

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levonorgestrel Exeltis 1,5 mg comprimido EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1,5 mg de levonorgestrel.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 154 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

El comprimido es redondo, de blanco a blanquecino, sin recubrimiento, plano y marcado con "145" en una cara y liso por la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Se debe tomar un comprimido lo antes posible, preferiblemente dentro de las 12 horas, y no más tarde de las 72 horas después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección (ver sección 5.1).

En caso de vómitos dentro de las tres horas siguientes a la toma del comprimido, debe tomarse otro comprimido inmediatamente.

Levonorgestrel se puede utilizar en cualquier momento del ciclo menstrual a menos que exista un retraso del sangrado menstrual.

Tras la utilización de la anticoncepción de emergencia se recomienda utilizar un método de barrera local (p. ej., preservativo, diafragma, espermicida o capuchón cervical) hasta el inicio del siguiente ciclo menstrual. La utilización de Levonorgestrel Exeltis no contraindica la continuación de la anticoncepción hormonal regular.

Se recomienda a las mujeres que han utilizado medicamentos inductores de enzimas durante las últimas 4 semanas, y que necesitan una anticoncepción de emergencia, que utilicen un anticonceptivo de emergencia no hormonal, es decir un DIU-Cu, o que tomen una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 2 comprimidos a la vez) si no pueden o no desean utilizar el DIU-Cu (ver sección 4.5).

##### *Población pediátrica*

El uso de levonorgestrel en niñas en edad prepuberal para la indicación de anticoncepción de emergencia no es adecuado.

## Forma de administración

Levonorgestrel Exeltis se debe tomar por vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

La anticoncepción de emergencia no evita el embarazo en todos los casos. En caso de duda sobre el momento en que se produjeron las relaciones sexuales sin protección o si las relaciones sexuales sin protección tuvieron lugar hace más de 72 horas en el mismo ciclo menstrual, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Si se mantiene una segunda relación sexual durante el tratamiento con levonorgestrel, la prevención del embarazo puede no ser eficaz. Si la menstruación se retrasa más de 5 días, se produce una hemorragia distinta a la habitual en la fecha prevista para la menstruación, o se sospecha un embarazo por cualquier otro motivo, deberá descartarse un posible embarazo.

**Si se produce un embarazo tras el tratamiento con levonorgestrel, se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico.** El riesgo absoluto de embarazo ectópico es probable que sea bajo, ya que levonorgestrel actúa evitando la ovulación y la fertilización. El embarazo ectópico puede continuar, a pesar de la presencia de sangrado uterino.

Por tanto, levonorgestrel no se recomienda en pacientes con riesgo de embarazo ectópico (con antecedentes de salpingitis o de embarazo ectópico).

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Levonorgestrel no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tras la ingesta de levonorgestrel los periodos menstruales suelen ser normales y aparecen en la fecha prevista. Algunas veces se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista. Se recomienda acudir al médico para instaurar o adoptar un método regular de anticoncepción. Si no aparece la menstruación, en caso de anticoncepción hormonal normal, en el próximo periodo libre de comprimidos tras la utilización de levonorgestrel, debe descartarse el embarazo.

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

Levonorgestrel no es tan eficaz como un método anticonceptivo convencional y regular, y es apto solo como medida de emergencia. Deben recomendarse métodos anticonceptivos a largo plazo a aquellas mujeres que demanden tratamientos anticonceptivos de urgencia en reiteradas ocasiones.

El uso de anticonceptivos de emergencia no sustituye las precauciones necesarias a tomar contra las enfermedades de transmisión sexual.

Datos limitados y no concluyentes sugieren que la eficacia de levonorgestrel se puede ver reducida por el aumento de peso o del índice de masa corporal (IMC) (ver secciones 5.1 y 5.2). Todas las mujeres, deben tomar el anticonceptivo de emergencia lo antes posible después de haber mantenido una relación sexual sin protección, independientemente del peso corporal de la mujer o de su IMC.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de inductores enzimáticos hepáticos, principalmente inductores de la enzima CYP3A4. Se ha observado que la administración concomitante de efavirenz reduce los niveles plasmáticos de levonorgestrel (AUC) en aproximadamente un 50%.

Entre los fármacos que se sospecha que tienen una capacidad similar de reducir los niveles plasmáticos de levonorgestrel se incluyen barbitúricos (como primidona), fenitoína, carbamazepina, medicamentos de herbolario que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), rifampicina, ritonavir, rifabutina y griseofulvina.

En mujeres que han utilizado fármacos inductores enzimáticos durante las últimas 4 semanas y que necesitan anticoncepción de emergencia, debe considerarse el uso de la anticoncepción de emergencia no hormonal (es decir, un DIU-Cu). La toma de una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 3000 microgramos dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección) es una opción para las mujeres que no pueden o no deseen utilizar el DIU-Cu, aunque esta combinación específica (una dosis doble de levonorgestrel durante el uso concomitante de un inductor enzimático) no se ha estudiado.

Los medicamentos que contienen levonorgestrel pueden aumentar el riesgo de toxicidad de ciclosporina debido a la posible inhibición del metabolismo de ciclosporina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Levonorgestrel no se debe administrar a mujeres embarazadas. No interrumpirá el embarazo. En caso de continuación del embarazo, los escasos datos epidemiológicos no indican efectos adversos sobre el feto; sin embargo, no se dispone de datos clínicos sobre las posibles consecuencias en caso de administrarse dosis de levonorgestrel superiores a 1,5 mg (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Levonorgestrel se excreta en la leche materna. La exposición potencial del lactante a levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma el comprimido inmediatamente después de una toma, y evita la lactancia al menos 8 horas tras la administración de levonorgestrel.

##### Fertilidad

Levonorgestrel incrementa la posibilidad de alteraciones del ciclo que, en ocasiones, pueden hacer que la fecha de ovulación se adelante o se retrase. Estas alteraciones pueden modificar las fechas de fertilidad; sin

embargo, no existen datos sobre la fertilidad a largo plazo. Después del tratamiento con levonorgestrel, se espera un rápido retorno a la fertilidad y, por lo tanto, se debe continuar con los anticonceptivos habituales, o iniciarlos tan pronto como sea posible, después de haber utilizado levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fueron náuseas. Las siguientes reacciones adversas se han observado en dos estudios diferentes.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos                                      | Frecuencia de las reacciones adversas |  |
|--|---------------------------------------|--|
|  | Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )        | Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )   |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                                   | Cefalea                               | Mareos   |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                                     | Náuseas, dolor en hipogastrio         | Diarrea, vómitos   |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>                   | Sangrado no menstrual*                | Retraso de la menstruación de más de 7 días**<br>Menstruación irregular<br>Mastalgia |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Fatiga                                |  |

\*Las pautas de sangrado pueden verse temporalmente alteradas, pero la mayoría de las mujeres tendrán su siguiente periodo menstrual en los 5-7 días alrededor de la fecha esperada.

\*\*Si el siguiente periodo menstrual se retrasa más de 5 días, debe descartarse un embarazo.

Adicionalmente, se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la farmacovigilancia poscomercialización:

##### *Trastornos gastrointestinales*

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): dolor abdominal.

##### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): exantema, urticaria, prurito.

##### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): dolor pélvico, dismenorrea.

##### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): edema facial.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas graves tras la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales. Una sobredosis puede provocar náuseas y una posible hemorragia por privación. No existen antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, anticonceptivos de emergencia, código ATC: G03AD01.

##### Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo de acción preciso de levonorgestrel.

##### Efectos farmacodinámicos

A las dosis recomendadas, se piensa que el efecto principal de levonorgestrel es evitar la ovulación y la fertilización si la relación sexual ha tenido lugar en la fase preovulatoria, que es el momento en que la posibilidad de fecundación es más elevada. También puede producir cambios endometriales que dificultan la implantación. Levonorgestrel no es eficaz una vez iniciado el proceso de implantación.

##### Eficacia clínica y seguridad

Los resultados de los estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, realizados en 1998, 2001 y 2010 mostraron que 1500 microgramos de levonorgestrel (tomados dentro de las 72 horas siguientes a la relación sexual sin protección) previnieron el 85%, 84% y 97% de los embarazos esperados, respectivamente.

La tasa de embarazo (número de embarazos observados en mujeres que han tomado anticonceptivo de emergencia/número total de mujeres que han tomado anticonceptivo de emergencia) fue del 1,1%, 1,34% y 0,32%, respectivamente. La fracción de prevención pareció disminuir y las tasas de embarazo parecieron aumentar con el tiempo de inicio del tratamiento después de una relación sexual sin protección, la mayor eficacia se alcanza cuando el anticonceptivo de emergencia se toma dentro de las 24 horas posteriores a la relación sexual. La eficacia parece disminuir con el aumento del tiempo transcurrido desde el coito sin protección.

El meta-análisis de tres estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 y 2002; Dada et al., 2010) mostró que la tasa de embarazo de levonorgestrel es del 1,01% (59/5.863) (en comparación con una tasa de embarazo esperada de alrededor del 8% en ausencia de anticoncepción de emergencia) ver Tabla 1.

**Tabla 1: Meta-análisis de tres estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 y 2002; Dada et al., 2010)**

|                   | Dosis de levonorgestrel                            | Retraso del tratamiento en días | Fracción de prevención (95% CI)* | Tasa de embarazo |
|-------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Von Hertzen, 1998 | 0,75 mg (dos dosis tomadas con 12 h de diferencia) | Día 1 ( $\leq$ 24 h)            | 95%                              | 0,4%             |

|   |   |                      |       |       |
|---|---|----------------------|-------|-------|
|   |   | Día 2<br>(25-48 h)   | 85%   | 1,2%  |
|   |   | Día 3<br>(49-72 h)   | 58%   | 2,7%  |
|   |   | Todas las<br>mujeres | 85%   | 1,1%  |
| <b>Von Herten, 2002</b>                             | <b>1,5 mg (dosis<br/>única)</b>                     | 1-3 días             | 84%   | 1,34% |
|   | <b>0,75 mg (dos<br/>dosis tomadas a<br/>la vez)</b> | 1-3 días             | 79%   | 1,69% |
| <b>Dada, 2010</b>                                   | <b>1,5 mg (dosis<br/>única)</b>                     | 1-3 días             | 96,7% | 0,40% |
|   | <b>0,75 mg (dos<br/>dosis tomadas a<br/>la vez)</b> | 1-3 días             | 97,4% | 0,32% |
| <b>Meta-análisis de tres estudios de la<br/>OMS</b> |   | -                    | -     | 1,01% |

\*IC: intervalo de confianza (en comparación con la tasa de embarazo esperada de alrededor del 8% en ausencia de anticoncepción de emergencia).

A las dosis recomendadas no cabe esperar que levonorgestrel produzca cambios significativos en los factores de la coagulación, ni sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

Existen datos limitados y no concluyentes sobre el efecto de un peso corporal elevado/ IMC elevado sobre la eficacia anticonceptiva. En tres estudios de la OMS, no se observó una tendencia a disminuir la eficacia debido a un peso corporal elevado / IMC elevado (Tabla 1), mientras que en los otros dos estudios (Creinin et al., 2006 y Glasier et al., 2010) sí que se observó una reducción de la eficacia anticonceptiva con un peso corporal o IMC elevado (Tabla 2). Ambos meta-análisis excluyeron la administración después de 72 horas de haber mantenido la relación sexual sin protección (es decir, un uso de levonorgestrel fuera de la indicación) y las mujeres que mantuvieron posteriores relaciones sin protección (Ver sección 5.2 para consultar los estudios farmacocinéticos en mujeres obesas).

**Tabla 2: Meta-análisis en tres estudios de la OMS (Von Herten et al., 1998 and 2002; Dada et al., 2010)**

| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>     | <b>Bajo peso<br/>0 – 18,5</b> | <b>Normal<br/>18,5-25</b> | <b>Sobrepeso<br/>25-30</b> | <b>Obesidad<br/>≥ 30</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>N total</b>                    | 600                           | 3952                      | 1051                       | 256                      |
| <b>Nº de embarazos</b>            | 11                            | 39                        | 6                          | 3                        |
| <b>Tasa de<br/>embarazos</b>      | 1,83%                         | 0,99%                     | 0,57%                      | 1,17%                    |
| <b>Intervalo de<br/>confianza</b> | 0,92 – 3,26                   | 0,70 – 1,35               | 0,21 – 1,24                | 0,24 – 3,39              |

**Tabla 3: Meta-análisis en los estudios de Creinin et al., 2006 y Glasier et al., 2010**

| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Bajo peso<br/>0 – 18,5</b> | <b>Normal<br/>18,5-25</b> | <b>Sobrepeso<br/>25-30</b> | <b>Obesidad<br/>≥ 30</b> |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>N total</b>                | 64                            | 933                       | 339                        | 212                      |
| <b>Nº de embarazos</b>        | 1                             | 9                         | 8                          | 11                       |
| <b>Tasa de embarazos</b>      | 1,56%                         | 0,96%                     | 2,36%                      | 5,19%                    |
| <b>Intervalo de confianza</b> | 0,04 – 8,40                   | 0,44 – 1,82               | 1,02 – 4,60                | 2,62 – 9,09              |

### Población pediátrica

Un estudio prospectivo observacional mostró que en más de 305 tratamientos con comprimidos anticonceptivos de emergencia con levonorgestrel, siete mujeres se quedaron embarazadas; resultando un total de tasa de fallo de un 2,3 %. La tasa de fallo en mujeres menores de 18 años de edad (2,6 % o 4/153) fue comparable a la tasa de fallo en mujeres de 18 años de edad y mayores (2,0 % o 3/152).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápida y casi completamente.

Se ha determinado que la biodisponibilidad absoluta de levonorgestrel es casi del 100 % de la dosis administrada.

Los resultados de un estudio farmacocinético llevado a cabo en 16 mujeres sanas mostraron que tras la ingestión de un comprimido de 1,5 mg de levonorgestrel, se observó una concentración máxima en suero de 18,5 ng/ml a las 2 horas.

### Distribución

Levonorgestrel se encuentra unido a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Solo alrededor de un 1,5 % de la concentración sérica total está presente en forma de esteroide libre, y el 65 % está unido específicamente a la SHBG.

Alrededor del 0,1 % de la dosis materna se puede transferir al lactante a través de la leche.

### Biotransformación

La biotransformación sigue las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides: levonorgestrel es hidroxilado en el hígado principalmente por CP3A4 y sus metabolitos son excretados después de la glucurodinación por las glucuronidasas hepáticas. (Ver sección 4.5).

No se conoce ningún metabolito farmacológicamente activo.

### Eliminación

Tras alcanzar los niveles séricos máximos, la concentración de levonorgestrel disminuye con una semivida de eliminación media de aproximadamente 26 horas.

Levonorgestrel no se excreta sin modificar, sino en forma de metabolitos. Los metabolitos de levonorgestrel se excretan por vía renal y fecal en proporciones aproximadamente iguales.

### Farmacocinética en mujeres obesas

Un estudio farmacocinético mostró que las concentraciones de levonorgestrel disminuyeron en mujeres obesas (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (aproximadamente 50% de disminución en la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub>), en comparación con mujeres con IMC normal (<25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan et al., 2017).

Otro estudio también mostró una disminución de la C<sub>max</sub> de levonorgestrel de aproximadamente el 50% en mujeres obesas en comparación con mujeres con IMC normal, mientras que doblar la dosis (3 mg) en mujeres obesas parecía proporcionar niveles de concentración plasmática similares a los observados en mujeres con IMC normal que recibieron 1,5 mg de levonorgestrel (Edelman et al., 2016). La relevancia clínica de estos datos no está demostrada.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios experimentales a dosis elevadas en animales han mostrado la virilización de los fetos de sexo femenino.

Los datos no clínicos no indican riesgos especiales en humanos, según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y potencial genotóxico y carcinogénico, más allá de los incluidos en la información ofrecida en otras secciones de esta ficha técnica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Povidona K-25 (E1201)  
Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E572)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster constituido por una película de PVC recubierta con PVDC y lámina de aluminio.

Tamaño de envase: 1 comprimido.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Exeltis Healthcare S.L.  
Avenida de Miralcampo, 7.  
Polígono Industrial Miralcampo.  
19200 Azuqueca de Henares.  
Guadalajara, España.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78873

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 03/julio/2014  
Fecha de la última renovación: 01/septiembre/2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/ 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es/>