

INFORME ESTÀNDARD

LEVONORGESTREL

Nom comercial: Norlevo [®] , Postinor [®] .	Laboratori fabricant: Dreiman, Schering.
Composició: 0,75 mg. 2 comprimits.	Forma farmacèutica: comprimits.
Qualificació del CANM: Important millora terapèutica.	Data de revisió: maig de 2005.

INDICACIONS APROVADES:

Anticonceptiu d'emergència, efectiu dins les 72 hores després d'haver mantingut relacions sexuals sense protecció o amb fallada del mètode anticonceptiu.

MECANISME D'ACCIÓ:

Progestagen sintètic amb activitats estrogèniques i androgèniques dèbils. El seu mecanisme d'acció varia segons el moment en què s'administra i depèn de la combinació de la inhibició de l'ovulació i de la implantació de l'òvul fecundat.

En les dosis recomanades, el levonorgestrel evita l'ovulació (50 % d'inhibició) si la relació sexual ha tingut lloc en la fase preovulatòria, quan la possibilitat de fertilització és més elevada. També altera la motilitat tubària i produeix canvis en l'endometri i en el moc cervical que dificulten la implantació de l'òvul fecundat.

DADES FARMACOCINÈTIQUES:

Presenta una absorció ràpida i gairebé total, la concentració màxima s'assoleix al cap d'1,6 h i té una semivida d'eliminació de 9 h a 14,5 h. El levonorgestrel s'hidroxila en el fetge i els metabòlits inactius s'excreten per l'orina i la femta. Només l'1,5 % dels nivells sèrics està en forma lliure, i s'uneix a l'albumina i la globulina fixadora d'hormones sexuals (65 %).

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ:

El tractament consisteix en l'administració de dos comprimits junts per via oral presos com abans millor després d'haver mantingut relacions sexuals sense protecció (abans de 72 hores).

Es pot prendre en qualsevol moment del cicle menstrual, excepte quan hi ha un retard de la menstruació. Si la dona vomita en les tres hores següents a la presa dels comprimits, n'ha de prendre uns altres immediatament.

DADES D'EFICÀCIA:

Les dades d'eficàcia tenen el suport de dos assaigs clínics controlats (ACC) i aleatoritzats promoguts per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) en què es va comparar el levonorgestrel (dues dosis de 0,75 mg, separades per 12 hores) amb el mètode de Yuzpe (MY), actualment considerat de referència (etinilestradiol 100 µg més levonorgestrel 0,5 mg o dl-norgestrel 1 mg, dues dosis separades per 12 hores).

El primer ACC portat a terme a Hong Kong (Ho, 1993) va incloure 880 dones i avaluava l'eficàcia d'ambdós mètodes en la contracepció postcoital fins a 48 hores. Amb el mètode de Yuzpe (MY) va haver-hi un 3,5 % d'embarassos i un 2,9 % amb el levonorgestrel [2,6 % i 2,4 %, respectivament ($p > 0,05$), si s'excloïen les dones que havien tingut altres relacions sexuals]. L'eficàcia va ser superior quan es prenien durant les primeres 24 hores, en els dos tractaments.

En un segon ACC (TFPMFR, 1998), amb 1.998 dones, s'avaluava l'eficàcia en la contracepció postcoital fins a 72 hores. Va produir-se una taxa d'embarassos de l'1,1 % amb el levonorgestrel i del 3,2 % amb el mètode de Yuzpe [risc relatiu (RR): 0,36; interval de confiança (IC): 95 %; 0,18 - 0,70]. Aquesta eficàcia superior amb el levonorgestrel sembla independent del temps transcorregut entre la relació sexual sense protecció i l'administració del tractament (primer dia, segon dia o tercer dia), tot i que les diferències només van ser estadísticament significatives en el període de 24 h a 48 h. Cal remarcar que l'eficàcia d'ambdós tractaments disminueix a mesura que transcorre el temps des de la relació sexual no protegida, i que l'efectivitat és major si s'administra en les primeres 12 h o 24 h (Piaggio, 1999).

Cal destacar que en l'estudi de Ho et al. no es van observar diferències entre els dos mètodes i que, en els estudis previs sobre l'eficàcia de l'MY, la mitjana del percentatge d'embarassos va ser d'1,8 % (rang entre 1 % - 2,6 %), sense que es pogués explicar la diferència observada en l'estudi TFPMFR (Enciulescu, 2001).

Una metaanàlisi d'ambdós estudis conclou que el levonorgestrel sembla més efectiu amb un RR= 0,51 (IC: 95 % = 0,31 - 0,84), si bé hi ha alguns aspectes en els dos estudis que fan recomanable reanalitzar-ne les dades (Cheng, 2000).

En un altre ACC realitzat en 4.071 dones es va comparar l'eficàcia de mifepristona amb levonorgestrel, administrant un comprimit cada 12 hores i en pauta única de dos comprimits: no es van observar diferències significatives ni en l'eficàcia (taxa d'embarassos de l'1,5 %, en dosi única, i de l'1,8 %, en dues dosis; $p > 0,05$) ni en la incidència de reaccions adverses (von Hertzen, 2002).

En un altre ACC, realitzat a Nigèria, en 1.118 dones, tampoc es van observar diferències en el risc relatiu d'embaràs (RR: 0,71; IC: 95 % = 0,32 - 1,55; $p > 0,05$) entre aquelles dones que van rebre el levonorgestrel en monodosi o en dues dosis (Arowojolu, 2002).

DADES DE SEGURETAT:

- Reaccions adverses

Les reaccions adverses més limitants són els vòmits per la ineficàcia del tractament que poden comportar. La incidència de nàusees i vòmits va ser inferior amb el levonorgestrel que amb l'MY (nàusees: 16 % - 23 % vs. 46,5 % - 50,5 % i vòmits: 3 % - 6 % vs. 19 % - 22 %). El levonorgestrel també va presentar un perfil de seguretat millor en el mareig (11 % - 18,5 % vs. 17 % - 23 %) i fatiga (17 % - 24 % vs. 28,5 % - 37%). No hi va haver diferència en l'aparició de sensibilitat mamària o sagnats intermenstruals. Altres reaccions adverses freqüents van ser cefalees, gastràlgies i diarrees.

Quan va comparar les dues pautes de levonorgestrel, von Hertzen (2002) no va observar diferències en la incidència de reaccions adverses, mentre que Arowojolu va advertir una major incidència de cefalea i tumefacció mamària en el grup de monodosi (cefalea: 14,5 % vs. 21,3%; tumefacció mamària 8,8 % vs. 12,9 %).

- Contraindicacions

Hipersensibilitat al levonorgestrel o a qualsevol dels excipients i embaràs.

Altres contraindicacions exposades pel fabricant són: sagnat menstrual no explicat i neoplàsia de mama actual. Les contraindicacions relatives són la tensió arterial sistòlica >180 o diastòlica >110, la diabetis amb neuropatia, retinopaties, malaltia cardiovascular, cardiopatia isquèmica, accidents vasculars cerebrals i antecedents de neoplàsia de mama. L'OMS considera que no hi ha prou evidència per considerar aquestes contraindicacions, a excepció de la hipersensibilitat al producte i l'embaràs, ja que la dosi és molt petita i s'utilitza per un període de temps molt curt.

- Precaucions

La contracepció d'urgència és un mètode d'ús ocasional; en cap cas ha de substituir un mètode anticonceptiu regular que és més eficaç. Si no es coneix amb certesa el moment en què es va produir la relació sexual sense protecció, o fa més de 72 hores, s'ha de considerar la possibilitat d'embaràs. Si es mantenen relacions sexuals sense protecció durant el tractament, l'eficàcia pot ser menor. S'ha de descartar l'embaràs quan la menstruació es retarda més de 5 dies o quan es produeix una hemorràgia diferent a l'habitual.

Si hi ha un embaràs s'ha de considerar la possibilitat que sigui ectòpic.

No s'aconsella readministrar el tractament en un mateix cicle menstrual.

Vòmits: si la pacient vomita en les 3 hores següents de prendre el comprimit, n'ha de prendre un altre immediatament.

Síndromes de malabsorció: poden disminuir-ne l'eficàcia.

Efectes sobre la capacitat de conduir i utilitzar màquines: s'ha d'advertir a la pacient que el fàrmac pot produir fatiga i mareig.

- Interaccions amb aliments i medicaments

Els inductors enzimàtics poden reduir l'eficàcia del medicament: barbitúrics (incloent-hi primidona), fenilbutazona, fenitoïna, carbamazepina, herba foradada (*Hypericum perforatum*), rifampicina, rifabutina, ritonavir i griseofulvina. Alguns articles consideren la possible interacció amb anticoagulants orals. El levonorgestrel pot augmentar els nivells plasmàtics de la ciclosporina.

- Utilització en grups especials

Embaràs: No s'ha d'administrar. Dosis molt elevades de progestàgens poden causar virilització de fetus femelles en animals d'experimentació. No obstant això, estudis epidemiològics no han evidenciat efectes teratògens amb l'ús d'anticonceptius orals previs a l'embaràs o de forma inadvertida durant l'embaràs.

Lactància: Aproximadament el 0,1 % de la dosi pot passar a la llet materna.

Adolescents: Hi ha molt poca experiència d'ús en menors de 16 anys.

Insuficiència hepàtica: No està recomanat en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

ANÀLISI COMPARATIVA

EFICÀCIA:

L'eficàcia en termes d'embarassos evitats amb la contracepció d'urgència és superior amb el levonorgestrel (1,1 %) que amb el mètode de yuzpe (3,17 %), en l'acc amb major nombre de pacients incloses. La taxa d'embarassos amb el mètode de yuzpe, observada en aquest estudi, va ser superior (3,17 %) que en els estudis previs en què s'avaluava el Mètode de yuzpe (d'1 % a 2,6 %) en què, en alguns casos, l'eficàcia era similar (enciulescu, 2001).

Conclusió: el levonorgestrel presenta una eficàcia superior quan es compara amb el mètode de yuzpe. Quan es compara el levonorgestrel administrat en dues dosis o dosi única no s'observen diferències en l'eficàcia.

SEGURETAT:

Els vòmits són la reacció adversa més limitant d'ambdós mètodes, ja que poden comportar la ineficàcia del tractament. la seva incidència és menor amb el levonorgestrel. no se sap quin percentatge de pacients necessiten prendre una altra dosi de rescat quan en presenten, i quina eficàcia es produeix en aquestes dones. el perfil de seguretat per altres reaccions adverses també és millor amb levonorgestrel (NÀUSEES, mareig i fatiga). tampoc s'han observat diferències quan es comparava el levonorgestrel, administrat en dues dosis o dosi única.

Conclusió: el levonorgestrel presenta una incidència molt menor de vòmits que el mètode de yuzpe.

PAUTA:

El mètode de yuzpe requereix la presa de 2 comprimits a l'inici i 2 més al cap de 12 hores. Amb el levonorgestrel només cal prendre 2 comprimits en una sola presa.

Conclusió: LA POSOLOGIA EN DOSI ÚNICA PODRIA MILLORAR EL COMPLIMENT, SI BÉ ÉS UN TEMA QUE NO S'HA AVALUAT.

DOSI	PRESENTACIONS	PREU
Etinilestradiol 100µg + levonorgestrel 0,5 mg, repetit a les 12 h (total, 4 comprimits).	Neogynona®	2,88 €*
	Ovoplex®	1,80 €*
Levonorgestrel 0,75 mg, repetit a les 12 h (total, 2 comprimits).	Norlevo®	19,18 €
	Postinor®	
*preu de tot l'envàs (21 comprimits).		

CONCLUSIÓ:

El levonorgestrel té una eficàcia i seguretat superiors al mètode de yuzpe, juntament amb una pauta d'administració més còmoda. La seva dispensació a les oficines de farmàcia requereix recepta mèdica. Actualment es subministra gratuïtament als Programes d'atenció a la salut sexual i reproductiva (PASSIR), centres d'atenció contínua, serveis hospitalaris d'urgències i centres d'atenció primària.

DICTAMEN:

Important millora terapèutica.

BIBLIOGRAFIA

- ❖ Almirall Oliver R, Batalla Martínez C, Benaque Vidal E, Catalán Ramos A, Costa Sampere D, Heredia Prim F et al. Contracepció d'emergència. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 9 [en línia]. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2004 (data d'accés 30 de novembre del 2004). URL disponible a: <http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/contracepcio/contracepcio.htm>
- ❖ Anònim. Fitxa tècnica de levonorgestrel. Madrid: Laboratorios Alcalá Farma S.L.; 2004.
- ❖ Anònim. Levonell-2 for emergency contraception. DTB 2000; 38: 75-77.
- ❖ 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: 269-273.

- ❖ Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E, van Look PFA. Interventions for emergency contraception. En: The Cochrane Library. Volume (Issue 1); 2001.
- ❖ Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E, van Look PFA. Interventions for emergency contraception. En: Cochrane Review. Issue 3. Oxford: The Cochrane Library; 2000. Update Software.
- ❖ Dunn S, Guilbert E, Lefevre G, Allaire C, Arneja J, Birch C at al. Emergency Contraception. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 673-679.
- ❖ Enciulescu C. Efficacy of emergency contraception regimens [en línia]. Romania: (consultat el 07/06/2001). URL disponible en: http://matweb.hcuge.ch/matweb/endo/PGC_network
- ❖ Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with Yuzpe regimen in post-coital contraception. Human Reproduction 1993; 8 (3): 389-392.
- ❖ Johansson E, Brache V, Álvarez F et al. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. Human Reproduction 2002; 4: 1.472-1.476.
- ❖ Levonorgestrel UK Drug Information Pharmacists Group. 2000.
- ❖ Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Lancet 1999; 353: 721.
- ❖ Raymond E, Taylor D, Trusell J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception. Contraception 2004; 69: 79-81.
- ❖ Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998; 352: 428-433.
- ❖ Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Lüdicke F et al, for the WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. The Lancet 2002; 360: 1.803-1.810.
- ❖ Von Hertzen H, Piaggio G. Levonorgestrel and mifepristone in emergency contraception. Steroids 2003; 68: 1.107-1.113.