RESUMEN PROGRAMATICO

MÚLTIPLES INDICACIONES DE LA MIFEPRISTONA EN SALUD REPRODUCTIVA: UNA OPORTUNIDAD DESAPROVECHADA PARA AMPLIAR EL ACCESO



Cuando la evidencia avala el uso seguro y efectivo de un medicamento o dispositivo, se debe ofrecer a las mujeres la posibilidad de escoger las distintas opciones para el cuidado de su salud y esto es aplicable a los tratamientos que usan mifepristona. Con frecuencia, la mifepristona representa una alternativa de tratamiento no invasivo especialmente atractiva para los sistemas de salud y para las mujeres.

La mifepristona es una antiprogestina que bloquea la actividad de la hormona progesterona necesaria para mantener un embarazo. La mifepristona también puede reblandecer y dilatar el cérvix y puede utilizarse para alcanzar la maduración cervical, necesaria para ciertos procedimientos médicos.[1] Se le conoce principalmente por su uso, en combinación con el misoprostol, para la inducción de un aborto con medicamentos.

A pesar de que el número de países con acceso a la mifepristona crece cada año, el medicamento aún no se encuentra disponible en muchos lugares. En otros, está oficialmente registrada, pero no se puede obtener debido a una variedad de barreras relacionadas con el estigma y la comercialización. Como resultado, las poblaciones que se podrían beneficiar – incluyendo mujeres y niñas, jóvenes y mujeres en situación de vulnerabilidad, poblaciones rurales y remotas– no pueden acceder a este medicamento seguro y efectivo.

Indicaciones Adicionales de la Mifepristona

- **Pérdida temprana del embarazo**
- **Muerte fetal intrauterina tardía**
- **Aborto con medicamentos del segundo trimestre**
- **Preparación cervical**

Una estrategia para aumentar la disponibilidad y la sostenibilidad de mercado de la mifepristona es registrarla para indicaciones adicionales. Varias de estas indicaciones "no controversiales" son legales en la mayoría de las jurisdicciones y podrían representar un punto de entrada del medicamento para que sea incluido en los registros nacionales de medicamentos, esté disponible en los hospitales y otros establecimientos de salud, y sea integrado a los sistemas de salud.

En los países donde hay indicaciones altamente restrictivas para el aborto legal y/o donde la oposición al aborto electivo afecta los procesos para el registro del medicamento, la posibilidad de enfocarse en otras indicaciones de la mifepristona podría eliminar algunos de los obstáculos para su registro.

Adicionalmente y de cara a las limitaciones presupuestarias en la atención de salud, la adquisición de un medicamento que sirva para múltiples indicaciones podría ser más atractivo para los sistemas de salud.

Por último, cada indicación listada en la etiqueta de una tableta de mifepristona (200mg) tiene el potencial de atraer a diferentes usuarios y ampliar la comercialización de este medicamento.

Pérdida temprana del embarazo

EXPLICACIÓN DE LA INDICACIÓN

La pérdida temprana del embarazo ocurre en un 15-20% de los embarazos reconocidos. Un tipo de pérdida temprana del embarazo es el "aborto diferido" en el que un embarazo no viable es retenido. Esto incluye embarazos anembriónicos o casos de pérdida de embrión o pérdida fetal temprana. Se puede buscar tratamiento para expulsar el embarazo, y en muchos contextos esto incluye el manejo expectante o procedimientos como el legrado o la aspiración al vacío, que requieren de un proveedor capacitado, equipo especial, condiciones estériles y a menudo anestesia. El uso de medicamentos para la evacuación uterina es una alternativa atractiva. Existe abundante evidencia que avala el uso de misoprostol para un aborto diferido [2-9] y recientemente ha surgido nueva evidencia sobre el uso de mifepristona para esta indicación.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- Algunos primeros estudios pequeños incluían la mifepristona con o sin misoprostol para el manejo del aborto diferido con resultados mixtos[10–26] . Estos estudios resaltaron problemas en relación a la definición de casos consistentes.[27,28]
- Un ensayo grande controlado y aleatorizado publicado en el *New England Journal of Medicine* reporta que el tratamiento previo con mifepristona antes del misoprostol para el manejo de la pérdida temprana de embarazo resultó en una expulsión completa para un número significativamente mayor en comparación con el uso de misoprostol solo[29] y un estudio controlado y aleatorizado recientemente terminado sobre aborto diferido demostró que el pretratamiento con mifepristona da como resultado el uso de menos dosis de misoprostol.[30]
- La evidencia actual avala el mismo esquema de mifepristona y misoprostol que se encuentra en un paquete combinado de medicamentos (*combi-pack*).

NOTA: Existe un estudio amplio actualmente en curso en el Reino Unido sobre este tema: https://www.medscinet.net/mifemiso/

Muerte fetal intrauterina tardía

EXPLICACIÓN DE LA INDICACIÓN

La muerte fetal intrauterina tardía (IUFD, por sus siglas en inglés) ocurre cuando un feto ya no está vivo y requiere ser expulsado del útero. La evacuación oportuna es necesaria para evitar el desarrollo de cuadros que pueden poner en peligro la vida de la mujer, como coagulopatías maternas o infecciones serias, así como para reducir el estrés emocional.[31–33] Las opciones para el manejo de la IUFD incluyen: el manejo expectante, que puede aumentar el riesgo de infección y ser menos cómodo para la mujer; el manejo quirúrgico, que requiere competencias especializadas que pueden no estar disponibles en algunos escenarios, y el manejo con medicamentos, que es más efectivo cuando se utiliza mifepristona.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- El *Royal College of Obstetricians & Gynecologists* (RCOG), el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) y los Lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos recomiendan el uso de mifepristona para el manejo de la IUFD.[34–36]
- Se ha encontrado que el uso de mifepristona sola induce la expulsión del feto en casos de IUFD, en aproximadamente el 61-67% de las mujeres.[37–39]
- Cuando la mifepristona se combina con una prostaglandina, las tasas de eficacia mejoran.[40–49]
- Varios estudios recientes han demostrado que cuando se compara un esquema de misoprostol solo con un esquema combinado de mifepristona y misoprostol, la combinación produce resultados más rápidos en la expulsión.[50–55]
- La evidencia actual avala el mismo esquema de mifepristona y misoprostol que se encuentra en un paquete combinado de medicamentos (*combi-pack*).

Aborto con medicamentos del segundo trimestre

EXPLICACIÓN DE LA INDICACIÓN

El aborto del segundo trimestre generalmente se refiere a los abortos que ocurren durante las 12-24 semanas de gestación. Los abortos durante este periodo se realizan por una diversidad de razones, que incluyen la voluntad de la paciente, cuando es necesario salvar la vida de la madre, por defectos fetales y en casos de violación y/o incesto.[56] De acuerdo con el *Proyecto de la OMS sobre Políticas Globales para el Aborto*, aun cuando el aborto electivo es legal en 50 países, en 80 está legalmente permitido en casos de malformación fetal y en 115 está permitido para salvar la vida de la persona embarazada.[58] Estas condiciones a menudo se presentan –o solo se identifican– durante el segundo trimestre y el aborto con medicamentos podría jugar un papel clave en estos casos, ya que no siempre se cuenta con la habilidad técnica para realizar un aborto quirúrgico. Las mujeres podrían también preferir un método con medicamentos en vez de un procedimiento quirúrgico.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- Existe evidencia significativa que demuestra que la combinación de mifepristona y misoprostol es superior al misoprostol solo para aborto con medicamentos en el segundo trimestre.[59–62]
- Los regímenes recomendados de mifepristona y misoprostol son altamente efectivos y bien tolerados, están asociados con tiempos más cortos para la evacuación total en comparación con esquemas de misoprostol solo, y las complicaciones son eventos poco frecuentes.
- Recientes análisis también han demostrado que el método puede ofrecerse como servicio ambulatorio de día, lo que mejoraría la calidad del servicio y sería más costo-efectivo para las mujeres y los sistemas de salud.[63–66]
- La OMS y el RCOG recomiendan la combinación mifepristona-misoprostol para el aborto en el segundo trimestre.[34,67]

Preparación cervical

EXPLICACIÓN DE LA INDICACIÓN

Antes de un aborto quirúrgico, el cérvix debe prepararse o reblandecerse para que el procedimiento sea más seguro, más corto y fácil. La preparación cervical es de importancia particular en gestaciones más avanzadas. Los dilatadores osmóticos, el misoprostol y la mifepristona, solos o combinados, son todos opciones para la preparación cervical. Aunque la preparación cervical se utiliza antes de otros procedimientos obstétricos, la evidencia actual que se tiene con la mifepristona está relacionada con el aborto.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- Una revisión del 2010 de la *Biblioteca Cochrane* incluye a la mifepristona como un método efectivo de preparación cervical para abortos quirúrgicos de primer trimestre.[68]
- Una revisión del 2010 de la *Biblioteca Cochrane* encontró que, aunque agregar la mifepristona al misoprostol mejoraba la dilatación cervical en abortos de segundo trimestre, también aumentaba el tiempo del procedimiento y la frecuencia de expulsiones antes del procedimiento comparado con el uso de misoprostol solo.[69]
- Un amplio ensayo controlado y aleatorizado realizado el 2015 concluyó que "A pesar de no haber diferencia en tiempo operativo, agregar mifepristona facilita la dilatación y evacuación en comparación con el uso de dilatadores osmóticos solos, y es mejor tolerada que el misoprostol".[70]
- Las mujeres prefieren la mifepristona a los dilatadores osmóticos para la preparación cervical de segundo trimestre y reportan menos dolor.[71]
- Cuando se utiliza mifepristona con dilatadores osmóticos el día previo a un procedimiento de Dilatación y Evacuación(D&E) después de las 19 semanas con misoprostol antes del procedimiento, se requieren menos dilatadores.[72]

RESUMEN PROGRAMTICO

Indicación	Recomendaciones en guías o lineamientos internacionales
Pérdida temprana del embarazo	NICE: No ofrecer mifepristona como tratamiento para abortos incompletos o diferidos. (*Embarazo ectópico y aborto espontáneo: diagnóstico y manejo inicial*. NG126, 2012) OMS: El misoprostol es el tratamiento recomendado para aborto incompleto y aborto inevitable. No hay mención de mifepristona para la pérdida temprana de embarazo. (*Manejo del aborto con medicamentos 2018*; *Manejo de las complicaciones del embarazo y del parto 2017*)
IUFD	OMS: El manejo con medicamentos de la IUFD incluye el uso de mifepristona en combinación con misoprostol (recomendado) o misoprostol solo (alternativa). (*Manejo del aborto con medicamentos 2018*) RCOG: Se recomienda una combinación de mifepristona y una prostaglandina como tratamiento de primera línea para muerte intrauterina tardía y óbitos en úteros que no tienen cicatrices. Para mujeres con un historial de cesáreas en el segmento inferior, se puede utilizar mifepristona sola. (*Lineamientos Greentop 55, 2010*) NICE: Si una mujer que ha tenido una IUFD tardía elige proceder con la inducción del trabajo de parto, se deberá utilizar mifepristona seguida por una prostaglandina por vía vaginal E_2 o misoprostol. (*Guía clínica NICE 70, 2013*)
Aborto con medicamentos del 2° trimestre	OMS: Para el manejo con medicamentos del aborto inducido ≥12 semanas de gestación…sugerimos el uso de 200 mg mifepristona administrada oralmente, seguida de dosis repetidas 1–2 días después de 400 µg de misoprostol administrado por vías vaginal, sublingual o bucal cada 3 horas. (*Manejo del aborto con medicamentos 2018*) FIGO: Para >13 semanas, si se cuenta con mifepristona (preferible), siga el régimen prescrito de mifepristona + misoprostol: 200 mg mifepristona seguida 36-48 horas más tarde por dosis repetidas de 400 µg de misoprostol por vías vaginal, sublingual o bucal. No hay una dosis máxima recomendada de misoprostol. RCOG: Los esquemas de aborto con medicamentos que utilizan 200 mg de mifepristona oral y misoprostol son efectivos y apropiados en cualquier gestación. (*Guía Clínica #7, 2011*)
Preparación cervical antes de un aborto quirúrgico	OMS: Las recomendaciones para preparación cervical antes de un aborto quirúrgico de entre ≤12-14 semanas incluyen la administración de 200 mg de mifepristona por vía oral, 24–48 horas antes del procedimiento (*OMS 2014*) RCOG: Los lineamientos establecen que 200 mg de mifepristona es efectiva para preparación cervical y es un régimen permitido, pero el método con medicamentos recomendado hasta las 14 semanas de gestación es el misoprostol (*Guía Clínica #7, 2011*)

OTRAS

Una revisión del 2009 de la *Biblioteca Cochrane* sobre el uso de mifepristona para la inducción del trabajo de parto concluyó que la evidencia era insuficiente. Desde esa fecha se han realizado algunos pequeños estudios que se han publicado y que sugieren que la mifepristona es efectiva para esta indicación.[73] Sin embargo, debido a la incipiente naturaleza de esta área y a la poca probabilidad que sea incluida entre las "indicaciones no controversiales" no estamos incluyendo, en esta revisión, a la mifepristona para la inducción del trabajo de parto.

Aunque la mifepristona se utiliza para otras indicaciones, como anticoncepción de emergencia, fibromas uterinos y para el manejo de la enfermedad de Cushing, la tableta no es de la misma dosis y, por lo tanto, dichas indicaciones no han sido abordadas en esta hoja informativa. Actualmente se siguen explorando otras indicaciones adicionales (depresión refractaria, alcoholismo) pero también utilizan una tableta con una dosis distinta.

REFERENCES

1. Brogden, R. N., Goa, K. L. & Faulds, D. Mifepristone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 45, 384–409 (1993).
2. Hang-lin, W. *et al.* Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep. Nat. Publ. Group Lond.* 7, 1–9 (2017).
3. Zhang, J. *et al.* A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N. Engl. J. Med.* 353, 761–769 (2005).
4. Ngoc, N. T. N., Blum, J., Westheimer, E., Quan, T. T. V. & Winikoff, B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 87, 138–142 (2004).
5. Tang, O. S. & Ho, P. C. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 18, 581–586 (2006).
6. Tang, O. S., Lau, W. N. T., Ng, E. H. Y., Lee, S. W. H. & Ho, P. C. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 18, 176–181 (2003).
7. Tang, O. S. *et al.* A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 21, 189–192 (2006).
8. Zalányi, S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105, 1026–1028 (1998).
9. Neilson, J. P., Vazquez, J. C. & Hickey, M. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, (2006).
10. Grønlund, A. *et al.* Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 81, 1060–1065 (2002).
11. Torre, A. *et al.* Immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, 215.e1–6 (2012).
12. Kollitz, K. M., Meyn, L. A., Lohr, P. A. & Creinin, M. D. Mifepristone and misoprostol for early pregnancy failure: a cohort analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204, 386.e1–386.e6 (2011).
13. Wagaarachchi, P. T., Ashok, P. W., Narvekar, N., Smith, N. C. & Templeton, A. Medical management of early fetal demise using a combination of mifepristone and misoprostol. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 16, 1849–1853 (2001).
14. Coughlin, L. B., Roberts, D., Haddad, N. G. & Long, A. Medical management of first trimester miscarriage (blighted ovum and missed abortion): is it effective? *J. Obstet. Gynaecol.* 24, 69–71 (2004).
15. Chia, K. V. & Ogbo, V. I. Medical termination of missed abortion. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* 22, 184–186 (2002).
16. Schreiber, C. A., Creinin, M. D., Reeves, M. F. & Harwood, B. J. Mifepristone and misoprostol for the treatment of early pregnancy failure: a pilot clinical trial. *Contraception* 74, 458–462 (2006).
17. Asch, R. H. *et al.* Non-surgical expulsion of non-viable early pregnancy: a new application of RU 486. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 5, 481–483 (1990).
18. el-Refaey, H., Hinshaw, K., Henshaw, R., Smith, N. & Templeton, A. Medical management of missed abortion and anembryonic pregnancy. *BMJ* 305, 1399 (1992).
19. Lelaidier, C., Baton-Saint-Mleux, C., Fernandez, H., Bourget, P. & Frydman, R. Mifepristone (RU 486) induces embryo expulsion in first trimester non-developing pregnancies: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 8, 492–495 (1993).
20. Bouschbacher, L. *et al.* Évaluation de l'association mifépristone-misoprostol pour la prise en charge médicale des fausses couches retardées. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 42, 832–837 (2014).
21. Stockheim, D. *et al.* A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil. Steril.* 86, 956–960 (2006).
22. Sinha, P., Suneja, A., Guleria, K., Aggarwal, R. & Vaid, N. B. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J. Obstet. Gynaecol. India* 68, 39–44 (2018).
23. Dhillon, A. S. & Dhillon, K. K. Combination of mifepristone and misopristol in early fetal demise. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 7, 2235–(2018).
24. Nielsen, S., Hahlin, M. & Platz-Christensen, J. J. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogesterone and a prostaglandin E1 analogue. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 1094–1096 (1997).
25. Nielsen, S., Hahlin, M. & Platz-Christensen, J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 804–807 (1999).
26. Wagaarachchi, P. T., Ashok, P. W., Smith, N. C. & Templeton, A. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 109, 462–465 (2002).
27. van den Berg, J., Gordon, B. B. M., Snijders, M. P. M. L., Vandenbussche, F. P. H. A. & Coppus, S. F. P. J. The added value of mifepristone to non-surgical treatment regimens for uterine evacuation in case of early pregnancy failure: a systematic review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 195, 18–26 (2015).
28. Chen, B. A. & Creinin, M. D. Contemporary Management of Early Pregnancy Failure. 22
29. Schreiber, C. A. *et al.* Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N. Engl. J. Med.* (2018).
30. Bracken, H. Mifepristone and sublingual misoprostol versus sublingual misoprostol alone for missed abortion: Results of a randomized placebo-controlled trial. (2019).
31. Tempfer, C. B. *et al.* Intrauterine fetal death and delivery complications associated with coagulopathy: a retrospective analysis of 104 cases. *J. Womens Health 2002* 18, 469–474 (2009).
32. Romero, R., Copel, J. A. & Hobbins, J. C. Intrauterine fetal demise and hemostatic failure: the fetal death syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 28, 24–31 (1985).
33. Shulman, L., Lipscomb, G. & Ling, F. Management of Abnormal Pregnancies. in *A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion*. (W.B. Saunders Company, 1999).
34. WHO | Medical management of abortion. *WHO* (2019). Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/medical-management-abortion/en/. (Accessed: 20th March 2019)
35. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth (Green-top Guideline No. 55). *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* Available at: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg55/. (Accessed: 25th April 2019)
36. Induction of labour in late intrauterine fetal death: vaginal misoprostol (after oral mifepristone) | Guidance and guidelines | NICE. Available at: https://www.nice.org.uk/advice/esuom11/chapter/Key-points-from-the-evidence. (Accessed: 13th February 2019)
37. Cabrol, D. *et al.* Induction of labor with mifepristone (RU 486) in intrauterine fetal death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 540–542 (1990).
38. Padayachi, T., Moodley, J., Norman, R. J. & Heyns, A. Termination of pregnancy with mifepristone after intra-uterine death. Clinical and hormonal effects. *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneeskd.* 75, 540–542 (1989).
39. Cabrol, D. *et al.* Induction of labor with mifepristone after intrauterine fetal death. *The Lancet* 326, 1019 (1985).
40. Stibbe, K. J. M. & de Weerd, S. Induction of delivery by mifepristone and misoprostol in termination of pregnancy and intrauterine fetal death: 2nd and 3rd trimester induction of labour. *Arch. Gynecol. Obstet.* 286, 795–796 (2012).
41. Sharma, D., Singhal, S. R., Poonam, Paul, A. & Kunika. Comparison of mifepristone combination with misoprostol and misoprostol alone in the management of intrauterine death. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 50, 322–325 (2011).
42. Jannet, D. *et al.* Termination of 2nd and 3rd trimester pregnancies with mifepristone and misoprostol. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 70, 159–163 (1996).
43. le Roux, P. A. *et al.* Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 95, 52–54 (2001).
44. Cayrac, M., Faillie, J.-L., Flandrin, A. & Boulot, P. Second- and third-trimester management of medical termination of pregnancy and fetal death in utero after prior caesarean section. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 157, 145–149 (2011).
45. Brouns, J. F. G. M., van Wely, M., Burger, M. P. M. & van Wijngaarden, W. J. Comparison of two dose regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Contraception* 82, 266–275 (2010).
46. Wagaarachchi, P. T., Ashok, P. W., Narvekar, N. N., Smith, N. C. & Templeton, A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 109, 443–447 (2002).
47. Fairley, T. E., Mackenzie, M., Owen, P. & Mackenzie, F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol—experience of two regimens. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 118, 28–31 (2005).
48. Modak, R., Roy, S., Biswas, D. K., Pal, A. & Mandal, K. Role of combination of mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone in induction of labor in late intrauterine fetal death: A randomized trial. 5
49. Väyrynen, W., Heikinheimo, O. & Nuutila, M. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 86, 701–705 (2007).
50. Bracken, H. article under review. (2019).
51. Agrawal, A., Basnet, P., Thakur, A., Rizal, P. & Rai, R. Induction of Labor Using Misoprostol With or Without Mifepristone in Intrauterine Dead. *J. Nepal Med. Assoc.* 52, 785–790 (2014).
52. R, H. K. & Mulla, Q. K. Comparative study of mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone in induction of labour in late intrauterine fetal death. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 7, 987–990 (2018).
53. Gupta, S., Kagathra, B. & Desai, A. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone in management of late intrauterine fetal death. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2935–2938 (2016).
54. Panda, S., Jha, V. & Singh, S. Role of Combination OF Mifepristone and Misoprostol Verses Misoprostol alone in Induction of Labour in Late Intrauterin Fetal Death: A Prospective Study. *J. Fam. Reprod. Health* 7, 177–179 (2013).
55. Kanninen, T. T., Nasioudis, D., Moretti, M. & Lakhi, N. Mifepristone and Misoprostol Labor Induction in Intrauterine Fetal Demise: Meta-Analysis [380]. *Obstet. Gynecol.* (2018).
56. ACOG. Practice Bulletin No. 135. *Obstet. Gynecol.* 121, 1394–1406 (2013).
57 American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 143: medical management of first-trimester abortion. *Obstet. Gynecol.* 123, 676–692 (2014).
58. Global Abortion Policies. *The Global Abortion Policies Project (GAPP)* (2019). Available at: https://esa.un.org/gapp/. (Accessed: 22nd March 2019)
59. Kapp, N., Borgatta, L., Stubblefield, P., Vragovic, O. & Moreno, N. Mifepristone in Second-Trimester Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.* 110, (2007).
60. Dabash, R. *et al.* A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14–21 weeks of pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 130, 40–44 (2015).
61. Gemzell-Danielsson, K. & Lalitkumar, S. Second Trimester Medical Abortion with Mifepristone-Misoprostol and Misoprostol Alone: A Review of Methods and Management. *Reprod. Health Matters* 16, 162–172 (2008).
62. Ngoc, N. T. N. *et al.* Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 118, 601–608 (2011).
63 Shochet, T. *et al.* Could second-trimester medical abortion be offered as a day service? Assessing the feasibility of a 1-day outpatient procedure using pooled data from six clinical studies. *Contraception* (2019).
64. Louie, K. S. *et al.* Second trimester medical abortion with mifepristone followed by unlimited dosing of buccal misoprostol in Armenia. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 22, 76–80 (2017).
65. Abbas, D. F. *et al.* Simultaneous Administration Compared With a 24-Hour Mifepristone-Misoprostol Interval in Second-Trimester Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.* 128, 1077–1083 (2016).
66. Lince-Deroche, N. *et al.* The costs and cost effectiveness of providing second-trimester medical and surgical safe abortion services in Western Cape Province, South Africa. *PloS One* 13, e0197485 (2018).
67. The Care of Women Requesting Induced Abortion: Evidence-based Clinical Guideline Number 7. (2011).
68. Kapp, N., Lohr, P. A., Ngo, T. D. & Hayes, J. L. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007207 (2010).
69. Newmann, S. J. *et al.* Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2010).
70. Goldberg, A. B. *et al.* Cervical Preparation Before Dilation and Evacuation Using Adjunctive Misoprostol or Mifepristone Compared With Overnight Osmotic Dilators Alone: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.* 126, (2015).
71. Borgatta, L. *et al.* Mifepristone vs. osmotic dilator insertion for cervical preparation prior to surgical abortion at 14–16 weeks: a randomized trial. *Contraception* 86, 567–571 (2012).
72. Shaw, K. A. *et al.* Adjunct mifepristone for cervical preparation prior to dilation and evacuation: a randomized trial. *Contraception* 91, 313–319 (2015).
73. Hapangama, D. & Neilson, J. P. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2009).

220 East 42nd Street, Suite 710, New York, NY 10017
Phone: 1 (212) 448-1230
gynuity.org
pubinfo@gynuity.org

Support for this project was funded by PATH in its capacity as the Secretariat of the Reproductive Health Supplies Coalition. The views expressed by the authors do not necessarily reflect the views of the Reproductive Health Supplies Coalition or PATH.