

ULIPRISTAL

López Sánchez P, Fernández-Corada Sánchez A.
Servicio de Farmacia del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan

El acetato de ulipristal es un modulador sintético del receptor de progesterona, que se utiliza como anticonceptivo femenino de emergencia por vía oral hasta cinco días (120 h) después de haber mantenido relaciones sexuales con riesgo de embarazo. Esto permite un período adicional de dos días (48 h) respecto al tratamiento alternativo en esta indicación, levonorgestrel.

INDICACIONES

Ulipristal (U) es un anticonceptivo de emergencia dentro de las 120 horas (5 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado¹.

POSOLÓGIA

Se debe administrar un comprimido de 30 mg de ulipristal, por vía oral lo antes posible, hasta un máximo de 120 h después de haber mantenido relaciones sexuales con riesgo de embarazo. Antes de su administración, debe descartarse un posible embarazo.

Puede tomarse con o sin alimentos y en cualquier momento del ciclo menstrual.

Si se producen vómitos en las 3 h siguientes a su administración debe repetirse la dosis.

No existen recomendaciones específicas sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por falta de datos. En insuficiencia hepática grave no se recomienda su utilización¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El acetato de ulipristal actúa como agonista parcial y antagonista de receptores de progesterona en diferentes tejidos. Se cree que el mecanismo de acción principal es la inhibición o el retraso de la ovulación y de la maduración del endometrio.

Se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima en una hora. El 98% se une a proteínas plasmáticas.

Su metabolismo es a través del CYP3A4, pudiendo interactuar con inhibidores o inductores de esta enzima.

Se estima que la semivida plasmática tras una dosis única oral de 30 mg es de, aproximadamente, 32 horas^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

De los ensayos clínicos (EC) realizados con ulipristal sólo se han publicado tres de eficacia y seguridad (uno en fase II³ y dos en fase III^{4,5}) y un meta-análisis⁵. Los resultados parciales del resto de estudios no publicados se recogen en el Informe Público Europeo de Evaluación de la EMEA⁶.

En todos los estudios se utilizó la tasa de embarazo como variable de eficacia.

El EC pivotal es un estudio en fase III⁴, abierto, no controlado, en el que se evalúa la eficacia de U en 1.241 mujeres mayores de 18 años, hasta **72 h, 96 h y 120 h** postcoito respecto a la tasa de embarazo estimada en ausencia de método anticonceptivo de emergencia. La tasa de embarazo fue inferior a la esperada en todos los grupos, con una tasa global de embarazo de 2,1% (esperada de 5,5%), y por subgrupos: hasta 72 h (2,3% sobre una esperada de 6%), 96 h (2%; esperada 5%) y 120 h (1,27%; esperada 4,9%)

Los únicos estudios comparativos publicados^{3,5}, de U vs Levonorgestrel (L) son de no inferioridad, en ambos se demuestra que U es, al menos, tan eficaz como L:

- El EC en fase II³ es aleatorizado, doble ciego, realizado en mujeres mayores de 18 años que recibieron U (n=775) vs L (n=774) durante las primeras **72 h** postcoito. La tasa de embarazo en la muestra evaluable fue de 0,9% y 1,7%, respectivamente.
- En el otro estudio, en fase III⁵, se evaluó la eficacia de U vs L hasta **72 h y de 72 a 120 h** postcoito. Los resultados a las 72 h se evaluaron en 1.696 mujeres mayores de 16 años que fueron aleatorizadas al grupo de U (n=884) vs L (n=852) con una tasa de embarazo de 1,8% y 2,6%, respectivamente. La eficacia comparativa entre ambos tratamientos de **72 a 120 h** postcoito se evaluó sólo en 203 mujeres (U=97 vs L=106), indicación fuera de ficha técnica para L. En este grupo, sólo se produjeron 3 embarazos, todos en el grupo de L.

Los resultados de estos dos estudios comparativos se combinan en un meta-análisis⁵ para aumentar su poder estadístico, analizando, además, posibles factores de confusión (edad, tiempo hasta inicio de tratamiento, momento de ciclo menstrual, índice de masa corporal, etc.). Los resultados de eficacia obtenidos con U fueron superiores estadísticamente a L hasta **72 h** (OR=0,58 (0,33-0,99)) y **120 h** postcoito (OR=0,55 (0,43-0,93)), disminuyendo, casi a la mitad, el riesgo de embarazo respecto a levonorgestrel.

SEGURIDAD

La seguridad del U se ha evaluado en 3.391 mujeres en ensayos en fase II y III.

La frecuencia de efectos adversos observados en los EC fueron similares en los grupos de U y L. La mayoría fueron leves o moderados y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia de aparición fueron:

- Dolor abdominal, y trastornos menstruales como sangrado vaginal irregular, síndrome premenstrual y retrasos en el siguiente período menstrual de hasta 7 días (máx. 20 días), con una frecuencia superior al 10%.
- Cefalea, mareos, náuseas, vómitos, dismenorrea y cansancio, con frecuencia aparición entre 1-10%.

No debe repetirse la administración de U en el mismo ciclo menstrual por falta de datos de eficacia y seguridad.

No se recomienda el uso concomitante de U con anticonceptivos de emergencia que contengan L, ni con anticonceptivos orales, ya que puede reducir la acción de estos.

Su uso en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales, no se aconseja.

Se debe evitar el uso concomitante de U con inductores o inhibidores del CYP3A4, así como antiácidos o inhibidores de la

bomba de protones, ya que pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de U^{1,2}.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Es el primer anticonceptivo oral postcoital que puede administrarse tras 5 días de relación de riesgo de embarazo. Comparado con levonorgestrel ofrece una ventaja adicional de 48 h, lo que tiene cierta importancia ya que los espermatozoides son capaces de sobrevivir en el tracto reproductor femenino y fecundar el óvulo durante este mismo período (72-120 h).

Los efectos adversos son leves y similares a los observados con levonorgestrel.

Un aspecto importante a destacar, es que se trata de un método anticonceptivo de emergencia y no de uso habitual.

Sólo se puede disponer de ulipristal mediante receta médica, no estando financiado por SNS. Su precio es, aproximadamente, el doble que cualquier presentación de levonorgestrel en esta indicación.

CONCLUSIONES

1. A pesar de que la evidencia científica de la que se dispone no es de calidad, U ha demostrado ser, al menos, tan eficaz como L en la prevención de embarazos no deseados tras 72 h de relaciones sexuales de riesgo de embarazo, mostrando asimismo eficacia hasta las 120 h postcoito.
2. Los datos disponibles sobre seguridad muestran un perfil de efectos adversos leve o moderado, muy similar a levonorgestrel.
3. Son necesarios más estudios comparativos para evaluar tanto la eficacia como la seguridad a largo plazo de ulipristal.
4. Al igual que L no está financiado y sólo se puede disponer de U mediante receta médica, lo que debería asegurar su administración en ausencia de embarazo.

Presentaciones:	Ellaone® 30 mg 1 comprimido.
Grupo terapéutico:	G03AD: Anticonceptivos de emergencia.
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Excluido oferta SNS (EXO).
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo	
ULIPRISTAL 30 mg	32,76 €
LEVONORGESTREL 1,5 mg	18,73 €

Fuente: *Portalfarma* (www.portalfarma.com). Acceso junio 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Ellaone®. Laboratorio HRA Pharma. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/> [Consultado marzo 2010].
2. Ulipristal acetate (EllaOne®). London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Ulipristal-acetate-ellaOne/?query=ellaone&rank=93> [Consultado abril 2010].
3. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception.: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5): 1089-97.
4. Fine P, Mathé H, Ginde S, et al. Ulipristal Acetate Taken 48-120 Hours After Intercourse for Emergency Contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115(2): 257-63.
5. Glasier AF, Cameron ST, Fine P, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferirity trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9714): 555-562.
6. Agencia Europea del medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (European Public Assessment Report,EPAR). Ellaone®. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ellaone/H-1027-en6.pdf> [Consultado marzo 2010].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000