



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



Principio activo:	ULIPRISTAL
Nombre comercial y presentaciones:	▲ ellaOne® (HRA Pharma) 30 mg 1 comprimido (32,78 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Condiciones de dispensación:	Receta médica. No financiado
Fecha de evaluación:	Marzo 2010
Fecha de comercialización:	Diciembre 2009
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Código ATC:	G03AD02

INDICACIONES APROBADAS¹

Anticoncepción de emergencia dentro de las 120 horas (5 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado.

CONTRAINDICACIONES¹

Embarazo.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona con efecto antagonista y agonista parcial. Se cree que el mecanismo de acción principal es la inhibición o el retraso de la ovulación.

FARMACOCINÉTICA¹

Se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima en 1 hora aproximadamente.

La absorción de acetato de ulipristal depende del pH y puede reducirse en situaciones en las que el pH gástrico es elevado, sea cual sea la causa.

Los datos in vitro indican que su metabolización está mediada principalmente por la enzima CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP1A2 y la CYP2D6.

Se estima que la semivida terminal del acetato de ulipristal en el plasma tras la administración de una dosis única de 30 mg es de $32,4 \pm 6,3$ horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se administra un comprimido por vía oral lo antes posible, pero como máximo 120 horas (5 días) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado. Si se producen vómitos en las tres horas siguientes a su administración, debe tomarse otro comprimido. Se puede tomar en cualquier momento del ciclo menstrual. **Antes de su administración, se debe descartar un posible embarazo.**

EFICACIA CLÍNICA

Para evaluar la eficacia del ulipristal en la anticoncepción de emergencia dentro de las 120 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado se han valorado los

ensayos publicados: un ensayo pivotal en fase III³ y dos ensayos comparativos frente a levonorgestrel^{4,5}. No hay ensayos comparativos frente a la inserción de un DIU de cobre, el único tratamiento autorizado entre las 72 y 120 horas.

Los ensayos con ulipristal no están diseñados para responder las siguientes preguntas clínicas de interés: ¿tiene ulipristal una mejor relación beneficio-riesgo que levonorgestrel cuando se toma durante las primeras 72 horas?, ¿y durante los primeros 5 días?

El ensayo pivotal³ es un estudio en fase III no controlado, no ciego y de una única rama que evaluó la eficacia y seguridad de ulipristal micronizado 30 mg tomado a las 48-120 horas tras una relación sexual no protegida en 1.533 mujeres. La tasa de embarazo fue 2,1% (IC95%: 1,41-3,10), menor que la tasa de embarazo esperada en esa población (5,5%) calculada mediante el método de Trussell. Según esto, se evitaron el 62,3% de los embarazos (IC95%: 41,9-75,6%). El informe EPAR de la EMEA considera que, a pesar de las limitaciones del estudio, la diferencia entre los embarazos observados (29) y los esperables (75) es suficientemente grande para considerar el fármaco eficaz.

En un ensayo clínico comparativo⁴, de no inferioridad, de ulipristal 50mg no micronizado (equivalente al comprimido de 30 mg micronizado) frente a levonorgestrel 0,75mg/12 horas administrado en los tres días siguientes a la relación sexual no protegida, las tasas de embarazo fueron 0,9% y 1,7% respectivamente. Los autores concluyen que ulipristal no es inferior a levonorgestrel en las 72 horas tras la relación no protegida.

En un ensayo aleatorizado simple ciego⁵ se comparó ulipristal 30 mg frente levonorgestrel 1,5 mg. La variable principal, tasa de embarazo entre usuarias del fármaco dentro de las 72h tras la relación sexual sin protección, cumplió el criterio de no inferioridad: 1,8% (IC95%: 1,0-3,0) frente 2,6% (IC95%: 1,7-3,9) (diferencia inferior a 1%). La eficacia en caso de administrar el fármaco antes de 5 días tras la relación sexual sin protección fue una variable secundaria en la que no se observaron diferencias significativas: OR=0.57 IC95%:0.29-1.09. A pesar de que en la publicación se destacan los datos comparativos en el intervalo de 72-120 horas, el número de pacientes (n=203) es excesivamente pequeño para poder extraer conclusiones más allá de las 72 horas. Se observaron 3 embarazos en el grupo de levonorgestrel, ninguno con ulipristal. En un metanálisis⁵ que se realizó de este ensayo y el anterior, las tasas de embarazo de ulipristal y levonorgestrel con la toma antes de 72 horas fueron 1,4% y 2,2% respectivamente OR 0,58 (IC95%: 0,33-0,99). En este metanálisis sólo uno de los ensayos incluía pacientes que tomaban el fármaco más allá de 72 horas por lo que los datos de 0 a 120 horas no se consideran.

Con estos ensayos se puede concluir que ulipristal no es inferior a levonorgestrel durante las primeras 72 horas. En ausencia de estudios suficientes que comparen adecuadamente la administración de ambos fármacos entre las 72 y 120 horas, por comparaciones indirectas (por lo que la evidencia es débil), la fracción de embarazos prevenidos con ulipristal a las 72-96h es 57,9% (IC 14,6% - 79,2%) y a las 96-120h 75,0% (IC 6,2%-93,3%), semejantes a levonorgestrel 1,5 mg administrado a las 73-120 horas: 63% (IC95%: 1,5% - 86%)⁶.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,2}

El perfil de efectos adversos observado en los ensayos con ulipristal es, en general, bastante similar al de levonorgestrel. Se advierte presencia de quistes ováricos que podrían ser dosis-dependientes, amenorrea y dolor abdominal/ovárico. Si bien estos efectos adversos se han descrito con otras hormonas sexuales, se estudiarán dentro del plan de gestión de riesgos del medicamento.

La seguridad del acetato de ulipristal se ha evaluado en 4.718 mujeres en los ensayos de programa de desarrollo clínico. Las reacciones adversas notificadas en ensayos en fase III de 2637 mujeres son:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$): cefalea, náusea y dolor abdominal.
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): trastornos del estado de ánimo, cefalea, mareos, náuseas, dolor abdominal, mialgia vómitos, dolor de espalda, tensión mamaria, dismenorrea, cansancio.

La gran mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas y remitieron espontáneamente. No se notificó ninguna reacción adversa grave en el ensayo.

Una minoría (8,7%) de mujeres presentó sangrado intermenstrual con una duración media de 2,4 días. En la mayoría de los casos (88,2%), esas pérdidas se describieron como manchado. Sólo el 0,4% de todas las mujeres que recibieron ulipristal en el ensayo en fase III declararon un sangrado intermenstrual copioso.

Plan de gestión de riesgos

La EMEA ha solicitado que se realice una actualización periódica del informe de seguridad (PSURs, Periodic Safety Update Report) de:

Incremento de la presión arterial, efectos a nivel hepático, efectos en el embarazo y uso fuera de indicación como abortivo, exposición no intencionada en embarazo y riesgo de aborto incompleto y sangrado, riesgo de malformaciones por exposición no intencionada en el embarazo, riesgo de embarazo ectópico, otros efectos adversos en el embarazo en el periodo perinatal/neonatal dependiendo del tiempo/periodo de exposición del feto, efectos en el embarazo en caso de fallo del tratamiento, retraso en la regla de más de 60 días/ amenorrea, quistes ováricos.

Advertencias y precauciones¹

- Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- No se sabe si el acetato de ulipristal se excreta en la leche materna humana o animal. Es un compuesto lipófilo que, en teoría, puede excretarse en la leche materna. Se recomienda interrumpir la lactancia por lo menos en las 36 horas siguientes a la administración de ulipristal.
- Insuficiencia renal o hepática: No se han realizado estudios específicos, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concretas.
- Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios específicos, por lo que no se recomienda.
- Niñas y adolescentes: Se incluyeron pocas mujeres menores de 18 años en los estudios
- No se recomienda el uso en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlada con glucocorticoides orales.
- La anticoncepción de emergencia es un método de uso ocasional. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. Se debe aconsejar a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo convencional.
- Aunque la administración de ulipristal no está contraindicada con el uso continuado de un anticonceptivo hormonal convencional, ulipristal puede reducir su acción anticonceptiva. Por ello se recomienda que, después de recurrir a la contracepción de emergencia, se utilice un método de barrera fiable en las siguientes relaciones sexuales hasta el inicio del siguiente periodo menstrual.
- No se recomienda la administración reiterada de ulipristal dentro de un ciclo menstrual, puesto que no se han investigado la seguridad ni la eficacia tras su administración repetida en el mismo ciclo menstrual.
- No existen datos sobre la eficacia de ulipristal en mujeres que mantuvieron relaciones sexuales sin protección más de 120 horas antes de la administración de ulipristal.
- Algunas veces los periodos menstruales se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista después de tomar ulipristal. En aproximadamente el 7% de las mujeres, los periodos menstruales se adelantaron más de 7 días con respecto a la fecha prevista. En 18,5% de las mujeres se produjo un retraso de más de 7 días y en el 5,1% el retraso superó los 20 días.

Interacciones¹

El acetato de ulipristal se metaboliza por la enzima CYP3A4 in vitro. No se han realizado estudios específicos de interacciones con otros medicamentos in vivo.

- Los inductores de la CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ritonavir o hipérico/*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas del acetato de ulipristal y disminuir su eficacia. Por tanto, no se recomienda su uso concomitante. La inducción enzimática desaparece lentamente, de manera que el efecto en las concentraciones plasmáticas de acetato de ulipristal puede persistir aunque la mujer haya dejado de tomar el inductor enzimático en las últimas 2-3 semanas.
- Los inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, telitromicina, claritromicina) pueden aumentar la exposición al acetato de ulipristal. Se desconoce la importancia clínica de este aumento.
- La administración concomitante de medicamentos que aumentan el pH gástrico (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y antagonistas de los receptores H₂) puede reducir las concentraciones plasmáticas de acetato de ulipristal y disminuir su eficacia. Por tanto, no se recomienda su uso concomitante.
- El acetato de ulipristal se une a los receptores de la progesterona: Se puede reducir la acción anticonceptiva de los anticonceptivos con progestágenos.
- No se recomienda el uso concomitante de acetato de ulipristal con un anticonceptivo de emergencia que contenga levonorgestrel.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: levonorgestrel

1. Eficacia:

Hasta las 72 horas: la eficacia de ulipristal no fue inferior a la de levonorgestrel

Entre 72 y 120 horas: los estudios son insuficientes, pero, por comparaciones indirectas, se considera que la eficacia de ulipristal y levonorgestrel es similar.

2. Seguridad:

En los ensayos publicados, similar a levonorgestrel. Levonorgestrel lleva más tiempo en el mercado por lo que su perfil de seguridad es más conocido. Así, en caso de embarazo, los estudios epidemiológicos no indican efectos adversos de los progestágenos sobre el feto; sin embargo la información sobre seguridad en caso de embarazo con ulipristal es escasa por lo que, dentro del plan de gestión de riesgos se realizará el seguimiento de todos los embarazos que se produzcan en mujeres que hayan tomado ulipristal.

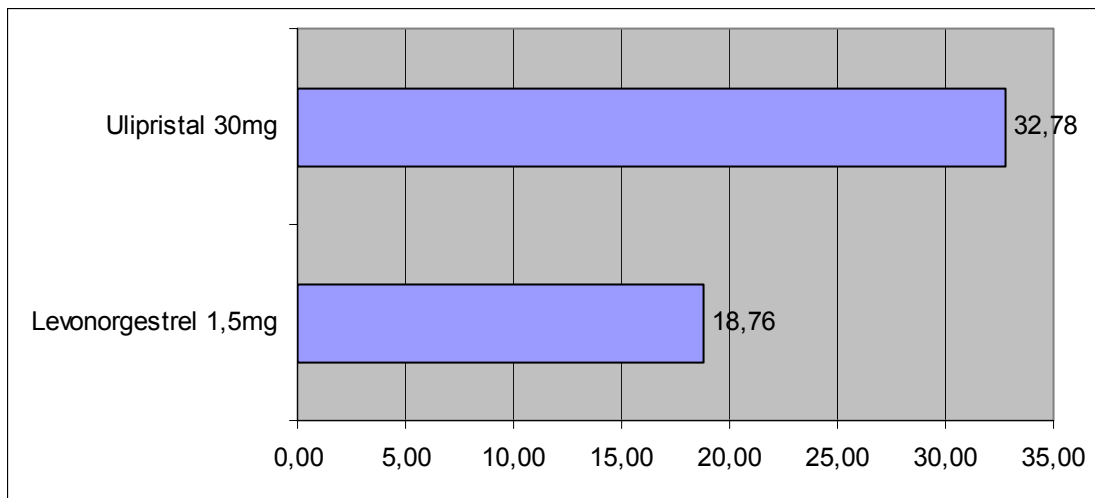
3. Pauta:

Hasta las 72 horas: similar a levonorgestrel

4. Coste:

Superior a levonorgestrel

COSTE TRATAMIENTO (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para evitar un embarazo durante los tres días siguientes tras una relación sexual sin protección, el fármaco de referencia es levonorgestrel 1,5 mg, un progestágeno. Ulipristal es un agonista-antagonista de los receptores de progesterona que se ha aprobado para su uso en los 5 días siguientes tras una relación sexual sin protección. No se ha demostrado que ulipristal sea más eficaz que levonorgestrel en esta indicación. Ambos fármacos se asocian a náuseas, vómitos y trastornos del ciclo menstrual y son sensibles a fármacos inductores enzimáticos. Dado que lleva más tiempo en el mercado, el perfil de seguridad de levonorgestrel es mejor conocido, por lo que levonorgestrel continúa siendo el anticonceptivo de emergencia de elección dentro de los tres primeros días tras una relación sexual no protegida. A partir de las 72 horas, ulipristal es el único medicamento que tiene esta indicación aprobada. La inserción de un DIU es una alternativa con una efectividad del 100% y que confiere contracepción durante 5 años, si bien se trata de una opción invasiva.

CONCLUSIÓN

Ulipristal está autorizado como anticonceptivo de emergencia para su administración dentro de las 120 horas siguientes de haber mantenido relaciones sexuales sin protección. Administrado en las primeras 72 horas tras el coito, en los ensayos ha demostrado no ser inferior a levonorgestrel, el anticonceptivo de urgencia anteriormente disponible. A pesar de que ambos fármacos poseen datos preliminares de eficacia más allá de las 72 horas, no se ha realizado ningún estudio para comparar la eficacia de estos dos fármacos administrados entre las 72 horas y los 5 días, si bien por comparaciones indirectas parece similar. Sólo ulipristal tiene la indicación aprobada para su administración hasta las 120 horas siguientes de haber mantenido relaciones sexuales sin protección.

El perfil de seguridad de ulipristal parece semejante al de levonorgestrel. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal y trastorno menstrual. Sin embargo, el perfil de seguridad de levonorgestrel es más conocido por llevar más

tiempo comercializado. Los estudios epidemiológicos no indican efectos teratogénicos con levonorgestrel. En el caso de ulipristal, no se conocen sus efectos sobre el feto por lo que la EMA ha solicitado al laboratorio un plan de gestión de riesgos que incluye un registro de embarazos y el seguimiento de sus efectos.

Ulipristal tiene un coste superior a levonorgestrel. Levonorgestrel está disponible en los centros de salud sin coste para las mujeres y en las farmacias sin receta.

Levonorgestrel continúa siendo el anticonceptivo de emergencia de elección dentro de los tres primeros días tras una relación sexual no protegida. Entre las 72 horas y 120 horas, ulipristal es el único fármaco aprobado como anticonceptivo de emergencia; no obstante, sus datos de eficacia en este periodo son limitados, por lo que es importante insistir en la utilización de la anticoncepción de emergencia cuanto antes. Tanto levonorgestrel como ulipristal han sido investigados por el mismo laboratorio por lo que prolongar el periodo de uso del fármaco a 5 días puede obedecer más a intereses comerciales que a razones científicas.

FRASE RESUMEN:

Anticoncepción de emergencia: levonorgestrel y cuanto antes mejor

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ellaOne® (Janssen-Cilag). Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [consultado: 24/05/10].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). ellaOne®. DCI: ulipristal acetate. EMEA H/C/ 001027; 2009. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ellaone/H-1027-en6.pdf> [consultado 03/02/10].
3. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol.* 2010;115:257-63.
4. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 1089–97.
5. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9714):555-562.
6. Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1803–10.

OTRA BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS:

Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA. Intervenciones para la anticoncepción de urgencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Ulipristal (ellaOne®) Contraception postcoïtale : pas mieux que le lévonorgestrel. *La revue prescrire.* décembre 2009/Tome 29 n°314

Ulipristal acetate (ellaOne®) APC/DTC London New Drugs Group APC/DTC Briefing. Disponible en: www.nelm-web.lbi.co.uk [consultado: 3/03/2010].

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare New P Ulipristal Acetate (ellaOne®) Clinical Effectiveness Unit October 2009. Product Review. First published online in October 2009 at www.fsrh.org

New drug evaluation ulipristal (ellaOne®q) No. 97 October 2009 Disponible en: www.nyrdtc.nhs.uk [consultado: 3/03/2010].

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Fine P et al. Obstet Gynecol 2010;115:257-63</p> <p>Financiado por HRA Pharma</p>	<p>Estudio no controlado, no ciego, de una rama, multicéntrico</p> <p>Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de ULI tras 48-120 horas de relación no protegida</p>	<p>1.533 mujeres</p> <p>Inclusión: Mujeres >18 años con ciclos menstruales regulares que acuden a un centro de planificación familiar a las 48-120 horas de una relación sexual no protegida.</p>	<p>ULI 30 mg dosis única</p>	<p>Eficacia (n=1.241): Variable primaria: % embarazos Se compara con el esperable en esa población</p> <p>Variable secundaria: - límite superior del IC de % embarazos comparado con el umbral de irrelevancia clínica (4%). El umbral de irrelevancia se calcula reduciendo a la mitad el % de embarazos en ausencia de tratamiento descrito en la bibliografía (8%)</p> <p>- % embarazos prevenidos - análisis de la tendencia de embarazo en intervalos de 24 horas</p> <p>Efectos adversos (n=1.533):</p>	<p>Análisis ITT modificado (n=1241; excluye pérdidas, >35 años, readmitidas al estudio, embarazos no compatibles con el estudio)</p> <p>2,1% (IC95%: 1,4-3,1) Se esperaban 5,5% embarazos</p> <p>Límite superior IC = 3,1% < 4%</p> <p>- 62,3% (IC95%: 41,9-75,6%) - no evidencia de que pierde eficacia hasta 120 horas (p=0,44)</p> <p>Frecuencia: 61%, 49,6% relacionados con ULI Más frecuentes: cefalea 9,3%, náusea 9,2%, dolor abdominal 6,8%, dismenorrea 4,1%, mareo 3,5%, fatiga 3,4% Retraso en menstruación: >7 días en 19,2%, ≥15 días en 7% Abandono por efectos adversos: 0</p>	<p>No ECA</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Glasier AF et al. Lancet. 2010;375 (9714):555-562.</p> <p>Financiado por HRA Pharma</p>	<p>ECA multicéntrico, de no inferioridad</p> <p>Aleatorización por bloques estratificado por centro y tiempo hasta tratamiento</p> <p>Duración: 5-7 días tras próxima menstruación esperada.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de ULI frente a Levo hasta los 5 días de una relación no protegida</p> <p>Margen no inferioridad: diferencia 1% entre grupos; OR:1,6</p>	<p>2.221 aleatorizadas</p> <p>Inclusión: mujeres >16-18 años que acuden a un centro de planificación familiar en busca de contracepción de emergencia en los 5 días siguientes a una relación sexual sin protección</p> <p>Edad media: 24-25 años</p> <p>Adicionalmente se realiza un metanálisis de este ECA junto con un estudio anterior (Crein); (<72h). Los protocolos son distintos, lo que limita la validez de entrada</p>	<p>- ULI 30 mg dosis única (n= 941)</p> <p>- Levo 1,5mg dosis única (n= 958)</p> <p>Los comprimidos y el blister de ULI y Levo no son iguales.</p> <p>Los comprimidos se toman bajo supervisión directa</p> <p>85% de las pacientes finalizaron el estudio</p>	<p>Eficacia: Variable primaria (n= 1696): % embarazos si contracepción de emergencia ≤72h</p> <p>Variable secundaria (n=203): % embarazos si contracepción de emergencia 72 - 120h</p> <p>Efectos adversos (n=2.221):</p> <p>Metanálisis (% embarazos si contracepción de emergencia 0-72h):</p>	<p>Análisis ITT modificado (n= 1.696; excluye abandonos, >35 años, resultado desconocido y readmitidas en ensayo)</p> <p>ULI: 1,8% (IC95%: 1,0-3,0) Levo: 2,6% (IC95%: 1,7-3,9) OR: 0,68 (IC95%: 0,35-1,31)</p> <p>ULI: 0/97 Levo: 3/106 (pocos casos para evaluación)</p> <p>Frecuencia: 54-56%, 94% leves a moderados Más frecuentes Cefalea: ULI: 19,3%, Levo: 18,9%; Dismenorrea: ULI: 12,9%, Levo: 14%; Náusea: ULI: 12,8%, Levo: 11,3%; Graves: mareo (1 caso ULI), embarazo molar (1 caso Levo)</p> <p>ULI: 1,4% Levo: 2,2% OR: 0,58 (IC95%: 0,33-0,99) No se muestran datos a 120h porque uno de los dos ensayos no incluye pacientes</p>	<p>DC: 0 (No ciego investigador)</p> <p>Aleat: 1 Pérd: 1 DC 0 Aleat OK: 1</p> <p>TOTAL : 3 PUNTOS</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Creinin et al.</p> <p>Obstet Gynecol 2006; 108: 1089–97</p> <p>Financiado por instituciones nacionales americanas</p>	<p>ECA multicéntrico, de no inferioridad</p> <p>Aleatorización por bloques</p> <p>Duración: 5-7 días tras próxima menstruación esperada.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de ULI frente a Levo hasta las 72 horas de una relación no protegida</p> <p>Margen no inferioridad: diferencia 2% en el margen superior del IC97,5%</p>	<p>1.672 aleatorizadas</p> <p>Inclusión: mujeres >18 años que acuden a un centro de planificación familiar o unidad de investigación universitaria en busca de contracepción de emergencia antes de 72 horas siguientes a una relación sexual sin protección</p> <p>Edad media: 24,3 años, 84% viven sin pareja</p>	<p>- ULI 50 mg y placebo a las 12h (n= 774)</p> <p>- Levo 0.75 c/12h (n= 775)</p> <p>50mg de ULI en cápsula equivale a 30mg comp. micronizado según estudio de Glasier por comparación farmacocinética indirecta</p> <p>93 % de las pacientes finalizaron el estudio</p>	<p>Eficacia: Variable primaria (n= 1.549): % embarazos si contracepción de emergencia ≤72h</p> <p>Efectos adversos (n=1.549):</p>	<p>Análisis ITT modificado (n= 1.578; aleatorizadas en las que se conozca resultado de embarazo o no) Análisis ITTm eficacia: n=1.549 aleatorizadas en los que se conozca resultado de embarazo o no, excluidas embarazos antes de tto y readmitidas en ensayo</p> <p>ULI: 0,9% (IC95%: 0,2-1,6) Levo: 1,7% (IC95%: 0,8-2,6) Diferencia: -0,8% margen superior de IC 97,5%: 0,77%</p> <p><u>Más frecuentes</u> Náusea: ULI: 29%, Levo: 24%; Cefalea: ULI: 29%, Levo: 29%; Mareo: ULI: 20%, Levo: 18%; Fatiga: ULI: 37%, Levo: 37%; Tensión mamaria: ULI: 16%, Levo: 15%; Dolor abdominal inferior: ULI: 31%, Levo: 27%; Diarrea: ULI: 12%, Levo: 11%;</p>	<p>DC: 1 Aleat: 1 Pérd: 1 DC OK: 1 Aleat OK: 1</p> <p>TOTAL : 5 PUNTOS</p>