso del método en la visita de control (embarazo viable en curso), y la paciente está aún de acuerdo con la interrupción del embarazo, se le debe completar por otro método.

Si la paciente desea continuar con su embarazo, los datos disponibles son demasiado limitados para justificar una interrupción sistemática de un embarazo expuesto. En este caso, se establecerá un control ecográfico cuidadoso del embarazo, con atención especial a las extremidades.

Lactancia

Dado que la mifepristona es un compuesto lipofílico, en teoría, puede excretarse en leche materna. Sin embargo, no existen datos disponibles. En consecuencia, debe evitarse la administración de mifepristona durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis.

En el caso de una ingestión masiva accidental, podrían presentarse signos de insuficiencia suprarrenal. Los signos de intoxicación aguda pueden requerir el tratamiento especializado, como la administración de dexametasona.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL/ANTIPROGESTÁGENOS, código ATCGO3 X B01.

La mifepristona es un esteroide sintético con una acción antiprogestágena como resultado de la competencia con la progesterona en los receptores de progesterona.

A dosis comprendidas entre 3 y 10 mg/kg por vía oral, inhibe la acción de la progesterona endógena o exógena en diferentes especies animales (rata, ratón, conejo y mono). Esta acción se manifiesta en forma de interrupción del embarazo en roedores.

En mujeres que reciben dosis superiores o iguales a 1 mg/kg, la mifepristona antagoniza los efectos endometriales y miometriales de la progesterona. Durante el embarazo se sensibiliza el miometrio frente a la acción inductora de contracciones de las prostaglandinas. En el curso del primer trimestre el pretratamiento con mifepristona permite la dilatación y apertura del cuello uterino. Así como los datos clínicos han demostrado que la mifepristona facilita la dilatación del cervix, no hay datos disponibles que indiquen que estos resultados disminuyan la tasa de complicaciones a corto o largo plazo con el procedimiento de dilatación.

En el caso de una interrupción temprana del embarazo, la combinación de un análogo de prostaglandina, usado en un régimen consecutivo tras la mifepristona lleva a un aumento en la tasa de éxito hasta aproximadamente el 95% de los casos y acelera la expulsión del embrión.

En los ensayos clínicos, los resultados varían ligeramente dependiendo de la prostaglandina utilizada y del tiempo de aplicación.

La tasa de éxito es de alrededor del 95% cuando se combinan 600 mg de mifepristona con 400 microgramos de misoprostol por vía oral hasta el día 49 de amenorrea, y con gemeprost aplicado por vía vaginal, alcanza el 98% hasta el día 49 de amenorrea y el 95% hasta el día 63 de amenorrea.

De acuerdo con los ensayos clínicos y el tipo de prostaglandina usada, la tasa de fracasos varía. Se presentan fracasos en el 1,3 al 7,5% de los casos que reciben consecutivamente Mifegyne seguido de un análogo de prostaglandina, de los cuales:

0 a 1,5% corresponden a embarazos en curso,

1,3 a 4,6% corresponden a aborto parcial, con expulsión incompleta

0 a 1,4% corresponden a legrados hemostáticos.

En embarazos de hasta 49 días de amenorrea, los estudios comparativos entre 200 mg y 600 mg de mifepristona en combinación con 400 microgramos de misoprostol por vía oral no pueden excluir un riesgo ligeramente más alto de continuación del embarazo con la dosis de 200 mg.

En embarazos de hasta 63 días de amenorrea, los estudios comparativos entre 200 mg y 600 mg en combinación con 1 mg de gemeprost por vía vaginal sugieren que 200 mg de mifepristona pueden ser tan eficaz como 600 mg de mifepristona:

* Las tasas de aborto completo con 200 mg y 600 mg fueron de 93,8% y 94,3%, respectivamente, en mujeres con < 57 días de amenorrea (n=777. WHO 1993), y 92,4% y 91,7%, respectivamente, en mujeres con 57 a 63 días de amenorrea (n=896, WHO 2001).

* Las tasas de embarazos en curso con 200 mg y 600 mg fueron de 0,5% y 0,3%, respectivamente, en mujeres con <57 días de amenorrea, y 1,3% y 1,6%, respectivamente, en mujeres con 57 a 63 días de amenorrea.

No se han estudiado combinaciones de mifepristona con análogos de prostaglandina diferentes a misoprostol o gemeprost.

Durante la interrupción del embarazo por razones médicas *después del primer trimestre*, la mifepristona administrada en una dosis de 600 mg, 36 a 48 horas antes de la primera administración de prostaglandinas, reduce el intervalo de inducción del aborto, y también disminuye la dosis necesaria de prostaglandina para la expulsión.

Cuando se usa para inducir el parto en la muerte fetal intrauterina, la mifepristona sola induce la expulsión en aproximadamente el 60% de los casos dentro de las 72 horas posteriores a la primera administración. En ese caso, podría no ser necesaria la administración de prostaglandina u agentes oxitócicos.

La mifepristona se une al receptor de glucocorticoides. En animales a dosis de 10 a 25 mg/kg inhibe la acción de la dexametasona. En seres humanos, la acción antiglucocorticoide se manifiesta en una dosis igual o mayor a 4,5 mg/kg por una elevación compensadora del ACTH y del cortisol. La bioactividad de los glucocorticoides (BAG) puede deprimirse durante varios días tras una única administración de 200 mg de mifepristona para la interrupción del embarazo. Las implicaciones clínicas de esto no son claras, sin embargo pueden aumentar las náuseas y vómitos en mujeres susceptibles.

La mifepristona tiene una acción antiandrogénica débil, que sólo se presenta en animales durante la administración prolongada de dosis muy altas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras la administración oral de una única dosis de 600 mg, la mifepristona se absorbe rápidamente. Se alcanza la concentración máxima de 1'98 mg/l tras 1,30 horas (promedio de 10 sujetos).

Hay una respuesta no lineal a la dosis. Tras una fase de distribución, la eliminación es lenta al principio, disminuyendo la concentración hasta la mitad entre aproximadamente 12 y 72 horas, y posteriormente más rápidamente, dando una semivida de eliminación de 18 horas. Con técnicas de ensayos con radioreceptores, la semivida terminal es de hasta 90 horas, incluyendo todos los metabolitos de mifepristona capaces de unirse a los receptores de progesterona.

Tras la administración de dosis bajas de mifepristona (20 mg por vía oral o intravenosa), la biodisponibilidad absoluta es del 69%.

En plasma, la mifepristona está unida en un 98% a proteínas plasmáticas: albúmina y principalmente alfa-1- glicoproteína ácida (AGA), con la que la unión es saturable. Debido a esta unión específica, el volumen de distribución y aclaramiento plasmático de mifepristona son inversamente proporcionales a la concentración plasmática de AGA.

La N-Desmetilación y la hidroxilación terminal de la cadena 17-propinilo son las rutas metabólicas primarias del metabolismo oxidativo hepático.

Los metabolitos de mifepristona se excretan principalmente por heces. Tras la administración de una dosis marcada de 600 mg, 10% de la radioactividad total se elimina en la orina y 90% en las heces.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en ratas y monos de hasta 6 meses de duración, la mifepristona produjo efectos relacionados con su actividad antihormonal (antiprogesterona, antiglucocorticoide y antiandrogénica).

En estudios toxicológicos de reproducción, la mifepristona actúa como un potente abortivo. No se observaron efectos teratogénicos de mifepristona en ratas y ratones que sobrevivieron a la exposición fetal. En conejos que sobrevivieron a la exposición fetal, sin embargo, se produjeron casos aislados de anomalías graves (bóveda craneana, cerebro y médula espinal). El número de anomalías fetales no fue estadísticamente significativo y no se observó relación dosis-efecto. En monos, el número de fetos que sobrevivieron a la acción abortiva de mifepristona fue insuficiente para una evaluación concluyente.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 21 de junio de 2016.

