

MIFEPRISTONA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 9/2/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: mifepristona

Indicación clínica solicitada: Interrupción legal del embarazo

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Obstetricia y Ginecología

Justificación de la solicitud: No consta

Fecha recepción de la solicitud: 8-7-2009

Petición a título: Consenso. Al ser solicitado para una patología donde está contemplado el derecho a la objeción de conciencia, no firman todos los miembros del Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO¹

Nombre genérico: Mifepristona

Nombre comercial: Mifegyne®

Laboratorio: Exelgyn

Grupo terapéutico. Denominación: Otras hormonas sexuales y moduladores del sistema Genital/antiprogéstágenos:. Código ATC: GO3XB

Vía de administración: vía oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Reconocimiento mutuo. Primer país aprobación: Francia (diciembre 1988).

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
200 mg comp	3	815100		16,38 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹

4.1 Mecanismo de acción. La mifepristona es un esteroide sintético con una acción antiprogéstágena como resultado de la competencia con la progesterona en los receptores de la progesterona. En mujeres que reciben dosis superiores o iguales a 1mg/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. 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS:

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

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. (octubre 1999).

FDA²: Terminación médica de embarazo intrauterino hasta los 49 días de embarazo. (agosto 2000).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

-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.

-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.

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

200 mg de mifepristona (un 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.

4.4 Farmacocinética.

La absorción oral es rápida con una biodisponibilidad del 69%. La Cmax se alcanza al cabo de 90 minutos. La dosis respuesta es no lineal. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%. Su vía de metabolización es una oxidación hepática a través del CYP3A4.

Se excreta principalmente por heces (90%) y por orina (10%). Después de la fase de distribución, la eliminación es lenta al principio, la concentración disminuye a la mitad entre las 12 y 72 horas, y después más rápidamente, con una vida media de eliminación de 18 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

No existe ningún otro medicamento con estas características.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al tratarse de un fármaco aprobado por el procedimiento de reconocimiento mutuo no se dispone del EPAR de la EMEA. Sí se dispone del informe CDER de la FDA.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Aunque la indicación solicitada en el Hospital es la interrupción voluntaria del embarazo en el segundo trimestre (16 a 22 semanas), los primeros ensayos clínicos pivotaes que dieron lugar a la aprobación en Estados Unidos fueron en el primer trimestre, por lo que se muestran en primer lugar. Como se trata de un fármaco comercializado hace tiempo con muchos ensayos clínicos, estos se muestran en una tabla resumen para la indicación aprobada.

Tabla 1.

Referencia: FDA: CDER²

-Nº de pacientes: 2121
-Diseño: 2 ensayos prospectivos, abiertos y multicéntricos con 2 protocolos idénticos.
-Tratamiento grupo activo: 3 grupos: 1-amenorrea de ≤49 días, 2-amenorrea de 50-56 días, 3-amenorrea de 57-63 días. Las pacientes reciben 200 mg de mifepristona el día 1 y 200 mcg de misoprostol vía oral día 3, siendo revisadas a las 4 horas de administración de misoprostol y 15 días después.
-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, solicitan interrupción voluntaria del embarazo, embarazo con amenorrea de ≤63 días.
-Criterios de exclusión: Enfermedad renal, respiratoria, hepática severa o tromboembolismo, enfermedad cardíaca diabetes insulino dependiente, hipertensión, anemia, defecto en la coagulación, DIU, lactancia, mayores de 35 años, fumadora de más de 10 cigarrillos/día. Contraindicaciones para el uso de mifepristona o misoprostol.
-Pérdidas: 106

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo 1 ≤49 días N (827)	Grupo 2 50-56 días N (678)	Grupo 3 57-63 días N (510)
Resultado principal			
-Aborto completo	762 (92%)	563 (83%)	395 (77%)
mifepristona sola	40 (5%)	12 (2%)	4 (<1%)
mifepristona+misoprostol	722 (87%)	551 (81%)	391 (77%)
Resultados secundarios de interés			
-Tiempo para conseguir aborto completo			
mifepristona sola	40 (4,8%)	12(1,8%)	4 (0,8%)
≤ 4h tras misoprostol	376 (45,5%)	312 (46%)	178 (34,9%)
> 4 h <fin día 4	178 (21,5%)	118 (17,4%)	118 (23,1%)
tras día 4	168 (20,3%)	121 (17,8%)	95 (18,6%)
intervención quirúrgica	65 (7,9%)	115 (17,0%)	115 (22,5%)

Tabla 1.

Referencia: OMS. BJOG 2000³

-Nº de pacientes: 1589
-Diseño: Multicéntrico, randomizado, doble ciego.
-Tratamiento grupo activo: 600 mg de mifepristona el día 1 y 400 mcg de misoprostol vía oral día 3, grupo control 200 mg de mifepristona el día 1 y 400 mcg de misoprostol vía oral día 3, siendo revisadas a las 3 horas de administración de misoprostol y 15 y 43 días después.
-Criterios de inclusión: edad legal para terminación de embarazo, solicitan interrupción voluntaria del embarazo, embarazo con amenorrea de ≤35días.
-Criterios de exclusión: Enfermedad renal, respiratoria, hepática severa o tromboembolismo, enfermedad cardíaca diabetes insulino dependiente, hipertensión, anemia, defecto en la coagulación, DIU, lactancia, mayores de 35 años, fumadora de más de 10 cigarrillos/día. Contraindicaciones para el uso de mifepristona o misoprostol.
-Pérdidas: 106

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo 1 200 mcg N (792)	Grupo 2 600 mcg N (797)
---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

Resultado principal -Aborto completo	707 (89,3%) (IC 95% 86-9-91,3)	702 (88,1%) (IC 95% 85,6-90,2)		
Tasa de fallo dosis	10,7%	11,9 %	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,6-1,2)

Tabla 3.1 Ensayos clínicos del uso de mifepristona combinada con en segundo trimestre

Referencias	N (nº pac)	Mifepristona	Misoprostol	Tiempo hasta aborto (horas)	Éxito a las 24 horas (%)*
Chai et al (2009 ⁴)	71	200 mg	600 mcg vag a la vez de mifepristona, luego 400 mcg/3 h	10	92%
	70	200 mg	600 mcg vag, luego 400 mcg/3 h*	4,9	100%
Kapp et al (2007 ⁵)	341	600 mg	400 mcg oral, luego 200 mcg/6 h*	10	97%
	340	placebo	400 mcg oral, luego 200 mcg/6 h*	18	72%
Tang et al (2005f) ⁶	112	200 mg	400 mg subling/3 h hasta 5 dosis*	5,5	91%
	113	200 mg	400 mg oral/3 h hasta 5 dosis*	7,5	85%
Hamoda et al (2005 ⁷)	51	200 mg	600 mcg subling luego 400 mcg/3 h*	5,3	92%
	50	200 mg	800 mcg vag, luego 400 mcg/3 h*	5,4	97%
El-Refaey (1995) ⁸	49	600 mg	600 mcg vag, luego 400 mcg/3 h*	6	97%
	74	600 mg	600 mcg vag, luego 400 mcg/3 h oral*	6,7	97%

(*) misoprostol se administra 36-48 horas después de mifepristona

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

De los ensayos clínicos en el primer trimestre se desprende que la mifepristona para ser efectiva debe ser administrada junto con una prostaglandina. En cuanto a la dosis de mifepristona, se ha demostrado en el primer trimestre, que 200 mcg tienen una eficacia similar a 600 mcg.

La eficacia de mifepristona en el segundo trimestre de embarazo ha sido demostrada por Rodger et al (1990)⁹ en un ensayo clínico donde se comparó con placebo, asociado en ambos casos a gemeprost y por Ho et al (1995)¹⁰ comparada con tallos de laminaria, también ambos grupos con gemeprost. De los resultados se concluye que el tratamiento con mifepristona previo a misoprostol aumenta la tasa de éxito, disminuye el tiempo hasta aborto y reduce la cantidad de prostaglandina necesaria.

La dosis de mifepristona aprobada para el segundo trimestre es de 600 mcg, pero se ha demostrado (Webster et al 1996¹¹) que la tasa de abortos y el tiempo hasta aborto son los mismos con dosis de 200 mcg. Aunque el mayor efecto en el miometrio se alcanza 36-48 horas tras el tratamiento con mifepristona, cuando se administra 24-36 horas antes puede aparecer un ligero aumento en el tiempo hasta aborto, con una eficacia similar (Urquhart et al 1990¹², Heikinheimo et al 2004¹³, Nilas et al 2007¹⁴).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

*Lalitkumar S et al*¹⁵: El tratamiento con mifepristona-misoprostol es un método efectivo y seguro para el aborto médico en el segundo trimestre. En la mayoría de los pacientes no es necesaria la evacuación quirúrgica de la placenta. Se necesitan más estudios para comparar los métodos médicos con los quirúrgicos. Pacientes que hayan tenido una cesárea previa necesitan ser manejados con más cuidado para poder detectar complicaciones. Se necesitan más estudios que confirmen la seguridad de los métodos médicos en estos pacientes. Recomienda mifepristona 200 mg oral, seguido 24-48 horas más tarde de misoprostol 800 mcg vaginal y posteriormente 400 mcg oral cada 3 horas, hasta un máximo de 4 dosis.

*Vargas J et al*¹⁶: La inducción médica del aborto en el segundo trimestre es una alternativa segura y efectiva a la dilatación y evacuación. Los protocolos que usan mifepristona con misoprostol parecen ser los más efectivos, seguros y tienen un tiempo hasta aborto menor con mínimos efectos secundarios. Existen todavía muchas áreas de investigación futura, como una

comparación prospectiva de la dilatación más evacuación frente a mifepristona con misoprostol.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Cochrane¹⁷: La dilatación y evacuación parecen asociarse a menos efectos adversos generales y dolor que la inducción con mifepristona y misoprostol. Sin embargo, la inducción con mifepristona y misoprostol parece ser efectiva y aceptable. Se necesitan ensayos con poder estadístico adecuado para comparar los métodos médicos y quirúrgicos que se utilizan actualmente para el aborto en el segundo trimestre.

RCOF¹⁸: Para gestaciones mayores de 15 semanas, el aborto quirúrgico por dilatación más evacuación, precedido por una dilatación cervical es seguro y efectivo cuando lo realizan especialistas con experiencia suficiente en este tipo de abortos (grado de recomendación (GR) A). El aborto médico con mifepristona seguido de una prostaglandina es un método apropiado y ha demostrado ser seguro y efectivo (GR B). La dosis adecuada de misoprostol es de 200 mcg (GR A). El régimen recomendado es: mifepristona 200 mcg oral, seguido a las 36-48 horas de misoprostol 800 mcg vaginal, y posteriormente 400 mcg vaginal, cada 3 horas, hasta un máximo de 4 dosis orales (GR A).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

- Genitourinarias: hemorragias copiosas (5%), de las cuales pueden requerir legrado hemostático el 1.4% de los casos. Espasmos uterinos (10-45%), en la horas siguientes a la administración. Rotura uterina (rara vez) tras la administración de prostaglandinas durante la inducción de la terminación del embarazo del 2º trimestre o la inducción del parto por muerte fetal in útero a lo largo del 3º trimestre. Este efecto adverso fue más frecuente en multiparas o en mujeres con cicatriz por cesárea.
- Infección tras el aborto. Se han notificado sospechas de infección o infecciones confirmadas (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria) en menos del 5% de las mujeres.
- Gastrointestinales: Espasmos abdominales, náuseas, vómitos. Además debido a la prostaglandina: diarrea (frecuente),
- Rara vez hipotensión (0.25%).
- Dermatológicas/alérgicas: erupción cutánea (0.2%), casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, y necrolisis epidérmica.
- Otros: casos excepcionales de cefalea, malestar, síntomas vagales (sofocos, vértigos, escalofríos) y fiebre.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La FDA ha emitido una información postcomercialización de seguridad¹⁹ sobre 4 muertes entre 2000 y 2004, (1/100.000 mujeres que abortaron) debidas a sepsis tras uso de mifepristona más misoprostol. La mayoría de las afectadas estaban infectadas con la bacteria *Clostridium sordellii*. No se sabe si estos fármacos son los causantes de estas muertes. En todos los casos la vía de administración del misoprostol fue vaginal.

Es posible que este régimen (que involucra la inserción vaginal en condiciones no estériles) pueda predisponer a las pacientes a infecciones mientras el cérvix esta abierto. Los síntomas de la infección por *C. sordellii* son calambres, dolor abdominal, náuseas y vómitos tras 24 horas tras finalizar el aborto.

La EMEA ha incluido en la ficha técnica una advertencia del riesgo de uso de comprimidos de misoprostol para uso oral por vía vaginal.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones

Embarazo: El efecto abortivo de la mifepristona ha impedido a las dosis terapéuticas evaluar los posibles efectos teratogénicos en el feto. Si se diagnostica un embarazo en curso viable, y la paciente desea continuar con su embarazo, los datos disponibles son muy limitados para asegurar una correcta terminación del embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la mifepristona se excreta con la leche materna. Uso contraindicado durante la lactancia.

En pacientes con alteraciones de la coagulación o anemia: evaluar la conveniencia del método médico o el quirúrgico dado que hasta un 1.4% pueden tener hemorragia copiosa que obligue a un legrado hemostático durante el método médico de terminación del embarazo.

El uso de mifepristona requiere la determinación Rh y por tanto la aloimmunización Rh así como otras medidas generales utilizadas habitualmente durante cualquier terminación de embarazo. 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).

Contraindicaciones:

- Insuficiencia suprarrenal crónica.
- Asma grave no controlada.
- Porfiria hereditaria
- Por ausencia de estudios específicos, no se recomienda en pacientes con: insuficiencia renal, insuficiencia hepática o desnutrición.

-Interacciones:

Debido a la actividad antiglucoesteroidea de la mifepristona, la eficacia de la corticoterapia a largo plazo, incluyendo corticoesteroides inhalados en pacientes asmáticos, puede disminuir durante los 3 a 4 días siguientes a la administración de mifepristona, por lo que debería ajustarse el tratamiento.

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 anticonvulsivantes (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.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	Medicamento*
	Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *	16,38 €
Posología	1 comp 24-36 horas antes de misoprostol
Coste unitario misoprostol (PVL+IVA) *	3,9
Coste tratamiento completo misoprostol	46,8€
Coste global *** o coste global tratamiento/año	63,18€

* Coste para el tratamiento completo de un día con un comprimido de mifepristona, 4 comprimidos de misoprostol en la dosis inicial y 2 comprimidos de misoprostol cada 4 horas hasta un máximo de 4 tomas. El protocolo de ILE elaborado en el Hospital establece que si no se ha conseguido aborto en las primeras 24 horas se repita el ciclo, pero no se ha tenido en cuenta, ya que según los estudios, un 97% de las mujeres alcanzan un aborto completo en las primeras 24 horas.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

El aborto médico en el segundo trimestre es una opción eficaz y segura frente al aborto quirúrgico, que necesita más medios y personal entrenado para su realización.

El régimen de mifepristona seguido de una prostaglandina es el método farmacológico recomendado según la evidencia de los ensayos publicados. Es el método recomendado por la OMS. El tratamiento con mifepristona previo a misoprostol aumenta la tasa de éxito, disminuye el tiempo hasta aborto y reduce la cantidad de prostaglandina necesaria.

Entre las prostaglandinas, el misoprostol vía vaginal es la más cómoda de usar, eficaz y de más bajo coste (Véase informe de inclusión de misoprostol).

La dosis más eficaz y con menos efectos secundarios de mifepristona en los ensayos clínicos es de 200 mcg 24-48 horas antes de la administración de misoprostol.

Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales y hemorragias vaginales. Se debe vigilar la posible aparición de infecciones.

-La propuesta de los autores del informe es que sea incluido en la Guía para la interrupción legal del embarazo en el segundo trimestre según el protocolo elaborado.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica especialidad Mifegyne®. Disponible en:

<https://sinaem4.agedmed.es:443/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62728&formato=pdf&formulario=FICHAS>

² FDA CDER Mifepristone. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20687_Mifepristone_medr_P1.pdf

³ Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. BJOG 2000;107(4):524-30.

⁴ Chai J, Tang OS, Hong QQ, Chen QF, Cheng LN, Ng E et al. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. Human Reproduction 2009; 24(2):320-4.

⁵ Kapp N, Borgatta L, Stubblefield P, Vragovic O, Moreno N. Mifepristone in Second-Trimester Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2007;110: 1304-10.

⁶ Tang OS, Chan CC, Kan AS and Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12–20 weeks gestation. Hum Reprod 2005; 20:3062–3066.

⁷ Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13–20 weeks gestation. Hum Reprod 2005; 20:2348–2354.

⁸ El-Refaey H, Templeton. A Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. Hum Reprod 1995;10:475–478.

⁹ Rodger MW, Baird DT. Pretreatment with mifepristone (RU 486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. Br J Obstet Gynecol 1990; 97:41–5.

¹⁰ Ho PC, Tsang SS, Ma HK. Reducing the induction to abortion interval in termination of second trimester pregnancies: a comparison of mifepristone with laminaria tent. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:648–651.

¹¹ Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:706–9.

¹² Urquhart DR, Templeton AA The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. Hum Reprod 1990; 5:883–6.

¹³ Heikinheimo O, Suhonen S, Haukkamaa M. One- and 2-day mifepristone-misoprostol intervals are both effective in medical termination of second-trimester pregnancy. Reprod Biomed Online 2004; 8:236–9.

¹⁴ Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone-misoprostol interval for second trimester abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1117–1121.

¹⁵ Lalitkumar S; Bygdeman M; Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. Human reproduction update 2007;13(1):37-52.

¹⁶ Vargas J; Diedrich, J. Second-Trimester Induction of Labor. Clinical Obstetrics and Gynecology 2009;52(2):188-197.

¹⁷ Lohr PA, Hayes JL, Gemzell-Danielsson K. Métodos quirúrgicos versus médicos para el aborto inducido del segundo trimestre (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

¹⁸ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists The Care of Women Requesting Induced Abortion. Guidelines No. 7. RCOG, London. 2004.

¹⁹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111323.htm>

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/02/2010 Fecha de notificación: 28/04/2010

“Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: Interrupción legal del embarazo en el segundo trimestre según protocolo elaborado.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas