

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mifegyne 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de mifepristona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos amarillo claro, cilíndricos, biconvexos, con un diámetro de 11 mm con "167 B" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

Para la interrupción del embarazo, la antiprogesterona mifepristona y el análogo de prostaglandina sólo pueden prescribirse y administrarse de acuerdo con las disposiciones legales del país.

4.1 Indicaciones terapéuticas

1- Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso.

En uso secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta 63 días de amenorrea (ver sección 4.2).

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

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

4- Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina.

En pacientes en los que no puede usarse prostaglandina u oxitocina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

1. Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

El método de administración será el siguiente:

- Hasta 49 días de amenorrea:

La mifepristona se toma como una dosis oral única de 600 mg (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno), seguida, 36 a 48 horas más tarde, de la administración del análogo de prostaglandina: misoprostol 400 microgramos por vía oral, o gemeprost 1 mg por vía vaginal.

- Entre 50 y 63 días de amenorrea:

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

Alternativamente, puede también usarse 200 mg de mifepristona (es decir, 1 comprimido de 200 mg) 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).

La información sobre la posología de misoprostol o gemeprost se puede encontrar en sus respectivas fichas técnicas y prospectos.

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

La mifepristona se toma como una dosis oral única de 200 mg (1 comprimido), seguida de la interrupción quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde (pero no más tarde).

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

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

4. Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina

La mifepristona se toma como una dosis oral diaria de 600 mg (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) 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.

Los vómitos durante los 45 minutos posteriores a la toma de mifepristona podrían reducir su eficacia: en este caso se recomienda tomar una nueva dosis de 600 mg de mifepristona (por ejemplo 3 comprimidos de 200 mg cada uno) por vía oral.

Población pediátrica

Solo se dispone de datos limitados sobre el uso de mifepristona en adolescentes.

4.2.2 Forma de administración

Los comprimidos de mifepristona son solo para uso oral y no deben tomarse por ninguna otra vía de administración.

4.3 Contraindicaciones

Este producto NUNCA DEBE prescribirse en las siguientes situaciones.

EN TODAS LAS INDICACIONES:

- insuficiencia suprarrenal crónica,
- hipersensibilidad a mifepristona o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- asma grave no controlada 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 seleccionado.

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.

En la indicación: 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 seleccionado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Debido a sus propiedades abortivas, la mifepristona nunca debe utilizarse en una mujer con un embarazo en curso que desee completar.

El tiempo de embarazo debe determinarse a partir de las preguntas y la exploración clínica realizadas a la paciente. Se recomienda realizar una ecografía uterina.

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

- ***Malnutrición.***
- ***Insuficiencia hepática.***
- ***Insuficiencia renal.***

1. 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:

- la necesidad de combinar el tratamiento con la administración de un análogo de prostaglandina en la segunda visita entre 36 y 48 horas después de la administración de este medicamento,
- la necesidad de una visita de seguimiento (tercera visita) dentro de los 14 a 21 días posteriores a la toma de mifepristona con el fin de comprobar la expulsión completa,
- el 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 mifepristona.

• Riesgos relacionados con el método

- **Fracasos**

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

En el caso raro de expulsión incompleta, puede ser necesaria la extirpación quirúrgica.
La eficacia del método disminuye con la paridad, y consecuentemente, aumenta con 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 mifepristona) que puede ser abundante. El sangrado se produce en casi todos los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de la expulsión completa.

El sangrado puede producirse muy rápido después de la toma de misoprostol, y a veces más tarde:

- En el 60% de los casos, la expulsión se produce durante las 4 horas posteriores a la toma de misoprostol.
- En el 40% restante de los casos, la expulsión se produce durante las 24 a 72 horas posteriores a la toma de misoprostol.

Raras veces la expulsión puede producirse antes de la administración del análogo de prostaglandina (alrededor del 3% de los casos). Esto no impide la visita de seguimiento con el fin de comprobar la expulsión completa y el vaciado del útero.

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. Este sangrado tiene una duración superior a 12 días y/o es más abundante que el sangrado menstrual normal.

Debe efectuarse una visita de seguimiento en los días 14 a 21 tras la toma de mifepristona para verificar mediante los medios apropiados (examen clínico junto con medición de Beta-GCH o ecografía) 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 seguimiento, debe comprobarse su desaparición en el transcurso de pocos días. Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser necesaria otra ecografía.

La persistencia de sangrado vaginal en este punto podría significar un aborto incompleto, o un embarazo ectópico no diagnosticado, y debe considerarse la realización de un tratamiento adecuado.

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.

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

- Infección

Se han notificado casos graves (incluidos casos mortales) de shock tóxico y shock séptico después de una infección por patógenos atípicos (*Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*), después de un aborto médico mediante el uso de 200 mg de mifepristona seguido de una administración vaginal o bucal no autorizada de comprimidos de misoprostol.

Los médicos deben ser conscientes de esta potencial complicación mortal.

2. 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.

Precauciones de empleo

1.- 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 antigluco corticoidea 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.

Aloinmunización Rh

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

Inicio de medidas anticonceptivas después de la interrupción médica del embarazo

Durante los ensayos clínicos, se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reanudación de la menstruación. Por lo tanto, cuando se confirme la interrupción de embarazo mediante un procedimiento médico, se recomienda iniciar inmediatamente las medidas anticonceptivas.

Otros

Deben seguirse también las precauciones relacionadas con los análogos de prostaglandina.

2.- Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

Se han notificado accidentes cardiovasculares raros pero graves (infarto de miocardio y/o espasmo de las arterias coronarias e hipotensión grave) tras la administración intramuscular e intravaginal de dosis altas de análogos de prostaglandina. Misoprostol administrado oralmente también puede constituir un factor de riesgo potencial para los acontecimientos agudos cardiovasculares. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p. ej., de edad superior a los 35 años fumadora crónica, hiperlipidemia, diabetes) o con enfermedad cardiovascular establecida deben tratarse con precaución.

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

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

Forma de administración de Prostaglandina

Durante la toma y las tres horas siguientes a la toma, la paciente debe ser vigilada en el centro de tratamiento, con el fin de no obviar posibles efectos agudos de la administración de prostaglandina. El centro de tratamiento debe disponer de los servicios médicos adecuados.

Cuando se recibe el alta en el centro de tratamiento, todas las mujeres deben ser provistas de los medicamentos adecuados según sea necesario y deben ser asesoradas con respecto a los signos y síntomas que puedan experimentar y tener acceso directo al centro de tratamiento por teléfono o acceso local.

4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

Teóricamente puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades anti prostaglandina de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), incluida la aspirina (ácido acetilsalicílico). Existen algunas evidencias que sugieren que la administración simultánea de AINES en el día de administración de la prostaglandina no tiene un efecto adverso sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica de la interrupción médica del embarazo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 malformaciones en conejos, pero no en ratas, ratones o monos.

En la práctica clínica, se han notificado 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 para el feto, la visita de seguimiento es obligatoria (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Si se diagnostica un fracaso del método en la visita de seguimiento (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, se realizará un control minucioso del embarazo mediante ecografías, con atención especial a las extremidades, en un centro especializado.

Lactancia

La mifepristona se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. En consecuencia, debe evitarse la administración de mifepristona durante la lactancia.

Fertilidad

La mifepristona no afecta a la fertilidad. Es posible que la mujer se quede embarazada de nuevo en cuanto finalice la interrupción del embarazo. Por tanto, es importante informar a la paciente de que debe comenzar inmediatamente a usar un método anticonceptivo una vez confirmada la interrupción del embarazo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen datos que muestren un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos como un efecto adverso inherente al proceso del aborto. Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta este posible efecto adverso.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de aparición de reacciones adversas se clasifica de la manera siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes:

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

Muy raras:

- Se han notificado casos muy raros de shock tóxico y shock séptico mortal o grave (causados por *Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*), con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, tras un aborto médico mediante la administración vaginal o bucal no autorizada de comprimidos de misoprostol para vía oral. Los médicos deben conocer esta posible complicación mortal (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos del sistema nervioso

Raras:

- Dolor de cabeza

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:

- Hipotensión (0,25%)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

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

Frecuentes:

- Espasmos, leves o moderados.

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 raras:

- Angioedema

Trastornos reproductivos y de la mama

Muy frecuentes:

- Dolor tipo cólico o contracciones uterinas muy frecuentes (del 10 al 45%) en las siguientes horas a la toma de prostaglandina.

Frecuentes:

- Sangrado abundante que ocurre aproximadamente en un 5% de los casos y puede requerir curetaje hemostático en el 1,4% de los casos.

Raras:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 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, incluyendo la administración de dexametasona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL/ANTIPROGESTÁGENOS, código ATC: GO3X 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. Aunque los datos clínicos han demostrado que la mifepristona facilita la dilatación del cérvix, 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, se 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 de mifepristona en combinación con 1 mg de gemeprost por vía vaginal sugieren que 200 mg de mifepristona puede 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 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

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).

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

5.2.2 Distribución

En el 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 el aclaramiento plasmático de la mifepristona son inversamente proporcionales a la concentración plasmática de AGA.

Biotransformación

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

5.2.4 Eliminación

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 radiorreceptores, la semivida terminal es de hasta 90 horas, incluyendo todos los metabolitos de mifepristona capaces de unirse a los receptores de progesterona.

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

5.3 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, antiglicocorticoide 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 observaron anomalías fetales (bóveda craneana, cerebro y médula espinal). El efecto fue dependiente de la dosis. En monos, el número de fetos que sobrevivieron a la acción abortiva de mifepristona fue insuficiente para una evaluación concluyente. No se observaron evidencias de teratogenicidad en embriones de ratas y monos posimplantados expuestos a mifepristona *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra(E551)

Almidón de maíz

Povidona (E1201)

Estearato de magnesio(E572)

Celulosa microcristalina(E460)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster precortado unidosis de PVC/aluminio con 1, 3 x 1, 15 x 1 ó 30 x 1 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EXELGYN
216 Boulevard Saint Germain
75007 París,
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62728

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Aprobación del PRM concedida el 19 de agosto de 2009 (fecha de renovación común)

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2015

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>