

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg****Folleto de información al Profesional**

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y A VECES PÉRDIDAS GRAVES**

A menudo, después de abortos espontáneos, quirúrgicos y médicos, incluso después del uso de MifeAprofa, se producen infecciones y hemorragias graves y algunas veces mortales. No se ha establecido ninguna relación causal entre el uso de mifepristona, misoprostol y estos eventos.

- Presentación atípica de la infección. Los pacientes con infecciones bacterianas graves (p. Ej., *Clostridium sordellii*) y sepsis pueden presentarse sin fiebre, bacteriemia o hallazgos significativos en el examen pélvico después de un aborto. Muy raramente, se han reportado muertes en pacientes que se presentaron sin fiebre, con o sin dolor abdominal, pero con leucocitosis con un marcado desplazamiento hacia la izquierda, taquicardia, hemoconcentración y malestar general. Se necesita un alto índice de sospecha para descartar una infección grave y sepsis [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

- Sangrado. La hemorragia abundante prolongada puede ser un signo de aborto incompleto u otras complicaciones y puede ser necesaria una intervención médica o quirúrgica inmediata. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan sangrado vaginal prolongado y abundante [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)].

Antes de recetar MifeAprofa, informe al paciente sobre el riesgo de estos eventos graves. Asegúrese de que el paciente sepa a quién llamar y qué hacer, incluso ir a la sala de emergencias si ninguno de los contactos proporcionados es alcanzable, si experimenta fiebre sostenida, dolor abdominal intenso, sangrado abundante prolongado o síncope, o si experimenta problemas abdominales. dolor o incomodidad, o malestar general (incluyendo debilidad, náuseas, vómitos o diarrea) durante más de 24 horas después de tomar misoprostol.

Recomiende a la paciente que lleve la Guía del medicamento con ella si visita una sala de emergencia o un proveedor de atención médica que no le recetó MifeAprofa, para que el proveedor sepa que se está sometiendo a un aborto con medicamentos.

**1 INDICACIONES Y USO**

MifeAprofa está indicado, en un régimen con misoprostol, para la interrupción médica del embarazo intrauterino hasta los 70 días de gestación.

**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN****2.1 Régimen de dosificación**

Para los fines de este tratamiento, el embarazo está fechado desde el primer día del último período menstrual. La duración del embarazo puede determinarse a partir de la historia menstrual y el examen clínico. Evalúe el embarazo mediante ecografía si la duración del embarazo es incierta o si se sospecha un embarazo ectópico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Retire cualquier dispositivo intrauterino ("DIU") antes de comenzar el tratamiento con MifeAprofa [ver Contraindicaciones (4)]. El régimen de dosificación para MifeAprofa y misoprostol es:

- MifeAprofa 200 mg por vía oral + misoprostol 800 mcg bucalmente
- Día uno: administración de MifeAprofa Se toma una tableta de 200 mg de MifeAprofa en una sola dosis oral.
- Día dos o tres: administración de misoprostol (intervalo mínimo de 24 horas entre MifeAprofa y misoprostol) Se toman cuatro comprimidos de 200 mcg (dosis total 800 mcg) de misoprostol por vía bucal.

Indique al paciente que coloque dos comprimidos de misoprostol de 200 mcg en cada bolsa de la mejilla (el área entre la mejilla y las encías) durante 30 minutos y luego trague los restos con agua u otro líquido (vea la Figura 1).



**Figura 1. 2 pastillas entre la mejilla y la encía en el lado izquierdo + 2 pastillas entre la mejilla y la encía en el lado derecho**

Los pacientes que toman MifeAprofa deben tomar misoprostol dentro de las 24 a 48 horas después de tomar MifeAprofa

La eficacia del régimen puede ser menor si el misoprostol se administra menos de 24 horas o más de 48 horas después de la administración de mifepristona.

Debido a que la mayoría de las mujeres expulsarán el embarazo dentro de las 2 a 24 horas de haber tomado misoprostol, hable con el paciente sobre el lugar apropiado donde tomará el misoprostol, teniendo en cuenta que la expulsión podría comenzar dentro de 2 horas de administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg****2.2 Manejo del paciente después de la administración de misoprostol**

Durante el período inmediatamente posterior a la administración de misoprostol, el paciente puede necesitar medicamentos para los calambres o los síntomas gastrointestinales [consulte Reacciones adversas (6)].

Dele al paciente:

- Instrucciones sobre qué hacer si ocurre una incomodidad significativa, sangrado vaginal excesivo u otras reacciones adversas
- Un número de teléfono para llamar si tiene preguntas después de la administración del misoprostol.

**2.3 Evaluación posterior al tratamiento: Día 7 a 14**

Los pacientes deben hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica aproximadamente de 7 a 14 días después de la administración de MifeAprofa. Esta evaluación es muy importante para confirmar que se ha producido la interrupción completa del embarazo y para evaluar el grado de hemorragia. La terminación puede confirmarse mediante un historial médico, un examen clínico, una prueba de gonadotropina coriónica humana (hCG) o una exploración ecográfica. La falta de sangrado luego del tratamiento generalmente indica falla; sin embargo, una hemorragia prolongada o abundante no es prueba de un aborto completo.

La existencia de restos en el útero (por ejemplo, si se observa en la ecografía) después del procedimiento de tratamiento no necesariamente requerirá cirugía para su remoción.

Las mujeres deben esperar experimentar sangrado vaginal o manchado durante un promedio de 9 a 16 días.

Las mujeres informan haber experimentado sangrado abundante durante una mediana de 2 días. Hasta el 8% de las mujeres puede experimentar algún tipo de hemorragia durante más de 30 días. Sin embargo, la persistencia de sangrado vaginal abundante o moderado en el momento del seguimiento podría indicar un aborto incompleto.

Si no se ha producido la expulsión completa, pero el embarazo no está en curso, las mujeres pueden recibir tratamiento con otra dosis de misoprostol 800 mcg bucalmente. Se han notificado raramente casos de ruptura uterina en mujeres que tomaron MifeAprofa y misoprostol, incluidas mujeres con ruptura uterina previa o cicatriz uterina y mujeres que recibieron dosis múltiples de misoprostol en 24 horas.

Las mujeres que eligen usar una dosis repetida de misoprostol deben tener una visita de seguimiento con su proveedor de atención médica en aproximadamente 7 días para evaluar la finalización completa.

Se recomienda la evacuación quirúrgica para controlar los embarazos en curso después del aborto con medicamentos [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Informe al paciente si brindará dicha atención o la remitirá a otro proveedor como parte de un asesoramiento antes de recetar MifeAprofa.

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN ~~Y FORTALEZAS~~**

Comprimidos que contienen 200 mg de mifepristona cada uno, suministradas como 1 comprimido en una lámina blíster.

Los comprimidos MifeAprofa son de color **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

**4 CONTRAINDICACIONES**

- La administración de MifeAprofa y misoprostol para la interrupción del embarazo (el "procedimiento de tratamiento") está contraindicada en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Embarazo ectópico confirmado o sospechado o masa anexial no diagnosticada (el procedimiento de tratamiento no será eficaz para interrumpir un embarazo ectópico) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

- Insuficiencia suprarrenal crónica (riesgo de insuficiencia renal aguda)

- Terapia concurrente a largo plazo con corticosteroides (riesgo de insuficiencia renal aguda)

- Antecedentes de alergia a mifepristona, misoprostol u otras prostaglandinas (se han notificado reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, urticaria y picazón [consulte Reacciones adversas (6.2)])

- Trastornos hemorrágicos o terapia anticoagulante concurrente (riesgo de sangrado abundante)

- Porfirias heredadas (riesgo de empeoramiento o precipitación de ataques)

- El uso de MifeAprofa y misoprostol para la interrupción del embarazo intrauterino está contraindicado en pacientes con un dispositivo intrauterino ("DIU") colocado (el DIU puede interferir con la interrupción del embarazo). Si se extrae el DIU, se puede usar MifeAprofa.

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****5.1 Infección y sepsis**

Al igual que con otros tipos de aborto, se han notificado casos de infección bacteriana grave, incluidos casos muy raros de shock séptico fatal, después del uso de MifeAprofa [consulte la advertencia en el recuadro].

Los proveedores de servicios de salud que evalúan a un paciente que se somete a un aborto con medicamentos deben estar atentos a la posibilidad de este raro evento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Una fiebre sostenida (> 4 horas) de 100.4 ° F o más, dolor abdominal intenso o sensibilidad pélvica en los días posteriores a un aborto con medicamentos puede ser una indicación de infección

Se necesita un alto índice de sospecha para descartar la sepsis (por ejemplo, de *Clostridium sordellii*) si un paciente refiere dolor o malestar general (incluyendo debilidad, náuseas, vómitos o diarrea) más de 24 horas después de tomar misoprostol. Muy raramente, se han reportado muertes en pacientes que se presentaron sin fiebre, con o sin dolor abdominal, pero con leucocitosis con un marcado desplazamiento hacia la izquierda, taquicardia, hemoconcentración y malestar general. No se ha establecido ninguna relación causal entre MifeAprofa y el uso de misoprostol y un mayor riesgo de infección o muerte.

También se han notificado infecciones por *Clostridium sordellii* muy raramente después del parto (parto vaginal y cesárea) y en otras afecciones ginecológicas y no ginecológicas.

**5.2 Sangrado uterino**

El sangrado uterino ocurre en casi todos los pacientes durante un aborto con medicamentos. Una hemorragia abundante prolongada (empapando dos toallas sanitarias gruesas de tamaño completo por hora durante dos horas consecutivas) puede ser un signo de aborto incompleto u otras complicaciones, y es posible que se requiera una intervención médica o quirúrgica rápida para prevenir el desarrollo del shock hipovolémico.

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan sangrado vaginal prolongado y abundante después de un aborto con medicamentos [consulte el recuadro de advertencia].

Las mujeres deben esperar experimentar sangrado vaginal o manchado durante un promedio de 9 a 16 días.

Las mujeres informan haber experimentado sangrado abundante durante una mediana de 2 días. Hasta el 8% de todos los sujetos pueden experimentar algún tipo de sangrado durante 30 días o más. En general, la duración del sangrado y las manchas aumentó a medida que aumentó la duración del embarazo.

Pueden ocurrir disminuciones en la concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos rojos en mujeres que sangran mucho.

El sangrado uterino excesivo generalmente requiere tratamiento con uterotónicos, fármacos vasoconstrictores, evacuación quirúrgica del útero, administración de infusiones de solución salina y / o transfusiones de sangre.

En base a los datos de varios ensayos clínicos grandes, se usaron fármacos vasoconstrictores en 4.3% de todos los sujetos,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

hubo una disminución en la hemoglobina de más de 2 g / dL en el 5.5% de los sujetos, y se administraron transfusiones de sangre a  $\leq 0.1\%$  de los sujetos.

Debido a que en alrededor del 1% de los pacientes se produce un sangrado abundante que requiere una evacuación quirúrgica del útero, se debe prestar especial atención a los pacientes con trastornos hemostáticos, hipo coagulabilidad o anemia severa.

**5.3 Embarazo ectópico**

MifeAprofa está contraindicado en pacientes con un embarazo ectópico confirmado o sospechado porque MifeAprofa no es eficaz para interrumpir embarazos ectópicos [consulte Contraindicaciones (4)].

Los proveedores de atención médica deben permanecer alerta ante la posibilidad de que un paciente que se someta a un aborto médico pueda tener un embarazo ectópico no diagnosticado porque algunos de los síntomas esperados con un aborto médico (dolor abdominal, hemorragia uterina) pueden ser similares a los de una ruptura ectópica. el embarazo.

La presencia de un embarazo ectópico

puede haberse perdido incluso si el paciente se sometió a una ecografía antes de que se le prescribiera MifeAprofa .

Las mujeres que quedaron embarazadas con un DIU deben ser evaluadas por embarazo ectópico.

**5.5 Inmunización de Rhesus**

Se asume que el uso de MifeAprofa requiere las mismas medidas preventivas que las tomadas antes y durante el aborto quirúrgico para prevenir la inmunización rhesus.

**6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Infección y sepsis [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Hemorragia uterina [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

**6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La información presentada sobre las reacciones adversas comunes se basa únicamente en los datos de los estudios de EE. UU., Ya que las tasas notificadas en estudios no estadounidenses fueron marcadamente menores y no es probable que se puedan generalizar a la población de EE. UU. En tres estudios clínicos en EE. UU. Que totalizaron 1,248 mujeres hasta los 70 días de gestación que usaron mifepristona 200 mg por vía oral y 24-48 horas después por misoprostol

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

800 mcg bucalmente, las mujeres informaron reacciones adversas en diarios y en entrevistas en la visita de seguimiento.

Estos estudios reclutaron mujeres generalmente sanas en edad reproductiva sin contraindicaciones para el uso de mifepristona o misoprostol de acuerdo con la etiqueta del producto MifeAprofa .

La edad gestacional se evaluó antes de la inscripción en el estudio utilizando la fecha del último período menstrual de la mujer, la evaluación clínica y / o el examen por ultrasonido.

Alrededor del 85% de los pacientes informan al menos una reacción adversa después de la administración de MifeAprofa y misoprostol, y se puede esperar que muchos informen más de una reacción de este tipo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 15%) fueron náuseas, debilidad, fiebre / escalofríos, vómitos, cefalea, diarrea y mareos (ver Tabla 1).

La frecuencia de reacciones adversas varía entre los estudios y puede depender de muchos factores, incluida la población de pacientes y la edad gestacional. Se espera dolor / calambres abdominales en todos los pacientes con aborto con medicamentos y su incidencia no se informa en estudios clínicos.

El tratamiento con MifeAprofa y misoprostol está diseñado para inducir sangrado uterino y cólicos para causar la terminación de un embarazo intrauterino. El sangrado uterino y los calambres son consecuencias esperadas de la acción de MifeAprofa y misoprostol como se usa en el procedimiento de tratamiento. La mayoría de las mujeres pueden esperar sangrado más fuerte de lo que hacer durante un período menstrual abundante [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos de EE. UU. Con incidencia >15% de mujeres.

**Tabla 1 Reacciones adversas informadas en mujeres después de la administración de mifepristona (oral) y misoprostol (bucal) en estudios clínicos de EE. UU.**

Reacción adversa	#US estudios	Número de mujeres evaluadas	Rango de frecuencia (%)	Edad gestacional sobre salidas de estudios reportados
Nauseas	3	1,248	51-75%	70 días
Debilidad	2	630	55-58%	63 días
Fiebre/resfrió	1	414	48%	63 días
Vómitos	3	1,248	37-48%	70 días
Dolor cabeza	2	630	41-44%	63 días
Diarreas	3	1,248	18-43%	70 días
mareos	2	630	39-41%	63 días

Un estudio proporcionó las tasas de reacciones adversas estratificadas por edad gestacional para las mujeres que tenían entre 57-63 y 64-70 días; hubo poca diferencia en la frecuencia de las reacciones adversas comunes informadas por edad gestacional.

Se reportó información sobre reacciones adversas graves en seis estudios clínicos en EE.UU. y en cuatro no estadounidenses, que sumaron 30.966 mujeres a los 70 días de gestación y que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

usaron mifepristona 200 mg por vía oral y 24-48 horas más tarde por misoprostol 800 mcg bucalmente.

Las tasas de reacciones adversas graves fueron similares entre los estudios en EE. UU. y los que no lo son en EE. UU., Por lo que se presentan las tasas de los estudios realizados en EE. UU. y en los no estadounidenses.

En los estudios de EE. UU., uno estudió mujeres hasta los 56 días de gestación, de cuatro a 63 días de gestación y de uno a 70 días de gestación, mientras que en los estudios no estadounidenses, dos estudiaron mujeres hasta los 63 días de gestación y de dos a 70 días de gestación. Se informaron reacciones adversas graves en <0,5% de las mujeres.

La información de los estudios de EE. UU. y de otros países se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2. Reacciones adversas graves informadas en mujeres después de la administración de mifepristona (oral) y misoprostol (bucal) en estudios clínicos en EE. UU. y en otros países**

Reacción Adversa	US			No US		
	# de estudios	Número de mujeres evaluadas	Rango de frecuencia	#De estudios	Número de mujeres evaluadas	Rango de Frecuencia
transfusión	4	17,774	0,03-0,5%	3	12,134	0-0,1%
sepsis	1	629	0,2%	1	11,155	<0,01%*
ER visitas	2	1,043	2,9-4,6%	1	95	0
Hospitalización Relacionado a aborto medico	3	14,339	0,04-0,6%	3	1,286	0-0,7%
Infección sin sepsis	1	216	0	1	11,155	0,2%
hemorragia	NR	NR	NR	1	11,155	0,1%

NR: no reportados

Estas salidas representan muertes de pacientes relacionadas con sepsis.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de MifeAprofa y misoprostol.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Infecciones e infestaciones: infección postaborto (incluyendo endometritis, endomiometritis, parametritis, infección pélvica, enfermedad inflamatoria pélvica, salpingitis)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia Trastornos del sistema inmunitario: reacción alérgica (que incluye anafilaxis, angioedema, urticaria, erupción cutánea, comezón)

Trastornos psiquiátricos: ansiedad



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Trastornos cardíacos: taquicardia (incluido pulso acelerado, palpitaciones cardíacas, latidos cardíacos)

Trastornos vasculares: síncope, desmayo, pérdida de la conciencia, hipotensión (incluida la ortostática), mareo. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dificultad para respirar.

Trastornos gastrointestinales: dispepsia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso: dolor de espalda, dolor en las piernas

Sistema reproductivo y trastornos mamarios: ruptura uterina, embarazo ectópico roto, hematometra, leucorrea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

**7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS****7.1 Fármacos que pueden reducir la exposición a MifeAprofa (efecto de los inductores de CYP 3A4 en MifeAprofa)**

CYP450 3A4 es el principal responsable del metabolismo de la mifepristona. Los inductores de CYP3A4 como la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la mifepristona (disminuyendo las concentraciones séricas de mifepristona).

No se sabe si esta acción tiene un impacto en la eficacia del régimen de dosis. Consulte la evaluación de seguimiento [consulte Dosificación y administración (2.3)] para verificar que el tratamiento haya sido exitoso.

**7.2 Fármacos que pueden aumentar la exposición a MifeAprofa (efecto de los inhibidores de CYP 3A4 en MifeAprofa )**

Aunque no se han estudiado las interacciones específicas de medicamentos o alimentos con mifepristona, sobre la base del metabolismo de este medicamento por CYP 3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y jugo de toronja puedan inhibir su metabolismo (aumentando las concentraciones séricas de mifepristona). MifeAprofa debe usarse con precaución en pacientes actualmente o recientemente tratados con inhibidores de CYP 3A4.

**7.3 Efectos de MifeAprofa en otros medicamentos (efecto de MifeAprofa en los sustratos del CYP 3A4)**

En base a la información de inhibición in vitro, la administración concomitante de mifepristona puede conducir a un aumento en las concentraciones séricas de fármacos que son sustratos del CYP 3A4. Debido a la lenta eliminación de la mifepristona del cuerpo, dicha interacción puede

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

observarse durante un período prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra mifepristona con medicamentos que son sustratos del CYP 3A4 y tienen un estrecho rango terapéutico.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS****8.1 Embarazo****Resumen de riesgo**

La mifepristona está indicada, en un régimen con misoprostol, para la interrupción médica del embarazo intrauterino hasta los 70 días de gestación. Los riesgos para las mujeres embarazadas se discuten a lo largo del etiquetado. Consulte el etiquetado de misoprostol para conocer los riesgos para las mujeres embarazadas con el uso de misoprostol.

Se desconoce el riesgo de resultados adversos del desarrollo con un embarazo continuo después de una interrupción del embarazo con MifeAprofa en un régimen con misoprostol; sin embargo, el proceso de terminación fallida del embarazo podría alterar el desarrollo embriofetal normal y producir efectos adversos en el desarrollo. Se han informado defectos congénitos con un embarazo continuado después de una interrupción del embarazo con MifeAprofa en un régimen con misoprostol.

En estudios de reproducción animal, se observaron pérdidas fetales incrementadas en ratones, ratas y conejos y se observaron deformidades del cráneo en conejos con administración de mifepristona en dosis inferiores al nivel de exposición humana en función del área de superficie corporal.

**Datos***Datos de animales*

En estudios de teratología en ratones, ratas y conejos a dosis de 0,25 a 4,0 mg / kg (menos de 1/100 a aproximadamente 1/3 de la exposición humana basada en el área de superficie corporal), debido a la actividad antiprogestacional de mifepristona, las pérdidas fetales mucho más alto que en los animales de control.

Se detectaron deformaciones del cráneo en estudios con conejos a aproximadamente 1/6 de la exposición humana, aunque hasta la fecha no se han observado efectos teratogénicos de la mifepristona en ratas o ratones. Estas deformidades probablemente se debieron a los efectos mecánicos de las contracciones uterinas resultantes de la inhibición de la acción de la progesterona.

**8.2 Lactancia**

MifeAprofa está presente en la leche humana. Los datos limitados demuestran niveles indetectables a bajos en la leche humana con la dosis infantil relativa (ajustada al peso) 0.5% o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

menos en comparación con la dosis materna. No hay información sobre los efectos de MifeAprofa en un régimen con misoprostol en un lactante alimentado con leche materna o en la producción de leche. Consulte el etiquetado de misoprostol para obtener información sobre la lactancia con el uso de misoprostol.

Se deben considerar los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado de MifeAprofa en un régimen con misoprostol.

**8.4 Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia de MifeAprofa se han establecido en mujeres embarazadas. Los datos de un estudio clínico de MifeAprofa que incluyó un subconjunto de 322 mujeres menores de 17 años demostraron un perfil de seguridad y eficacia similar al observado en adultos.

**10 SOBREDOSIFICACIÓN**

No se informaron reacciones adversas graves en los estudios de tolerancia en mujeres sanas no embarazadas y en hombres sanos, en los que la mifepristona se administró en dosis únicas mayores de 1800 mg (nueve veces la dosis recomendada para el aborto con medicamentos). Si un paciente ingiere una sobredosis masiva, debe ser observada de cerca en busca de signos de insuficiencia suprarrenal.

**11 DESCRIPCIÓN**

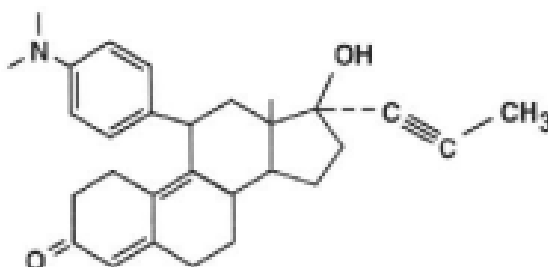
Los comprimidos de MifeAprofa contiene 200 mg de mifepristona, un esteroide sintético con efectos antiprogestacionales. Los comprimidos son de, **según lo autorizado en el registro sanitario** y están destinadas solo para administración oral.

Los comprimidos incluyen ingredientes inactivos, **según lo autorizado en el registro sanitario**

La mifepristona es un compuesto de esteroides 19-nor sustituido químicamente designado como 11β- [p- (dimetilamino) fenil] -17β-hidroxi-17- (1-propinil) estra-4,9-dien-3-ona.

Su fórmula empírica es C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>.

Su fórmula estructural es:



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

El compuesto es un polvo amarillo con un peso molecular de 429,6 mg/mol y un punto de fusión de 192-196 ° C. Es muy soluble en metanol, cloroformo y acetona y es poco soluble en agua, hexano y éter isopropílico.

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA****12.1 Mecanismo de acción**

La actividad antiprogestacional de la mifepristona resulta de una interacción competitiva con la progesterona en los sitios receptores de progesterona. En base a estudios con diversas dosis orales en varias especies animales (ratón, rata, conejo y mono), el compuesto inhibe la actividad de la progesterona endógena o exógena, lo que produce efectos en el útero y el cuello uterino que, cuando se combina con misoprostol, terminación de un embarazo intrauterino.

Durante el embarazo, el compuesto sensibiliza el miometrio a la actividad inductora de la contracción de prostaglandinas.

**12.2 Farmacodinámica**

El uso de MifeAprofa en un régimen con misoprostol interrumpe el embarazo al causar necrosis decidual, contracciones miometriales y ablandamiento cervical, lo que lleva a la expulsión de los productos de la concepción.

Se ha demostrado que las dosis de 1 mg / kg o más de mifepristona antagonizan los efectos endometriales y miometriales de la progesterona en las mujeres.

Actividad antiglucocorticoide y antiandrogénica: la mifepristona también exhibe actividad antiauricular antiglucocorticoide y débil. La actividad de la dexametasona glucocorticoide en ratas se inhibió después de dosis de 10 a 25 mg / kg de mifepristona. Las dosis de 4.5 mg / kg o más en los seres humanos dieron como resultado una elevación compensatoria de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol. Se observó actividad antiandrogénica en ratas después de la administración repetida de dosis de 10 a 100 mg / kg.

**12.3 Farmacocinética**

La mifepristona se absorbe rápidamente después de la ingestión oral con farmacocinética no lineal para C<sub>max</sub> después de dosis orales únicas de 200 mg y 600 mg en sujetos sanos.

**Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 20 mg de mifepristona en mujeres en edad fértil es del 69%. Después de la administración oral de una dosis única de 600 mg, la mifepristona se absorbe rápidamente, con una concentración plasmática máxima de  $1,98 \pm 1,0$  mg / L que se produce aproximadamente 90 minutos después de la ingestión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Después de la administración oral de una dosis única de 200 mg en hombres sanos (n = 8), la  $C_{máx}$  media fue de  $1,77 \pm 0,7$  mg /  $\pm$  L, aproximadamente 45 minutos después de la ingestión. La media de  $AUC_{0-\infty}$  fue de  $25.8 \pm 6.2$  mg x hr / L.

**Distribución**

La mifepristona se une en un 98% a las proteínas plasmáticas, la albúmina y la glicoproteína  $\alpha$ 1-ácido. La unión a la última proteína es saturable, y el fármaco muestra una cinética no lineal con respecto a la concentración y el aclaramiento del plasma.

**Eliminación**

Después de una fase de distribución, la eliminación de mifepristona es lenta al principio (50% se elimina entre 12 y 72 horas) y luego se vuelve más rápida con una semivida de eliminación terminal de 18 horas.

**Metabolismo**

El metabolismo de la mifepristona se produce principalmente a través de vías que implican la N-desmetilación y la hidroxilación terminal de la cadena de 17-propinilo. Los estudios in vitro han demostrado que el CYP450 3A4 es el principal responsable del metabolismo. Los tres principales metabolitos identificados en humanos son: (1) RU 42 633, el más ampliamente encontrado en plasma, es el metabolito N-monodemetilado; (2) RU 42 848, que resulta de la pérdida de dos grupos metilo del 4-dimetilaminofenilo en la posición 11 $\beta$ ; y (3) RU 42 698, que resulta de la hidroxilación terminal de la cadena de 17-propinilo.

**Excreción**

A los 11 días después de una dosis de 600 mg de compuesto tritiado, el 83% del fármaco ha sido explicado por las heces y el 9% por la orina. Las concentraciones séricas son indetectables en 11 días.

**Poblaciones específicas**

Los efectos de la edad, la enfermedad hepática y la enfermedad renal en la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mifepristona no se han investigado.

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad****Carcinogénesis**

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la mifepristona.

**Mutagénesis**

Los resultados de estudios realizados in vitro y en animales han revelado que no existe potencial genotóxico para la mifepristona. Entre las pruebas realizadas se encuentran: prueba de Ames con y sin activación metabólica; prueba de conversión génica en células *Saccharomyces*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

cerevisiae D4; mutación adelante en células Schizosaccharomyces pompe P1; inducción de síntesis de ADN no programada en células HeLa cultivadas; inducción de aberraciones cromosómicas en células CHO; prueba in vitro para la mutación genética en V79 células de pulmón de hámster chino; y prueba de micronúcleo en ratones.

**Deterioro de la fertilidad**

En ratas, la administración de 0.3 mg / kg de mifepristona por día causó una interrupción severa de los ciclos de celo durante las tres semanas del período de tratamiento. Tras la reanudación del ciclo de celo, los animales se aparearon y no se observaron efectos sobre el rendimiento reproductivo.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

Los datos de seguridad y eficacia de los estudios clínicos de 200 mg de mifepristona por vía oral seguido de misoprostol 800 a 24 horas bucalmente a través de 70 días de gestación se informan a continuación. Se definió como casos de éxito a la expulsión completa de los productos de la concepción sin necesidad de intervención quirúrgica. Las tasas generales de éxito y fracaso, que se muestran por el motivo de la falla, se basan en 22 estudios clínicos mundiales (que incluyen 7 estudios en EE. UU.) aparecen en la Tabla 3.

Los datos demográficos de las mujeres que participaron en los estudios clínicos de EE. UU. Variaron según la ubicación del estudio y representan la variedad racial y étnica de las mujeres estadounidenses. Las mujeres de todas las edades reproductivas estuvieron representadas, incluidas las mujeres de menos de 18 y más de 40 años; la mayoría tenía 27 años o menos.

**Tabla 3 Resultado después del tratamiento con mifepristona (oral) y misoprostol (bucal) durante 70 días de gestación**

	US ensayos	US no ensayos
N	16,794	18,425
Aborto medico completo	97,4%	96,2%
Intervención quirúrgica +	2,6%	3,8%
Embarazo en curso ++	0,7%	0,9%
+razones para intervención quirúrgica incluye embarazo en curso, necesidad médica, persistente o sangrado pesado después de tratamiento, solicitud del paciente, o expulsión incompleta. ++ embarazo en curso es una subcategoría de intervención quirúrgica, indicando el porcentaje de mujeres que tienen intervención quirúrgica realizada en un embarazo en curso.		

Los resultados de los estudios clínicos que informaron los resultados, incluidas las tasas de fracaso para el embarazo en curso, por edad gestacional se presentan en la Tabla 4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg****Tabla 4 Resultado por edad gestacional después del tratamiento con mifepristona y misoprostol (bucal) para los EE. UU. Y los EE. UU. Estudios clínicos**

	<49 días			50-56 días			57-63 días			64-70 días		
	N	%	Número de estudios evaluables	N	%	Número de estudios evaluables	N	%	Número de estudios evaluables	N	%	Número de estudios evaluables
Aborto completo médico	12,046	98,1	10	3,941	96,8	7	2,294	94,7	9	479	92,7	4
Intervención quirúrgica en embarazo en curso	10,272	0,3	6	3,788	0,8	6	2,211	2	8	453	3,1	3

Un estudio clínico solicitó a los sujetos hasta los 70 días de gestación que estimaran cuándo expulsaron el embarazo, y el 70% proporcionó datos. De estos, 23-38% informaron expulsión dentro de las 3 horas y más del 90% dentro de las 24 horas de haber usado misoprostol.

Contactos y acciones del proveedor en caso de complicaciones

- Asegúrese de que el paciente sepa a quién llamar y qué hacer, incluso ir a la sala de emergencias si ninguno de los contactos proporcionados es alcanzable, o si presenta complicaciones que incluyen sangrado abundante prolongado, dolor abdominal intenso o fiebre [ver recuadro de advertencia].
- Aconsejar al paciente que lleve la Guía del medicamento con ella si visita una sala de emergencia u otro proveedor de atención médica que no prescribió MIFEAPROFA, para que el proveedor sepa que el paciente se está sometiendo a un aborto con MIFEAPROFA.

Cumplimiento con el programa de tratamiento y la evaluación de seguimiento

- Aconsejar al paciente que es necesario completar el programa de tratamiento, incluida una evaluación de seguimiento aproximadamente de 7 a 14 días después de tomar MIFEAPROFA [consulte Dosificación y administración (2.3)].

Explicar:

- o sangrado vaginal prolongado y abundante no es prueba de un aborto completo,
- o si el tratamiento falla y el embarazo continúa, se desconoce el riesgo de malformación fetal,
- o se recomienda que el embarazo en curso se administre por terminación quirúrgica [consulte Dosificación y administración (2.3)]. Informe al paciente si brindará dicha atención o la derivará a otro proveedor.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**MIFEAPROFA COMPRIMIDOS 200 mg**

Fertilidad posterior

- Informar al paciente que puede haber otro embarazo después del aborto con medicamentos y antes de reanudar la menstruación normal.
- Informe a la paciente que la anticoncepción puede iniciarse tan pronto como se haya confirmado la expulsión del embarazo, o antes de que reanude las relaciones sexuales.