



O F I C I O

S/REF:

N/REF: Dirección: CA/tb

FECHA: 7 de octubre de 2009

**ASUNTO**

INFORME EVALUACION DE MEDICAMENTOS CON  
LEVONORGESTREL AUTORIZADOS.

Adjunto informe de evaluación de los medicamentos con levonorgestrel autorizados en la indicación de anticoncepción de urgencia (píldora del día siguiente).

El artículo 22.2 del Real Decreto 1345/2007 establece que los informes de evaluación serán de acceso público, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, de acuerdo con las directrices que se adopten por la Comisión Europea.

El formato de dichos informes está acordado a nivel europeo, lo que es lógico si se tiene en cuenta que fue la directiva 2001/83 la que estableció en su artículo 21 el acceso público a los informes de evaluación de los medicamentos autorizados y, asimismo, que las autorizaciones son a menudo emitidas por procedimientos coordinados europeos.

Existe acuerdo en todas las Agencias en omitir en el informe los nombres de los técnicos que han participado en la evaluación, asumiendo la autoría del informe la propia Agencia nacional o bien la Europea según se trate de unos u otros procedimientos de autorización.

Es por ello que, a pesar de lo solicitado, el informe se remite con autoría de la Agencia omitiendo la lista de todos los evaluadores de las distintas áreas de conocimiento y de las distintas agencias europeas que han participado en la evaluación de estos productos.

LA DIRECTORA

Cristina Avendaño Solá

CORREO ELECTRÓNICO

sdaem@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 28  
FAX: 91 822 50 10

## INFORME DE EVALUACIÓN

<b>Nombre de los medicamentos:</b>	Postinor 1500 microgramos comprimido Norlevo 1500 microgramos comprimido
<b>Principio activo:</b>	Levonorgestrel
<b>Titulares de la autorización de comercialización:</b>	Medimpex UK Limited (Postinor) Chiesi España (Norlevo)
<b>Procedimientos de registro:</b>	Reconocimiento Mutuo (Postinor) Nacional (Norlevo)
<b>Fecha del informe:</b>	25 de Septiembre de 2009

<b>Indicación terapéutica autorizada:</b>	Anticonceptivo de urgencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo.
<b>Posología:</b>	1 comprimido vía oral, tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las 12 horas, y no más tarde de 72 horas, tras haber mantenido relaciones sexuales sin protección.
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Medicamento no sujeto a prescripción médica

## I. INTRODUCCIÓN

Postinor y Norlevo son medicamentos que contienen el principio activo levonorgestrel, perteneciente al grupo terapéutico G03AC03, anticonceptivos hormonales sistémicos, progestágenos. Levonorgestrel es un derivado sintético de progesterona. Se presenta en forma de comprimidos para administración por vía oral.

Este medicamento está indicado como anticonceptivo de urgencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo del método anticonceptivo.

El término “anticoncepción de urgencia” hace referencia al uso de un fármaco o un dispositivo intrauterino de cobre como medida de urgencia para evitar el embarazo poco después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección<sup>1,2</sup>. Es un método de uso ocasional y no debe ser utilizado como un método anticonceptivo habitual.

Desde los años 60 se han utilizado varios regímenes hormonales para anticoncepción de urgencia; los primeros consistían en dosis altas de estrógenos y más tarde se utilizaron combinaciones de estrógeno y progestágeno (conocido como régimen de Yuzpe). Las principales reacciones adversas provocadas por estos regímenes que contienen estrógeno son las náuseas y los vómitos. El uso del progestágeno levonorgestrel como componente único en anticoncepción de urgencia fue estudiado desde los años 70 y autorizado por primera vez en Hungría en 1980 con el nombre de *Postinor*. A principios de los años 90, la OMS promovió un ensayo clínico aleatorizado comparando el régimen de Yuzpe con levonorgestrel (un comprimido de 750 microgramos de levonorgestrel seguido de otro comprimido 12 horas después) en la anticoncepción de urgencia. En este estudio unicéntrico levonorgestrel mostró una eficacia similar al régimen de Yuzpe y fue mejor tolerado<sup>3</sup>. Con el fin de confirmar los resultados de este estudio, se realizó un gran estudio multicéntrico<sup>4</sup>, también auspiciado por la OMS, que ha servido como estudio pivotal para la solicitud de autorización de comercialización de los comprimidos de 750 microgramos de levonorgestrel en Europa y en Estados Unidos.

En Marzo de 2001 se autorizó en España la comercialización de dos medicamentos que contienen levonorgestrel: **Postinor** (Medimpex UK Limited, por procedimiento de reconocimiento mutuo) y **Norlevo** (Chiesi España, por procedimiento nacional, previamente autorizado en la mayoría de los países de la UE por procedimiento de reconocimiento mutuo), en forma de 2 comprimidos de 750 microgramos. En septiembre de 2003, basándose en los datos de un nuevo estudio promovido por la OMS<sup>7</sup>, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó un cambio en la posología, que pasó a consistir en la administración de los dos comprimidos de 750 microgramos en una sola toma. Con el fin de simplificar el método de administración se desarrolló un comprimido con una nueva dosis de 1500 microgramos, que fue autorizado en España en 2006, y ha sustituido a la formulación de 750 microgramos en España y el resto de países europeos. En septiembre de 2009 se modifica su estatus a medicamento que no requiere prescripción, en línea con otros países europeos.

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1. DATOS FARMACOCINÉTICOS.

El levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo, con una biodisponibilidad próxima al 100%. Tras la administración de un comprimido de 1500 microgramos se alcanzaron niveles séricos máximos de levonorgestrel de 18,5 ng/ml al cabo de 2 horas. Tras alcanzar los niveles séricos máximos, la concentración de levonorgestrel disminuye con una semivida de eliminación media de aproximadamente 26 horas.

El levonorgestrel se excreta en forma de metabolitos en proporciones aproximadamente iguales en orina y en heces. La biotransformación sigue las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides: levonorgestrel es hidroxilado en el hígado y sus metabolitos son excretados como conjugados de glucurónido. No se conocen metabolitos con actividad farmacológica.

El uso concomitante de inductores enzimáticos aumenta el metabolismo de levonorgestrel, por lo que podría disminuir su eficacia.

### 2.2. DATOS FARMACODINÁMICOS.

El mecanismo de acción por el que levonorgestrel ejerce su actividad anticonceptiva al administrarse de forma postcoital no se conoce completamente. La acción principal parece ser la inhibición de la ovulación, si se administra en la fase preovulatoria. También puede producir cambios endometriales que dificultan la implantación del óvulo fecundado. Estos medicamentos no resultan eficaces una vez que el proceso de implantación se ha iniciado.

### 2.3. EFICACIA.

#### 2.3.1. Pauta de levonorgestrel 750 microgramos 2 dosis con un intervalo de 12 horas

La evaluación de la eficacia de dos dosis levonorgestrel 750 microgramos administradas con un intervalo de 12 horas se basó en dos ensayos clínicos aleatorizados promovidos por la OMS que compararon la pauta de Yuzpe (dos dosis de una combinación de 100 microgramos de etinilestradiol/ 500 microgramos de levonorgestrel administradas con un intervalo de 12 horas) con la pauta de levonorgestrel (dos dosis de 750 microgramos administradas con un intervalo de 12 horas) en anticoncepción de urgencia:

- **Estudio WHO/ HRP\* 81107** (Ho y Kwan 1993)<sup>3</sup>: Fue el primero de los estudios, realizado en un único centro, en la Asociación de Planificación Familiar de Hong Kong en 1992. Se reclutaron 880 mujeres, 440 en cada grupo. La población evaluable (definida como todas las mujeres reclutadas excepto aquellas en las que no se conoció el resultado) fue de 834 mujeres, 424 en el brazo de la pauta de Yuzpe y 410 en el brazo de levonorgestrel.
- **Estudio WHO/ HRP\* 92908**<sup>4</sup>: Se considera el estudio pivotal. Se trata de un gran estudio multicéntrico, doble ciego, que fue realizado entre julio de 1995 y julio de 1997 para confirmar los resultados del estudio de Ho y Kwan. Participaron 21 centros en 14 países (Suecia, India, Hungría, Eslovenia, Estados Unidos, Canadá, Nigeria, Reino Unido, Panamá, China, Georgia,

- Australia, Mongolia y Nueva Zelanda). Se reclutaron 1998 mujeres, de las cuales 1955 fueron evaluables (976 en el brazo de levonorgestrel y 979 en el brazo de la pauta de Yuzpe).

\* WHO/ HRP: UNDP/ UNFPA/ WHO/ World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction.

Las pautas de tratamiento que se compararon en ambos estudios fueron idénticas, con las siguientes excepciones:

- En el estudio pivotal 92908 el tratamiento debía administrarse dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual, mientras que en el estudio de Ho y Kwan el tratamiento debía administrarse en las primeras 48 horas.
- En el estudio pivotal 92908 se administró una dosis extra en ambos grupos de tratamiento en caso de vómitos en las 4 horas siguientes a la administración de alguna dosis. En el estudio de Ho y Kwan no se administró dosis extra en caso de vómitos.

Criterios de inclusión: En ambos estudios las participantes debían tener buen estado de salud, haber mantenido una única relación sexual sin protección en ese ciclo menstrual, tener ciclos menstruales regulares, estar de acuerdo en abstenerse de mantener relaciones sexuales posteriores durante ese ciclo (o, en el estudio pivotal, utilizar métodos de barrera), no estar en periodo de lactancia, postparto o postaborto y no haber utilizado anticoncepción hormonal durante ese ciclo. En el estudio de Ho y Kwan las mujeres debían tener entre 18 y 45 años. En el estudio pivotal no había restricciones en cuanto a la edad, solamente estar por encima de la edad de consentimiento en sus respectivos países.

No hubo diferencias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de los dos estudios. La edad media de las mujeres participantes fue de 27 años en ambos y muchas de las mujeres habían tenido embarazos anteriores. En la siguiente tabla se resumen las principales características basales de la población de análisis de eficacia (población evaluable) de los dos estudios.

Tabla 1: Características basales de las mujeres (Población evaluable)

	Estudio pivotal WHO/ HRP 92908		Estudio de Ho y Kwan	
	Levonorgestrel	Yuzpe	Levonorgestrel	Yuzpe
Edad media (DE)	27,3 (7,0)	27,2 (6,8)	27,0 (6,4)	26,6 (6,7)
Edad				
≤ 25	444 (45,5 %)	470 (48,1 %)		
26-35	387 (39,6 %)	367 (37,5 %)		
≥ 36	145 (4,9 %)	141 (14,4 %)		
Etnia				
Blanca	211 (21,6 %)	214 (21,9 %)		
Blanca del Pacífico	128 (13,1 %)	123 (12,6 %)		
Negra	174 (17,8 %)	175 (17,9 %)		
Mixta	142 (14,6 %)	145 (14,8 %)		
China	321 (32,9 %)	322 (32,9 %)	410 (100 %)	424 (100 %)
Duración media del ciclo en días (DS)	28,9 (2,4)	28,8 (2,5)	30,9 (6,7)	30,5 (4,5)
Embarazos anteriores	633 (64,9 %)	619 (63,2 %)	171 (41,7 %)	179 (42,2 %)
Uso previo de anticoncepción de urgencia	203 (20,8 %)	227 (23,2 %)		
Causa por la que solicitan anticoncepción				

de urgencia				
Ningún método	549 (56,3 %)	545 (55,7 %)	39,8 %	46,2 %
Fallo del método	425 (43,5 %)	431 (44 %)	46 %	50,2 %

La eficacia de un anticonceptivo de urgencia se mide mediante la incidencia global de embarazos, denominada *tasa de fracasos* (también denominada *tasa de embarazos*). Un mejor estimador de la eficacia debe tener en cuenta el número de mujeres que estaban en riesgo de embarazo, es decir, las que estaban en período fértil en el momento del coito y relacionar el número de embarazos observados con el número de embarazos probables. El porcentaje de embarazos prevenidos se denomina *tasa de eficacia* (también denominada *fracción prevenible*).

Las variables principales fueron la *tasa de fracasos* y la *tasa de eficacia*. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia que se obtuvieron en cada estudio.

**Tabla 2: Resultados de eficacia (población evaluable)**

	Estudio WHO/ HRP 92908	Estudio de Ho y Kwan
<b>Levonorgestrel</b>		
Nº de mujeres	976	410
Nº de embarazos	11	12
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,1 % (0,6- 2,0 %)	2,9 %
Nº embarazos observados/ Nº de embarazos probables*	11/76,3	8/19,8**
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	86 % (74-93 %)	60 %**
<b>Yuzpe</b>		
Nº de mujeres	979	424
Nº de embarazos	31	15
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	3,2 % (2,2-4,5 %)	3,5 %
Nº embarazos observados/ Nº de embarazos probables*	31/74,2	9/22**
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	58 % (41-72 %)	59 %**
Riesgo Relativo Yuzpe/ Levonorgestrel (IC 95%)	2,8 (1,4-5,6)	

\*Utilizando el método de Dixon

\*\* De 331 mujeres del grupo de levonorgestrel y 341 mujeres del grupo de la pauta de Yuzpe que tenían fechas fiables de menstruación

El estudio de Ho y Kwan mostró que el régimen de levonorgestrel era similar en eficacia al régimen de Yuzpe (el porcentaje de embarazos prevenidos fue de 60% frente a 59%). El estudio pivotal 92908 mostró una mayor eficacia de levonorgestrel comparado con el régimen de Yuzpe (la tasa de eficacia fue de 86% frente a 58%).

La principal deficiencia del estudio pivotal fue que no se realizó prueba de embarazo para detectar hCG (gonadotropina coriónica humana) ni en la visita basal ni en la visita final, siendo el criterio de valoración de eficacia la aparición de cualquier hemorragia vaginal, hecho que pudiera explicar que el resultado observado en este estudio con el régimen de Yuzpe fuera menor que el descrito en la literatura (74%)<sup>5,6</sup>

El análisis estratificado en función del tiempo transcurrido entre la relación sexual y el inicio del tratamiento mostró que los intervalos más cortos se relacionaron con mayores tasas de eficacia, es decir, la eficacia es mayor cuanto menor es el tiempo transcurrido entre la relación sexual y la toma del medicamento. En el estudio de Ho y Kwan la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño de muestra. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 3: Resultados de eficacia estratificados en función del tiempo transcurrido entre la relación sexual y el tratamiento**

	Tiempo transcurrido hasta la toma de la primera dosis		
	≤ 24 horas	25-48 horas	> 48 horas
<b>Estudio WHO/ HRP 92908</b>			
<b>Levonorgestrel</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	0,4% (0,1-1,6 %)	1,2% (0,3-3,0 %)	2,7% (0,9-6,1 %)
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	95% (81-99 %)	85% (61-96 %)	61% (9-87 %)
<b>Yuzpe</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	2% (0,9-3,7 %)	4,1% (2,3-6,6 %)	4,7% (1,9-9,4 %)
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	77% (56-89 %)	38% (0-66 %)	38% (-28 - 75 %)
<b>Estudio de Ho y Kwan</b>			
<b>Levonorgestrel</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,8%	3,5%	N/A
<b>Yuzpe</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,4%	4,6%	N/A

Se realizó un análisis estratificado en función de la edad. Ninguno de los dos estudios encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la tasa de fracasos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 4: Resultados de eficacia estratificados en función de la edad**

	Edad		
	≤ 25	26-35	> 36
<b>Estudio WHO/ HRP 92908</b>			
<b>Levonorgestrel</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	0,7 % (0,1-1,9)	1,8 % (0,7-3,4)	0,7 % (0,1-4,1)
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	90 % (73-99)	79 % (60-92)	92 % (52-98)
<b>Yuzpe</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	3 % (1,6-5,2)	3,3 % (1,9-5,7)	3,5 % (1-6,7)
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	58 % (26-79)	59 % (27-76)	59 % (23- 89)
<b>Estudio de Ho y Kwan</b>			
<b>Levonorgestrel</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,3 %	4,7 %	0 %
<b>Yuzpe</b>			
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	2,9 %	2,3 %	2,4 %

### 2.3.2. Pauta de levonorgestrel 1500 microgramos dosis única

La evaluación de la eficacia de una dosis única de 1500 microgramos de levonorgestrel en anticoncepción de urgencia se basó en el estudio WHO/ HRP 97902, que fue promovido por la OMS.

Además se presentó otro estudio (Estudio Nigeriano) que fue publicado en la revista *Contraception* en 2002<sup>8</sup>, que no se considera pivotal, sólo se considera de apoyo de la eficacia.

#### Estudio pivotal WHO/ HRP 97902:

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (15 centros en 10 países: China, India, Mongolia, Eslovenia, Suecia, Suiza, Reino Unido, Finlandia, Georgia, Hungría), en el que las pacientes fueron aleatorizadas a tres brazos de tratamiento: 10 mg de mifepristona, dos dosis de 750 microgramos de levonorgestrel administradas con un intervalo de 12 horas o 1500 microgramos de

levonorgestrel en una sola toma. El tratamiento se administró dentro de las 120 horas posteriores a la relación sexual. Las variables principales de eficacia fueron la *tasa de fracasos* y la *tasa de eficacia*.

Criterios de inclusión: las participantes debían haber mantenido una única relación sexual sin protección en ese ciclo menstrual, tener ciclos menstruales regulares, estar de acuerdo en abstenerse de mantener relaciones sexuales posteriores durante ese ciclo o, si no era posible, utilizar métodos de barrera, no estar en periodo de lactancia, postparto o postaborto y no haber utilizado anticoncepción hormonal durante ese ciclo. No había restricciones en cuanto a la edad, aparte del requisito de ser capaces de proporcionar su consentimiento informado.

Se reclutaron 4136 mujeres: 1380 en el brazo de mifepristona, 1377 en el brazo de dos dosis de 750 microgramos de levonorgestrel separadas 12 horas y 1379 en el brazo de una dosis de 1500 microgramos de levonorgestrel.

La población por intención de tratar (ITT) excluye las pacientes de las que se desconoce el resultado (20 en el brazo de mifepristona, 22 en el brazo de levonorgestrel 1500 microgramos x 1 y 19 en el brazo de levonorgestrel 750 microgramos x 2) y 4 pacientes que mantuvieron la relación sexual después de la falta de la menstruación (1 en el brazo de mifepristona y levonorgestrel 1500 microgramos x 1 y 2 en el brazo de levonorgestrel 750 microgramos x 2).

Las características basales fueron similares en los tres grupos de tratamiento en la población de análisis de eficacia. La edad media de las mujeres fue de 27 años. La duración media del ciclo fue de 29,3 días. Más de la mitad de las mujeres eran chinas (54%), 34% eran caucásicas y un 12 % eran asiáticas o de raza negra.

Ambas pautas de levonorgestrel mostraron una eficacia similar, tal como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados de eficacia Estudio WHO/ HRP 97902 (Población ITT)**

<b>Mifepristona</b>	
Nº de mujeres	1359
Nº de embarazos	21
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,55 % (0,96-2,35)
Nº de embarazos probables	108,1
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	80,57 % (70,31-87,98)
<b>Levonorgestrel 1500 microgramos x 1</b>	
Nº de mujeres	1356
Nº de embarazos	20
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,47 % (0,90-2,27)
Nº de embarazos probables	110,5
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	81,90 % (72,05-88,94)
<b>Levonorgestrel 750 microgramos x 2</b>	
Nº de mujeres	1356
Nº de embarazos	24
Tasa de fracasos, % (IC 95%)	1,77 % (1,14-2,62)
Nº de embarazos probables	105,8
Tasa de eficacia, % (IC 95%)	77,32% (66,26-85,47)

No se encontraron diferencias significativas en eficacia entre las dos pautas de levonorgestrel ( $p > 0,6$ ), siendo el riesgo relativo de embarazo de levonorgestrel 1500 microgramos comparado con dos dosis de 750 microgramos separadas 12 horas de 0,83 (IC 0.45-1,5).



## 2.4. SEGURIDAD.

### 2.4.1. Pauta de levonorgestrel 750 microgramos 2 dosis con un intervalo de 12 horas

La evaluación de la seguridad de dos dosis levonorgestrel 750 microgramos administradas con un intervalo de 12 horas se basó en los dos ensayos clínicos aleatorizados promovidos por la OMS que compararon la pauta de Yuzpe y la pauta de levonorgestrel en anticoncepción de urgencia. Se dispone de información de seguridad de 1387 mujeres de las 1441 que fueron reclutadas en el grupo de levonorgestrel. Además, se dispone de información de seguridad de 915 mujeres que participaron en 3 estudios multicéntricos promovidos por la OMS en anticoncepción postcoital de rutina (WHO/ HRP 1987- estudio 82906, WHO/ HRP 1993- estudio 87908 y estudio de He, 1991).

En los dos ensayos clínicos en anticoncepción de urgencia la mayoría de las mujeres recibieron una dosis total de 1500 microgramos. Menos del 5% de las mujeres recibieron una tercera dosis de 750 microgramos de levonorgestrel a causa de vómitos.

En la tabla 6 se presentan las reacciones adversas notificadas en  $\geq 1\%$  de las mujeres en los dos ensayos clínicos promovidos por la OMS en anticoncepción de urgencia.

**Tabla 6: Reacciones adversas registradas en  $\geq 1\%$  de las mujeres**

	Estudio pivotal (WHO/HRP 1998- estudio 92908)		Estudio de Ho y Kwan	
	Levonorgestrel N= 977	Yuzpe N= 979	Levonorgestrel N= 410	Yuzpe N= 424
Trastornos generales				
Dolor abdominal	172 (17,6 %)	205 (20,9 %)		
Fatiga	165 (16,9 %)*	279 (28,5 %)	98 (23,9 %)*	156 (36,8 %)
Síndrome gripal	10 (1 %)	9 (0,9 %)		
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	49 (5 %)	64 (6,5 %)		
Náuseas	226 (23,1 %)*	494 (50,5 %)	66 (16,1 %)*	197 (46,5 %)
Vómitos	55 (5,6 %)*	184 (18,8 %)	11 (2,7 %)*	95 (22,4 %)
Trastornos del SNC				
Mareo	109 (11,2 %)*	163 (16,6 %)	76 (18,5 %)	98 (23,1 %)
Cefalea	164 (16,8 %)	198 (20,2 %)		
Trastornos genitourinarios				
Mastalgia	105 (10,7 %)	118 (12,1 %)	65 (15,9 %)	88 (20,8 %)
Sangrado	133 (15,6 %)	116 (11,8 %)		
Hemorragia vaginal	10 (1 %)	12 (1,2 %)	14 (3,4 %)	18 (4,2 %)

\* Diferencia estadísticamente significativa

#### Estudio pivotal WHO/ HRP 92908:

La población de análisis para la seguridad incluye todas las mujeres reclutadas, excepto aquellas de las que no se dispone de información de seguridad: 1956 mujeres, 977 en el brazo de levonorgestrel y 979 en el brazo de Yuzpe.

La variable principal de seguridad fue la incidencia de efectos adversos, definida como el porcentaje de mujeres que notificaron un efecto adverso dentro de los 7 días posteriores al tratamiento.

Otras variables de seguridad que se analizaron fueron:

- Porcentaje de mujeres que necesitaron una dosis extra debida a vómitos.
- Intensidad y duración de la hemorragia en la siguiente menstruación.
- Retraso en la siguiente menstruación.

Los resultados muestran que el 4,8% de las mujeres del grupo de levonorgestrel recibieron una dosis extra debido a vómitos, frente al 9,1% en el grupo de Yuzpe.

La incidencia de náuseas, vómitos, mareo y fatiga fue significativamente menor ( $p < 0,01$ ) en el grupo de levonorgestrel, sin duda debido a la presencia de etinilestradiol en la pauta de Yuzpe, tal como ya se había observado en el estudio de Ho y Kwan (Tabla 6).

El tiempo hasta la siguiente menstruación y el patrón de sangrado fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Se analizó la relación entre la edad y los efectos adversos, observándose una tendencia para notificar menos reacciones adversas en las mujeres del grupo de edad más avanzado ( $\geq 36$  años). Los resultados se presentan en la tabla 7.

**Tabla 7: Reacciones adversas estratificadas por edad**

	Yuzpe			Levonorgestrel		
	<26 años N= 470	26-35 años N= 367	>35 años N= 141	<26 años N= 445	26-35 años N= 387	>35 años N= 145
Náuseas	251 (53,4 %)	169 (46,0 %)	73 (51,8 %)	102 (22,9 %)	88 (22,7 %)	36 (24,8 %)
Vómitos	103 (21,9 %)	60 (16,3 %)	21 (14,9 %)	23 (5,2 %)	25 (6,5 %)	7 (4,8 %)
Cefalea	101 (21,5 %)	65 (17,7 %)	31 (22,0 %)	87 (19,6 %)	55 (14,2 %)	22 (15,2 %)
Mareo	88 (18,7 %)	58 (15,8 %)	16 (11,3 %)	62 (13,9 %)	40 (10,3 %)	7 (4,8 %)
Fatiga	147 (31,3 %)	98 (26,7 %)	33 (23,4 %)	90 (20,2 %)	61 (15,8 %)	14 (9,7 %)
Mastalgia	65 (13,8 %)	39 (10,6 %)	14 (9,9 %)	51 (11,5 %)	39 (10,1 %)	15 (10,3 %)
Dolor abdominal	115 (24,5 %)	68 (18,5 %)	22 (15,6 %)	86 (19,3 %)	67 (17,3 %)	19 (13,1 %)
Diarrea	36 (7,7 %)	24 (6,5 %)	4 (2,8 %)	30 (6,7 %)	16 (4,1 %)	3 (2,1 %)
Aumento de sangrado	61 (13,0 %)	45 (12,3 %)	10 (7,1 %)	61 (13,7 %)	58 (15,0 %)	14 (9,7 %)

#### 2.4.2. Pauta de levonorgestrel 1500 microgramos dosis única

El análisis de seguridad de la pauta de levonorgestrel 1500 microgramos en una única dosis comparado con la administración de dos dosis de 750 microgramos separadas un intervalo de 12 horas se realizó con los datos del estudio WHO/ HRP 97902 y del estudio nigeriano publicado en la revista *Contraception* en 2002<sup>6</sup>.

##### **Estudio pivotal 97902:**

El análisis de seguridad incluyó todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de levonorgestrel (4136 mujeres, 1379 en el grupo de levonorgestrel dosis única de 1500 microgramos y 1377 en el grupo de dos dosis de 750 microgramos).

Para la evaluación de la seguridad se midió la incidencia de efectos adversos, expresada como el porcentaje de mujeres que notificaron una reacción adversa dentro de los primeros 7 días tras el tratamiento.

En la tabla 8 se presentan las reacciones adversas más frecuentes:

**Tabla 8: Resumen de las reacciones adversas más frecuentes**

	Levonorgestrel 750 microgramos x 2	Levonorgestrel 1500 microgramos
Náuseas	14,45 % (199/ 1377)	13,71 % (189/ 1379)
Vómitos	1,38 % (19/ 1377)	1,38 % (19/ 1379)
Diarrea	3,20 % (44/ 1377)	3,84 % (53/1379)
Fatiga	13,22 % (182/ 1377)	13,34 % (184/ 1379)
Mareo	9,15 % (126/ 1377)	9,57 % (132/ 1379)
Cefalea	9,44 % (130/ 1377)	10,3 % (142/ 1379)
Mastalgia	8,35 % (115/ 1377)	8,19 % (113/ 1379)
Dolor abdominal bajo	14,38 % (198/ 1377)	13,27 % (183/ 1379)
Sangrado	30,94 % (426/ 1377)	30,89 % (426/ 1379)
Retraso de la menstruación más de 7 días (sólo las mujeres no embarazadas)	4,51 % (61/ 1353)	4,49 % (61/ 1359)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas entre las dos pautas de levonorgestrel.

#### Estudio nigeriano:

En la siguiente tabla se presentan los efectos adversos notificados por las mujeres que proporcionaron información completa en cada grupo:

**Tabla 9: Reacciones adversas notificadas**

	Levonorgestrel 750 microgramos x 2 N= 518	Levonorgestrel 1500 microgramos N= 544
Náuseas	22,9 %	24,3 %
Vómitos	8,4 %	7,8 %
Mareo	13,9 %	12,6 %
Cefalea*	14,5 %	21,3 %
Mastalgia*	8,8 %	12,9 %
Dolor abdominal	18,3 %	15,6 %
Menorragia	10,5 %	15,5 %

\*Diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )

Los efectos adversos descritos en el estudio nigeriano son acordes en general con los efectos adversos del estudio pivotal y con los resultados publicados anteriormente para levonorgestrel en anticoncepción de urgencia.

#### 2.4.3. Datos recogidos tras la autorización

Desde su autorización, el principal problema de seguridad detectado hasta el momento que ha requerido cambios en la información de estos medicamentos (ficha técnica y prospecto) ha sido la notificación de casos de embarazo ectópico en mujeres en las que la anticoncepción de urgencia no ha sido eficaz, desaconsejándose el uso de estos medicamentos en mujeres con riesgo de sufrir embarazo ectópico (con antecedentes de salpingitis o de embarazo ectópico). Asimismo, en estos documentos se realiza especial hincapié en aconsejar a la mujer que acuda a su médico en caso de embarazo y en que el medicamento debe tomarse tan pronto como sea posible tras haber mantenido relaciones sexuales sin protección, ya que la eficacia disminuye conforme más tiempo haya transcurrido.

Un riesgo potencial es la aparición de tromboembolismo venoso. Esto se ha descrito para los anticonceptivos orales combinados, tanto los que contienen levonorgestrel como otros progestágenos, aunque el riesgo observado es inferior en aquellos que contienen levonorgestrel respecto a los que contienen otros progestágenos como gestodeno o desogestrel<sup>9</sup>. Respecto a los anticonceptivos orales que contiene solo progestágenos, los datos son limitados pero sugieren un riesgo inferior al de los anticonceptivos combinados; de hecho los anticonceptivos que contienen únicamente progestágenos se recomiendan como alternativa a los combinados en mujeres con factores de riesgo de tromboembolismo venoso.

En estos preparados para la anticoncepción de urgencia, la dosis que se administra es menor que la que correspondería a un ciclo de anticoncepción hormonal, pero no puede descartarse el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que hicieran un uso no recomendado (repetido y frecuente) de los preparados de anticoncepción de urgencia.

Estudios realizados en otros países no indican que el uso de estos medicamentos tenga impacto sobre la utilización de métodos anticonceptivos habituales<sup>10</sup>.

En España, a lo largo del año 2008, se han vendido 661.822 envases de estos medicamentos, atendiendo a los datos suministrados por las compañías farmacéuticas, que correspondería al número máximo de mujeres expuestas en ese año, si el uso hubiera sido único para todas las mujeres a lo largo del año y todos los envases distribuidos se hubieran consumido.

### 3. VALORACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Los ensayos clínicos muestran que la pauta de levonorgestrel en anticoncepción de urgencia es al menos igual de eficaz que la pauta de Yuzpe. La incidencia de náuseas y vómitos, que a menudo son causa de incumplimiento terapéutico con el régimen de Yuzpe, es significativamente menor con levonorgestrel.

La eficacia de ambas pautas de anticoncepción de urgencia es mayor si el tratamiento se administra en las primeras 24 horas tras haber mantenido relaciones sexuales sin protección.

La eficacia y tolerabilidad de una única dosis de 1500 microgramos de levonorgestrel son similares a dos dosis de 750 microgramos administradas con un intervalo de 12 horas, y presenta la ventaja de simplificar el tratamiento. Esta pauta de 1500 microgramos en dosis única es la pauta recomendada por la OMS para anticoncepción de urgencia<sup>11</sup>, y es la que contienen los medicamentos disponibles en España.

Levonorgestrel es un progestágeno ampliamente conocido, ya que forma parte no sólo de los medicamentos destinados a la anticoncepción de urgencia, sino de una gran parte de los anticonceptivos hormonales orales. En la anticoncepción de urgencia, es necesario garantizar la disponibilidad del medicamento ya que la eficacia es mayor cuanto menor tiempo haya transcurrido entre las relaciones sexuales mantenidas sin protección y la toma del medicamento. Este hecho, unido a que carece prácticamente de contraindicaciones y a que los datos de seguridad recabados hasta la fecha no han identificado riesgos inesperados, hace que los medicamentos que contienen levonorgestrel para la anticoncepción de urgencia puedan dispensarse sin receta médica desde septiembre de 2009. En relación con las contraindicaciones y advertencias especiales, estos medicamentos están contraindicados en caso de hipersensibilidad al levonorgestrel o a los excipientes. No está recomendado en mujeres con insuficiencia hepática grave ni en caso de embarazo. El hecho de que no deban utilizarse en caso de gestación no es debido a la posible acción teratogénica, para lo que no existe evidencia, sino a que una vez se produce la implantación estos medicamentos no son eficaces, por lo que no tiene sentido su administración.

Cabe resaltar, sin embargo, que los datos de seguridad recabados se refieren al uso de estos medicamentos en las condiciones que establece la ficha técnica, es decir, cuando se utilizan como método ocasional a las dosis recomendadas. La ficha técnica y el prospecto autorizados para estos medicamentos están disponibles en la página web de la AEMPS ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)).

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med.* 1997; 337:1058-64.
2. Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio GGP, Ezcurra EE, Van Look PFFA. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub3.
3. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod.* 1993; 8:389-92.
4. Task Force on Postovulatory methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet.* 1998; 352: 428-33.
5. Trussell J, Ellerston C, Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam Plann Perspect* 1996; 28:58-64.
6. Trussell J, Rodríguez G, Ellerston C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59:147-51.
7. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song Si, Bártfai G, et al. Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10.
8. Arowojolu, AO, Okewole IA, Adekunle, AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception.* 2002; 66: 269-73.
9. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern med* 2004; 164:1965-76.
10. Raine, TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, Darney PD. Direct acces to emergency contraception through pharmacies and effect of unintended pregnancy and STIs. *JAMA* 2005; 293:54-62.
11. World Health Organi sation, Emergency Contraception. Fact sheet No. 244, revised 2005.