

MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS

INFORME

Nº: 10

Principio activo: Levonorgestrel

Especialidades: [Postinor®](#), [Norlevo®](#), [Postfemin®](#)

Fecha de la última revisión: Junio 2001

Revisores: Horga JF, Lasso de la Vega MC, Zapater P.

CONTENIDO

Ficha informativa

Informe y Evaluación

Ficha Técnica remitida por el laboratorio:

[Postinor®](#), [Norlevo®](#), [Postfemin®](#)

ELABORADO POR:

Unidad de Farmacología Clínica

Hospital General Universitario de Alicante

Dirección General para la Prestación Farmacéutica

FICHA Nº: 10

LEVONORGESTREL (DCI); Postinor â Norlevoâ , Postfeminâ

Última Actualización: mayo de 2001



LEYENDA		Nuevo agente terapéutico o nueva indicación		Avance Terapéutico
		Nuevo fármaco de un grupo		No Avance Terapéutico
		Nueva especialidad o genérico		Medicamento Especial
		Grupo farmacológico		

EFICACIA

Levonorgestrel (2 dosis de 0.75 mg separadas 12h) evita un 60-85% de los embarazos esperados sin tratamiento. La eficacia disminuye con el tiempo transcurrido entre la relación sexual sin protección y la primera dosis de levonorgestrel (por ejemplo: 95% dentro de las primeras 24 horas; 85% entre las siguientes 24-48 horas; y 58% si se emplea entre las 48 y las 72 horas). Se desconoce la eficacia pasadas 72 horas.

TOXICIDAD MÁS RELEVANTE

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas (23%), epigastralgia (18%), fatiga (17%), cefalea (17%), ciclos anovulatorios (15%), mareos (11%), tensión mamaria (11%), sangrado irregular intermenstrual (10%), vómitos (6%) y diarrea. No hay datos del riesgo de teratogenicidad en caso de embarazo a esta dosis, ni de toxicidad en menores de 16 años.

COSTE / EFICACIA

No existen estudios farmacoeconómicos de la relación coste/eficacia. El coste de un tratamiento con levonorgestrel es de 3191 pts. Si hubieran vómitos en las 3h tras cualquier toma el coste se duplicaría.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo.

APORTACIONES PRINCIPALES

Mayor eficacia y menor porcentaje de efectos adversos que el método Yuzpe (etinilestradiol 100mg + levonorgestrel 0.5mg). Primer preparado autorizado en España con esta indicación en ficha técnica.

Mecanismo de Acción y Farmacocinética

El levonorgestrel es un anticonceptivo oral de urgencia tipo progestágeno de síntesis, que actúa sobre la ovulación y la implantación. Su biodisponibilidad es casi del 100% y no sufre metabolismo de primer paso. La $C_{máx}$ de una dosis de 75 mg es 14.1 ng/ml a un $T_{máx}$ de 1.6h. El levonorgestrel se une a la albúmina sérica en un 50% y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) un 47.5%. Los metabolitos primarios son $3\alpha,5\beta$ -, $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidrolevonorgestrel y 16β -hidroxinorgestrel, y juntos constituyen menos del 10% de las concentraciones plasmáticas. También existen cantidades pequeñas de metabolitos sulfato y glucuronido en plasma. La $t_{1/2e}$ es de 24 h. El levonorgestrel se excreta en forma de metabolitos en orina y en menor proporción en heces.

Eficacia

Se ha estudiado la eficacia de levonorgestrel (0.75 mg, repitiendo la dosis a las 12h) comparándola con el método Yuzpe (100 μ g etinilestradiol + 0.5 mg levonorgestrel, repitiendo a las 12h) en dos ensayos clínicos, y la eficacia comparativa con mifepristona a dosis baja en otro ensayo. En el ensayo clínico de la OMS (Lancet. 1998;352:428-33), los resultados obtenidos con levonorgestrel fueron significativamente mejores a los de Yuzpe, con una tasa de embarazos totales de un 1% (95% CI: 0.5-1.9) vs 2.9% (1.9-4.1) ($p=0.01$; RR 0.36) en mujeres no embarazadas ni en tratamiento con anticonceptivos hormonales, y una fracción de prevención del 85% vs 57%. En los análisis del subgrupo que cumplía con certeza los criterios de uso correcto (1157 mujeres), la fracción de prevención de embarazos fue de un 89% para el grupo de levonorgestrel (5 embarazos/574) y un 76% para el método yuzpe (11/583).

En el estudio de Ho y Kwan, (Hum Reprod 1993;8:389-92), la tasa de embarazos fue del 3.5% (15/424) con el método Yuzpe y 2.9% (12/410) con levonorgestrel, que se redujo a un 2.6% vs 2.4% cuando se excluyeron las mujeres que tuvieron otras relaciones sexuales durante el tratamiento, que corresponde a una fracción de prevención (embarazos observados/previstos) de 59% vs 60%. Estas diferencias no se consideraron significativas. La aparición de eventos adversos fue significativamente menor en mujeres tratadas con levonorgestrel que con el método Yuzpe.

En el ensayo clínico realizado en China de Wu y cols. (J Obstet Gyneacol, 1998), levonorgestrel mostró ser menos efectivo que mifepristona 10mg dosis única (3.1% (20/643) vs 1.4% (9/633), RR:2.19, 95% CI: 1.00-4.77), y una fracción de prevención de 59% vs 80%. No se encontraron diferencias en la incidencia de los eventos adversos, pero mifepristona se asoció con una mayor incidencia de retrasos en la siguiente menstruación (> 3 días).

Seguridad

Los eventos adversos causados por levonorgestrel son menos frecuentes que los causados por el método Yuzpe: náuseas (23.1 vs 50.5%), vómitos (5.6 vs 18.8%), mareos (11.2 vs 16.7%), fatiga (16.9 vs 28.5%), dolor de cabeza (16.8 vs 20.2%), tensión en las mamas (10.8 vs 12.1%), dolor abdominal (17.6 vs 20.9%) y sangrados irregulares y diarrea (13.5 vs 16.7%)(Lancet 1998;352:428-33). No se han realizado estudios de teratogenia que descarten este riesgo a esta dosis, por lo que no debe administrarse a mujeres embarazadas o que hayan tenido relaciones sexuales sin protección más allá de las 72h previas. No se conoce su toxicidad en mujeres no sanas ni en menores de 16 años.

Pauta terapéutica e indicaciones

Anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 h siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo. El primer comprimido debe tomarse lo antes posible y el segundo debe tomarse a las 12 h de la primera dosis (y no más tarde de las 16 h). Si la paciente vomitara dentro de las 3h siguientes a la toma de cualquiera de los comprimidos, debe tomar otro comprimido inmediatamente.

Coste del tratamiento

El coste total de un tratamiento anticonceptivo de emergencia con levonorgestrel es de 3191 pesetas, siempre que no sea necesario tomar otros comprimidos adicionales por haber presentado vómitos.

Lugar en la terapéutica

Mayor eficacia y menor porcentaje de eventos adversos que el método Yuzpe (etinilestradiol + levonorgestrel). Menos eficacia, aunque menos alteraciones del sangrado que mifepristona, que es abortiva. Por su menor eficacia en relación con los métodos anticonceptivos regulares, no es un sustitutivo de éstos. Se puede considerar como fármaco de primera línea en la contracepción de emergencia.

INFORME Y EVALUACIÓN

Informe Nº: 10

Fármaco: **LEVONORGESTREL**

Denominación química	(17alfa)-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpreg-4-en-20-in-3-ona.
Composición cuantitativa	H 9.03% C 80.73% O 10.24%
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₈ O ₂
Peso molecular	312,45

Fuente: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

Especialidades que contienen levonorgestrel en España:

<u>Clase</u>	<u>Código</u>	<u>Nombre</u>
ESPEC.	807057	POSTINOR 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS
ESPEC.	807008	NORLEVO 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS
ESPEC.	806992	POSTFEMIN 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS

Fuente: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

**Unidad de Farmacología Clínica
Hospital General Universitario de Alicante
Dirección General para la Prestación Farmacéutica**

Indicaciones autorizadas en España:

Anticoncepción: anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo.

Grupo Terapéutico: G03AC: Progestágenos.

Fuente: <http://www.portafarma.com/home.nsf>

Coste de las especialidades de Levonorgestrel en España:

<u>Especialidad</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>PVP (IVA incl.):</u>	<u>Fecha de alta</u>
POSTINOR 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS	529: SCHERING	3191 Pts 19.18 EUR	01/03/2001
NORLEVO 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS	804: DREIMAN	3191 Pts 19.18 EUR	01/03/2001
POSTFEMIN 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS	794: COMPAÑIA IMPLANTES CLINICOS		01/03/2001

Fuente: <http://www.portafarma.com/home.nsf>

INDICE

INDICE	6
A) INTRODUCCIÓN	7
1.- <i>Actividad</i>	
1.1.- <i>Actividad anticonceptiva</i>	7
2.- <i>Mecanismo de Acción</i>	7
3.- <i>Farmacocinética</i>	7
B) EFICACIA	8
B.1.) - <i>CONTRACEPCIÓN DE EMERGENCIA</i>	8
1.- <i>Pacientes</i>	8
2.- <i>Variables de eficacia</i>	9
3 - <i>Diseño de los estudios</i>	10
4 - <i>Magnitud del efecto</i>	11
C) SEGURIDAD	13
1.- <i>DESCRIPCIÓN</i>	13
2.- <i>CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES</i>	15
3.- <i>INTERACCIONES</i>	16
D) PAUTA TERAPÉUTICA E INDICACIONES	17
E) FARMACOECONOMÍA	17
F) CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

A) Introducción

1.- Actividad anticonceptiva.

Levonorgestrel es un progestágeno sintético con ligera actividad estrogénica y androgénica (Ficha técnica del producto)

2.- Mecanismo de Acción.

El levonorgestrel es un anticonceptivo oral de urgencia ("píldora del día siguiente"), tipo progestágeno de síntesis con ligera actividad estrogénica y androgénica. No se conoce el mecanismo de acción preciso de Postinor. A las dosis recomendadas, se piensa que el levonorgestrel actúa evitando la ovulación y de la fertilización si la relación sexual ha tenido lugar en la fase preovulatoria, que es el momento en el que la posibilidad de fertilización es más elevada. También puede producir cambios endometriales que dificultan la implantación. No es eficaz una vez iniciado el proceso de implantación (Plan B. PDR, 2000; Ficha técnica del producto)

3.- Farmacocinética

3.1- Absorción:

No se han realizado estudios específicos de biodisponibilidad absoluta en humanos. La biodisponibilidad absoluta del levonorgestrel es casi del 100% de la dosis administrada y no sufre metabolismo de primer paso. En un estudio realizado en 16 mujeres sanas tras una dosis única de 0.75 mg, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de $14,1 \pm 7.7$ ng/ml (media \pm DS) al cabo de $1,6 \pm 0.7$ horas ($T_{m\acute{a}x}$), existiendo importantes fluctuaciones interindividuales. No se ha estudiado el efecto de la comida en la absorción del levonorgestrel (Plan B. PDR, 2000; Ficha técnica del producto)

3.2 - Distribución:

El levonorgestrel se une a la albúmina sérica en un 50% y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en un 47.5%. Sólo alrededor de un 1,5-2.5% de los niveles séricos totales está presente en forma de esteroide libre.

Alrededor de un 0,1% de la dosis puede pasar al lactante a través de la leche de la madre (Plan B. PDR, 2000; Ficha técnica del producto)

3.3- Metabolismo:

Levonorgestrel, administrado en dosis única sufre un ligero metabolismo hepático. Los metabolitos primarios hidroxilados son $3\alpha,5\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel, $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidrolevonorgestrel y 16β -hidroxinorgestrel, y juntos constituyen menos del 10% de las concentraciones plasmáticas. También existen cantidades pequeñas de metabolitos sulfato y glucurónido en plasma. En orina se han identificado metabolitos hidroxilados en las posiciones 2α - y 16β -. (Plan B. PDR, 2000; Ficha técnica del producto)

3.4- Eliminación:

La vida media de eliminación de una dosis de 0.75 mg de levonorgestrel es de 24.4 ± 5.3 h. El levonorgestrel se excreta en forma de metabolitos en orina y en menor proporción en heces (Plan B. PDR, 2000; Ficha técnica del producto)

B) Eficacia

B1)-Contracepción de emergencia.

Existen dos ensayos clínicos publicados que comparan la eficacia de levonorgestrel frente al método Yuzpe como método de contracepción de emergencia, y un ensayo clínico no publicado realizado en China que compara su eficacia con mifepristona a dosis bajas.

Pacientes

En un ensayo clínico realizado por la OMS, randomizado, controlado, doble ciego, multicéntrico, se incluyeron a 1998 mujeres sanas con ciclos menstruales regulares (24 - 42 días), edad media de 27.3 (7.0) años, que no utilizaban métodos anticonceptivos y que pidieron un método contraceptivo de emergencia antes de

72h tras un acto sexual sin protección. Se comparó la eficacia de levonorgestrel (0.75 mg, repitiendo la dosis a las 12h) vs el método Yuzpe (100 µg etinilestradiol + 0.5 mg levonorgestrel, repitiendo a las 12h). Se incluyeron mujeres que habían utilizado métodos anticonceptivos recientemente o que habían estado embarazadas recientemente, siempre que hubieran tenido al menos un ciclo regular previo al actual (OMS, 1998)

En el estudio de Ho and Kwan (1993) participaron un total de 880 mujeres que acudieron a clínicas de la Asociación de Planificación Familiar en Hong Kong y se comparó la eficacia de levonorgestrel (0.75 mg, repitiendo la dosis a las 12h) vs el método Yuzpe (100 µg etinilestradiol + 1 mg norgestrel, repitiendo a las 12h). En el ensayo se incluyeron mujeres sanas con ciclos menstruales regulares (21-35 días), edades entre 18 y 45 años, que sólo hubieran realizado un acto sexual sin protección en las 48h anteriores a la visita a la clínica.

En el estudio de Wu y colaboradores (1998) se comparó la eficacia de levonorgestrel (0.75mg dosis única y una segunda a las 12h) vs mifepristona a dosis baja (dosis única de 10 mg). Participaron un total de 1324 mujeres que acudieron a 16 clínicas de planificación familiar en China, de las cuales 20 fueron excluidas y 28 no finalizaron el seguimiento (2.1%).

Variables de eficacia

En el ensayo clínico realizado por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1998), la variable de eficacia primaria fue la tasa de embarazos. Se midieron el número de embarazos reales ajustados y la reducción del número de embarazos esperados o fracción de prevención (Wilcox y cols, 1995).

$$\text{Fracción de prevención} = \left[1 - \frac{\text{embarazos observados}}{\text{embarazos esperados}} \right] \times 100$$

Embarazos esperados = n^o mujeres que tienen una relación sexual sin protección en un cierto día del ciclo menstrual x probabilidad de concepción de cada uno de esos días.

La fecha de la ovulación se estimó como el día 14 anterior a la fecha prevista para la siguiente menstruación.

Las variables secundarias fueron la aparición de eventos adversos y alteraciones en los patrones de sangrado.

En el ensayo clínico realizado por la Universidad de Hong Kong (Ho and Kwan, 1993), la variable de eficacia primaria fue la tasa de embarazos y las variables secundarias fueron la aparición de eventos adversos y alteraciones en los patrones de sangrado.

En el ensayo clínico realizado en China (Wu y cols, 1998), la variable primaria de eficacia fue la efectividad, medida como tasa de embarazos, de levonorgestrel vs mifepristona. Las variables secundarias fueron la aparición de eventos adversos y alteraciones en los patrones de sangrado de la siguiente menstruación.

Diseño de los estudios

En general, los tres ensayos clínicos siguieron los mismos criterios de inclusión/exclusión. Se excluyeron todas las mujeres:

- que llegaron a la clínica pasadas 72h del acto sexual sin protección (48h en el estudio de Ho y Kwan)
- que hubieran mantenido relaciones sexuales sin protección varias veces
- con ciclos menstruales irregulares
- que estuvieran utilizando otros métodos anticonceptivos hormonales
- con otras patologías
- que estuvieran embarazadas (WHO 1998)
- lactantes (Ho and Kwan, 1993)

En el estudio comparativo del levonorgestrel vs el método Yuzpe (WHO 1998), de un total de 1998 mujeres, 997 siguieron el método Yuzpe y 1001 el del levonorgestrel. A todas se les realizó una prueba de embarazo (en orina o suero) previo a la inclusión. Todas las participantes recibieron dos dosis de 2 comprimidos: levonorgestrel (0.75 mg)+ un placebo idéntico, ó 2 de 50µg de etinilestradiol + 0.25 mg levonorgestrel, y una tercera dosis para tomar en caso de vomitar durante las primeras 4h tras una de las dosis. Todas las mujeres anotaron en un cuaderno los efectos adversos y pautas de sangrado durante la semana posterior al tratamiento, y acudieron a una entrevista.

Para los análisis secundarios se incluyeron sólo mujeres que habían utilizado el método correctamente, definiendo el uso correcto con 4 criterios:

1. Haber tomado la primera dosis antes de las 72h tras el acto sexual sin protección.

2. Que el intervalo transcurrido entre la primera y segunda dosis sea inferior a 24h.
3. No haber mantenido más relaciones sexuales (con o sin método de contracepción de barrera) hasta el mes siguiente.
4. No haber utilizado ningún otro método de contracepción hormonal durante el ciclo.

En el otro estudio prospectivo, randomizado, que compara la eficacia de levonorgestrel frente al método Yuzpe en la anticoncepción tras el coito sin protección, se incluyeron un total de 834 mujeres, de las cuales 424 siguieron el método Yuzpe y 410 el de levonorgestrel. Un total de 77 mujeres que utilizaron el método Yuzpe que mantuvieron relaciones sexuales durante el ciclo del tratamiento de emergencia vs 77 del grupo de levonorgestrel fueron excluidas posteriormente (Ho and Kwan, 1993)

El estudio de Wu y cols, 1998, es un ensayo clínico doble ciego doble enmascaramiento con placebo, multicéntrico que se realizó en 16 clínicas de planificación familiar en China. En él se comparó la eficacia de levonorgestrel (0.75mg dosis única y una segunda a las 12h) vs mifepristona a dosis baja (dosis única de 10 mg)

Magnitud del efecto

En el ensayo clínico de la OMS, el 25.1% de las mujeres asignadas al régimen Yuzpe realizaron el acto sexual sin protección en el momento de la ovulación \pm 1 día, un 45.4% antes y un 29.5% después. Las mujeres asignadas al régimen de levonorgestrel se distribuyeron en un 25%, 46.4% y 28.6% respectivamente. Los resultados obtenidos con el método de levonorgestrel fueron significativamente mejores a los del Yuzpe, con una tasa de embarazos totales (n° embarazos / n° mujeres evaluadas) de un 1.1% vs 3.2%, y un riesgo relativo del 0.36. La tasa de embarazos se reduce al 1% (95% CI: 0.5-1.9) vs 2.9% (1.9-4.1) ($p=0.01$; RR 0.36) si se excluyen las mujeres que estaban embarazadas antes de iniciar el tratamiento. La fracción de prevención fue de un 85% para levonorgestrel frente a un 57% con el régimen Yuzpe. Estas diferencias podrían alterarse en

función del nº de embarazos de 43 mujeres en las que no se conocieron los resultados del estudio.

También se estudió la variación de la eficacia del método contraceptivo de emergencia en función del tiempo que se tardó en iniciar el tratamiento (ver tabla 1). La prevención de embarazos con levonorgestrel disminuye del 95% a un 85% y 57% en función de que el tratamiento se inicie antes de las 24h, 48h ó 72h respectivamente (Tabla 1).

Tabla I: Eficacia comparativa de los métodos anticonceptivos de emergencia Yuzpe y Levonorgestrel en función del tiempo transcurrido desde el acto sexual sin protección hasta el inicio del tratamiento.

Tiempo	E./Total		T.E.(%)		RR.		F.P.(%)	
	Y	L	Y	L	Y	L	Y	L
≤ 24h	9/459	2/450	2.0	0.4	1.0	0.23	77	95
25-48h	5/370	4/338	4.1	1.2	1.0	0.29	36	85
49-72h	7/150	5/187	4.7	2.7	1.0	0.57	31	57

Y = Yuzpe; L= levonorgestrel; E/Total= Nº embarazos/total mujeres; T.E.= tasa embarazos; RR= riesgo relativo; FP=fracción de prevención de embarazos. (OMS, Lancet 1998;352:428-33)

En los análisis secundarios, realizados con el subgrupo que cumplía con certeza los 4 criterios de uso correcto (1157 mujeres), la fracción de prevención aumentó a un 89% para el grupo de levonorgestrel (5 embarazos/574) y 76% para el método yuzpe (11/583).

Levonorgestrel fue mejor tolerado que el método Yuzpe, mostrando menor incidencia de náuseas, vómitos, mareos y fatiga (ver tabla 2, apartado C). El tiempo de aparición de la menstruación en los siguientes meses fue similar tanto para el método yuzpe como para levonorgestrel, con un retraso mayor de 7 días sobre la fecha esperada en el 13% de las mujeres, un retraso de 3-7 días en un 15%, un 57% de las mujeres 0-3 días sobre la fecha prevista y al 15% de las mujeres se les adelantó. La duración media del sangrado durante las menstruaciones fue de 4.7 ± 1.4 días para ambos grupos.

En el ensayo clínico realizado por la Universidad de Hong Kong (Ho and Kwan, 1993), la tasa de embarazos fue del 3.5% (15/424) con el método Yuzpe y 2.9% (12/410) con el levonorgestrel, que se redujo a un 2.6% vs 2.4% cuando se excluyeron las mujeres que tuvieron otras relaciones sexuales durante el tratamiento, que corresponde a una fracción de prevención (embarazos observados/previstos) de 59% vs 60%. Estas diferencias no se consideraron significativas. Sin embargo, la aparición de eventos adversos fue significativamente menor en mujeres tratadas con levonorgestrel que con el método Yuzpe.

En el ensayo clínico realizado en China de Wu y cols, 1998, levonorgestrel mostró ser menos efectivo que mifepristona (3.1% (20/643) vs 1.4% (9/633), RR:2.19, 95% CI: 1.00-4.77), y una fracción de prevención de 59% vs 80%. No se encontraron diferencias en la incidencia de los eventos adversos, pero mifepristona se asoció con una mayor incidencia de retrasos en la siguiente menstruación (> 3 días).

C) Seguridad

1.- Descripción

No se han registrado reacciones adversas graves tras la ingesta aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales. Una sobredosificación puede provocar náuseas y una posible hemorragia por deprivación. No existen antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático (Ficha técnica del producto).

Teratogénesis

Los estudios en animales de experimentación han mostrado que dosis muy elevadas de progestágenos pueden causar virilización en fetos hembras. Estudios epidemiológicos en humanos no han evidenciado que el empleo de anticonceptivos orales progestágenos previamente al embarazo o de forma inadvertida tras éste, aumente el riesgo de aparición de efectos teratogénicos en el feto (Data on file; Bacic y cols, 1970).

Sin embargo, se han realizado otros estudios (tres caso-control y un estudio de cohorte) sobre la posible inducción de teratogenicidad de hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progestágenos), donde se han encontrado diferencias

significativas en el riesgo relativo de aparición de malformaciones en el feto (Nora y cols, 1978). Si consideramos los datos del estudio prospectivo realizado en Francia (Spira y cols, 1972), que calcula un 1.6% de malformaciones en la población general, que el riesgo se duplica en mujeres con tratamiento hormonal, teniendo en cuenta que un 1% de las mujeres tratadas con este fármaco como contracepción de emergencia quedaran embarazadas y ocurriendo que todas estas mujeres continuaran su gestación, será necesario que al menos 79300 mujeres sean tratadas con levonorgestrel en estas condiciones para poder apreciar si realmente el riesgo de malformaciones fetales supera al riesgo en la población general. Por lo tanto, en estos momentos no puede descartarse que dicho riesgo exista.

No debe administrarse a mujeres embarazadas. Su administración no interrumpirá el embarazo (Ficha técnica del producto).

El levonorgestrel se excreta con la leche materna. La exposición potencial del lactante al levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma los comprimidos inmediatamente después de una toma y evita la lactancia tras cada administración de este medicamento (Ficha técnica del producto).

Eventos adversos.

Los efectos adversos suelen ser leves y transitorios. Los más frecuentes son:

- Molestias gastrointestinales: Náuseas (23,1%), gastralgia (17,6%), vómitos (5,6%), diarrea.
- Neurológicas/psicológicas: Fatiga (16.9%), cefalea (16,8%), mareos (11,2%).
- Ginecológicas: aumento de la tensión mamaria (10,8%), sangrado irregular intermenstrual (10-12%) y manchado, ciclos anovulatorios (hasta el 15%).

Tras la ingesta de este medicamento los periodos menstruales suelen ser normales y aparecen en la fecha prevista. El 75% de las mujeres presentan un sangrado vaginal similar a sus menstruaciones, un 12-13% sangran más de lo normal y un 12% menos. La mayoría de las mujeres (87%) presentan la siguiente menstruación en el tiempo esperado ó ± 7 días, mientras que un 13% presentan un retraso superior a 7 días, en cuyo caso hay que descartar un posible embarazo (Ficha técnica del producto).

A las dosis recomendadas no cabe esperar que el levonorgestrel produzca cambios significativos en los factores de la coagulación, ni sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos (Ficha técnica del producto)

Los efectos adversos son menos frecuentes que los causados por el método Yuzpe (ver tabla 2).

Tabla II: Efectos adversos comparativos del método Yuzpe versus Levonorgestrel.

<u>Efecto adverso</u>	<u>% de mujeres con síntomas (95% IC)</u>		<u>p</u>
	<u>Y (n=979)</u>	<u>L (n=977)</u>	
Náuseas	50.5% (47.3-53.6)	23.1(20.5-25.9)	<0.01
Vómitos	18.8 (16.4-21.4)	5.6(4.3-7.3)	<0.01
Mareo	16.7% (14.4-19.1)	11.2(9.3-13.3)	<0.01
Fatiga	28.5% (25.7-31.4)	16.9(14.6-19.4)	<0.01
Dolor de cabeza	20.2% (17.8-22.9)	16.8(14.5-19.3)	0.06
Tensión mamaria	12.1% (10.1-14.3)	10.8(8.9-12.9)	0.40
Dolor en abdomen pélvico	20.9% (18.4-23.6)	17.6(15.3-20.1)	0.07
Otros*	16.7% (14.4-19.1)	13.5(11.4-15.8)	0.06

Otros*= diarrea, sangrados irregulares, spotting; Y=método Yuzpe; L=levonorgestrel
(WHO, Lancet 1998;352:428-33)

2.- Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo levonorgestrel o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones

La anticoncepción de emergencia es un método de uso ocasional. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo regular.

La anticoncepción de emergencia sólo evita un 60-85% de los embarazos esperados (WHO, 1998; Ho and Kwan, 1993). Si no existe certeza sobre el

momento en el que se produjeron las relaciones sexuales sin protección o si dichas relaciones tuvieron lugar hace más de 72 horas en el mismo ciclo menstrual, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Si se mantiene una relación sexual durante el tratamiento, la prevención del embarazo puede no ser eficaz. Deberá descartarse un posible embarazo si la menstruación se retrasa más de 5 días o se produce una hemorragia distinta a la habitual en la fecha prevista para la regla por cualquier otro motivo (Ficha técnica del producto)

Si se produce un embarazo tras el tratamiento con Postinor, se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico. Toda paciente con dolor abdominal debe acudir a su médico.

No está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los síndromes graves de malabsorción, como la enfermedad de Crohn, pueden disminuir la eficacia de Postinor.

La administración reiterada dentro de un ciclo menstrual está desaconsejada debido a la posibilidad de alteraciones en el ciclo.

No es tan eficaz como los métodos anticonceptivos regulares convencionales y sólo está indicado como medida de emergencia. Deben recomendarse métodos anticonceptivos convencionales a aquellas mujeres que demandan tratamientos anticonceptivos de emergencia en reiteradas ocasiones.

Los anticonceptivos de emergencia no evitan infecciones de transmisión sexual.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: Debe advertirse a la paciente que este medicamento puede producir fatiga y mareos (Ficha técnica del producto)

3.- Interacciones

El metabolismo del levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de inductores enzimáticos hepáticos. Entre los fármacos que se sospecha tienen la capacidad de reducir la eficacia de los medicamentos que contienen levonorgestrel se incluyen los barbitúricos, primidona, fenitoína, carbamazepina, Hypericum Perforatum (Hierba de San Juan), rifampicina, ritonavir, rifabutina y griseofulvina.

Los medicamentos que contienen levonorgestrel pueden aumentar el riesgo de toxicidad de la ciclosporina debido a la posible inhibición del metabolismo de la ciclosporina (Ficha técnica del producto)

D) Pauta terapéutica e indicaciones

Esta indicado como anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo. Para obtener una mayor eficacia, el primer comprimido debe tomarse lo antes posible (antes de que transcurran 72 horas) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección. El segundo comprimido debe tomarse 12 horas después de la primera dosis (y no más tarde de las 16 horas).

Si la paciente vomitara dentro de las tres horas siguientes a la toma de cualquiera de los comprimidos, debe tomar otro comprimido inmediatamente.

Puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual, a menos que se haya producido un retraso de la hemorragia menstrual.

Tras la utilización de la anticoncepción oral de emergencia se recomienda utilizar un método de barrera (preservativo, diafragma) hasta el inicio del siguiente ciclo menstrual. La utilización no contraindica la continuación de la anticoncepción hormonal regular (Ficha técnica del producto)

No está recomendado su empleo en menores de 16 años. No hay datos contrastados disponibles en estas mujeres menores.

E) Farmacoeconomía

Estudios de Farmacoeconomía

Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio farmaco-económico comparativo.

Precios comparativos

El coste total de un tratamiento anticonceptivo de emergencia con levonorgestrel es de 3191 pesetas, 35-55 veces superior a etinilestradiol +

levonorgestrel (6.6-10.6 superior si se compra por envase), y 4 veces inferior a mifepristona.

Tabla III: coste de un tratamiento con levonorgestrel comparado con algunos de los contraceptivos de emergencia disponibles en el mercado español.

Fármaco	Especialidad (Laboratorio)	Envase (Precio Ptas).
LEVONORGESTREL	POSTINOR 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS (SCHERING)	3191
	NORLEVO 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS (DREIMAN)	
	POSTFEMIN 0.75 MG 2 COMPRIMIDOS (COMPAÑIA IMPLANTES CLINICOS)	
MIFEPRISTONA	MIFEGYNE 200 MG 3 COMPRIMIDOS (EXELGYN)	13357
ETINILESTRADIOL +LEVONORGESTREL	NEOGYNONA 21 GRAGEAS (SCHERING)	480
	OVOPLEX 21 GRAGEAS (WYETH ORFI)	300

Dosis recomendada y precios (PVP IVA incluido) tomados de la Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>.

F) Conclusiones

Levonorgestrel muestra una mayor eficacia y menor porcentaje de eventos adversos que el método Yuzpe (etinilestradiol + levonorgestrel). Levonorgestrel muestra menos eficacia, aunque menos alteraciones del sangrado que mifepristona, que es abortiva. Por su menor eficacia en relación con los métodos anticonceptivos regulares, no es un sustitutivo de éstos. En la actualidad se puede considerar como el fármaco de primera línea en la contracepción de emergencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. <http://www.cof.es/bot/farma.htm>.
- Bacic M, Wesselius de Casparis A and Diczfalusy E. Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. *Amer J Obstet Gynec*, 1970;107(4):531-4.
- Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E and Van Look PFA. Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*. 1997;337:1058-64.
- Ho PC and Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993;8(3):389-92.
- Nora JJ, Nora AH, Blu J, Ingram J, Fountain A, Peterson M and cols. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA*, 1978;240(9):837-43.
- Physicians' Desk Reference. Plan B (levonorgestrel). Edición 2000. Pag. 3201.
- Postinor ®. Data on file. Schering España, S.A.
- Spira N, Goujard J, Huel G et al. Etude du role teratogene des hormone sexuelles. *Rev med* 1972;12:2683-94.
- Task Force on Postovulatory methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*. 1998;352:428-33.
- Wilcow AJ, Weinberg CR and Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
- Women's Capital Corp. Plan B® (levonorgestrel) tablets 0.75 mg prescribing information. Bellevue, WA; 1999 Sep 15. <http://www.go2planb.com/providers/pharm-insert.html>
- Wu S, Wang C, Cheng W, Zuo S, Li H et al. Levonorgestrel versus low dose mifepristone for emergency contraception. Submitted to: *Chin J Obstet Gynecol*.