



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

### Área de Uso Racional de Medicamentos

#### INFORME TECNICO Nº 03-2006

#### LEVONORGESTREL 750mcg

#### **I. DATOS DE LA SOLICITUD**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Institución Solicitante:              | Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva  |
| Medicamento Solicitado:               | Levonorgestrel 750mcg tabletas  |
| Alternativas del PNME 2005:           | No existe   |
| Condición (es) clínica (s):           | Anticoncepción oral de emergencia para ser usada en caso de violación, relación no protegida o falla de método. |
| Dosificación señalada en solicitud:   | 1,5mg/día   |
| Número de casos estimados anual:      | 2005: 2'400,000   |
| Cantidad solicitada para un bimestre: | 2005: 350,000 tabletas  |

#### **II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ATC:                             | G03AC03 Levonorgestrel (2)   |
| DCI:                             | Levonorgestrel   |
| Grupo Terapéutico OMS:           | 18.3.1 Anticonceptivos hormonales orales   |
| Precio de venta unitario:        | S/.1.45  |
| Fecha de búsqueda bibliográfica: | Febrero del 2006   |
| Condición clínica evaluada:      | Anticoncepción oral de emergencia para ser usada en caso de violación, relación no protegida o falla de método |

#### **INTRODUCCION**

- El Levonorgestrel 750 mcg es un medicamento considerado esencial en la 14<sup>º</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente (3).



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la concentración de 0.75mg, tiene 12 Registros Sanitarios y en la concentración de 1.5mg tiene 02 Registros Sanitarios vigentes a febrero del presente año, de acuerdo a la siguiente tabla de distribución (Ver Tabla 1) (4).

Tabla 1 Productos de Levonorgestrel 0.75mg y 1.5mg en tabletas con Registro Sanitario Vigente al 15 de Febrero del 2006

| Nro | Producto             | Fabricante                                       | Registro |
|-----|----------------------|--|----------|
| 1   | IMPREVIAT 0.75 MG.   | CRAVERI S.A.I.C.                                 | E17423   |
| 2   | POSTDAY 0.750MG      | URUFARMA S.A.                                    | E17806   |
| 3   | PREGNON 0.75 mg      | FAMY CARE LIMITED                                | E16309   |
| 4   | EMKIT 0.75mg         | ZAFA PHARMACEUTICAL LABORATORIES (PRIVATED) LTD. | E16473   |
| 5   | IMEDIAT N 0.750mg    | LABORATORIOS BLIPACK S.A.                        | E16484   |
| 6   | TIBEX 0.75mg         | LABORATORIO RECALCINE S.A.                       | E16627   |
| 7   | LEVONORGESTREL 0.75% | LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA                     | NG4253   |
| 8   | GLANIQUE 0.75 mg     | LABORATORIOS BLIPACK S.A.                        | E16117   |
| 9   | POSTINOR 2 0.75 mg   | GEDEON RICHTER S.A.                              | E14208   |
| 10  | NORVELO 0.75 MG      | L.C.O. SANTE                                     | E13203   |
| 11  | PILL 72 0.75MG       | CIPLA LTD  | E18085   |
| 12  | PILLEX 0.75 MG       | CIPLA LTD  | E18127   |
| 13  | GLANIQUE 1.5MG       | CRAVERI S.A.I.C                                  | E17690   |
| 14  | TIBREX 1.5MG         | LABORATORIO RECALCINE S.A.                       | E18037   |

Fuente: Base de Datos PERUDIS-DIGEMID/MINSA

- La anticoncepción de emergencia se define como un medicamento o dispositivo que se utiliza como medida de emergencia para prevenir un embarazo luego de tener relaciones sexuales sin protección, en caso de violación sexual y por falla de método anticonceptivo. En base a esta definición se establece que son métodos de anticoncepción que se utilizan después de la relación sexual pero antes de que se produzca el embarazo. Debe tenerse en cuenta, además, que se trata de técnicas de uso alternativo y ocasional, no de una forma periódica de anticoncepción (5,19-21, 23,24).
- El término anticoncepción de emergencia, como la definición lo especifica, significa que es un método que no se debe usar de rutina (existen otros mucho más efectivos), pero que puede ser utilizado para evitar un embarazo cuando otras opciones han fallado, no se han utilizado o cuando no se es usuario de un método de anticoncepción periódica. Debe recordarse que ningún método anticonceptivo es 100% confiable y que pocas personas los utilizan de manera correcta cada vez que tienen relaciones sexuales. Es un tipo de anticoncepción que resulta útil también en casos de agresión sexual (5,19-21).
- En el país, la cuarta parte de mujeres sexualmente activas (más o menos 862 mil) continúa con escasa protección anticonceptiva o está totalmente



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

desamparada frente al riesgo de un embarazo no deseado, apareciendo el aborto como una alternativa para poner término a estos casos. Se estima que aproximadamente 352 mil abortos se producen cada año y que las protagonistas son mujeres de toda condición económica y social, generalmente viviendo con una pareja estable (6).

*Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación*

- El Levonorgestrel 0.75mg comprimido (blister de 2 comprimidos) fue aprobado por la U.S Food and Drug Administration (FDA) como contraceptivo de emergencia (Plan B) el 28 de Julio de 1999, y lanzado al mercado el 23 de agosto de 1999. El régimen aprobado para el Plan B es dos dosis tomadas cada 12 horas y este debe iniciarse dentro de las 72 horas después del coito no protegido (7).
- La contracepción hormonal de la emergencia implica el uso del levonorgestrel. Es eficaz si se toma en el plazo de 72 horas (3 días) del coito desprotegido; tomar la dosis cuanto antes aumenta la eficacia. Levonorgestrel se puede también utilizar entre 72 y 120 horas después del coito desprotegido [uso no aprobado] pero la eficacia disminuye con el tiempo. Si se presentan vómitos dentro de las 3 horas después de tomar el levonorgestrel, se puede tomar una dosis de reemplazo. Si se requiere un antiemético se prefiere el uso de domperidona (26)
- En el Perú, las indicaciones aprobadas según el Registro Sanitario son: como anticonceptivo postcoital de emergencia que puede ser usado para prevenir el embarazo si se toma en las primeras 72 horas (tres días) después de un coito no protegido o de una falla accidental de un anticonceptivo. Esta indicado después de cualquier coito no protegido incluyendo:
  - Cuando no se uso ningún anticonceptivo.
  - Cuando el método anticonceptivo pudo haber fallado, incluyendo:
    - Ruptura, deslizamiento o mal uso del condón.
    - Desplazamiento, ruptura o remoción anticipada o de un capuchón.
    - Falla en el coito interrumpido.
    - Falla en el cálculo de un método de abstinencia periódica.
    - Expulsión de un dispositivo intrauterino.
    - Olvido de tres o más píldoras anticonceptivas en un ciclo.
  - Cuando ocurrió una violación.La condición de venta de levonorgestrel es con receta médica (27).

*Indicaciones recomendadas por la OMS:*

Toda mujer en edad reproductiva podría necesitar, en algún momento, anticoncepción de emergencia para evitar un embarazo no deseado. La anticoncepción de emergencia puede utilizarse en situaciones tales como:

- Cuando no se ha usado ningún método anticonceptivo;



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Cuando ha ocurrido una falla del método anticonceptivo o éste ha sido usado de manera incorrecta, incluyendo casos en que:
  - el condón se ha roto, deslizado o se ha usado de manera incorrecta
  - la mujer ha olvidado tomar tres o más píldoras anticonceptivas orales combinadas consecutivas
  - ha habido un retraso de más de dos semanas en la administración de la inyección anticonceptiva de progestágeno solo (acetato de medroxiprogesterona de depósito o enantato de noretisterona)
  - ha habido un retraso de más de siete días en la administración de la inyección mensual combinada de estrógenos más progestágeno
  - el parche transdérmico (o el anillo vaginal) se ha desplazado, ha habido un retraso en su colocación o se ha extraído antes de lo debido
  - el diafragma (o el capuchón cervical) se ha desplazado o roto, o se ha extraído antes de lo debido
  - el coito interrumpido ha fallado (por ejemplo, eyaculación en la vagina o en los genitales externos)
  - una tableta (o una película espermicida) no se han derretido antes de la relación sexual
  - ha ocurrido un error en el cálculo del método de abstinencia periódica o no ha sido posible practicar la abstinencia en los días fértiles del ciclo
  - ha ocurrido una expulsión del DIU;
- Cuando ha ocurrido una agresión sexual y la mujer no está protegida con un método anticonceptivo eficaz (8).

## FARMACOLOGIA

- Según la OMS (Octubre 2005), las pastillas anticonceptivas de emergencia (PAE) que contienen levonorgestrel previenen la ovulación y no tienen un efecto detectable sobre el endometrio (revestimiento interno del útero) o en los niveles de progesterona, cuando son administradas después de la ovulación. Las PAE no son eficaces una vez que el proceso de implantación se ha iniciado y no provocarán un aborto.
- El levonorgestrel tiene una absorción rápida cuando se administra vía oral. La biodisponibilidad es prácticamente el 100% y los niveles séricos máximos se obtienen entre 1 a 3 horas después de su administración. Levonorgestrel se une a la globulina en 50% y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en 47.5% y solo el 2.5% se presenta como esteroide libre. El levonorgestrel no se excreta inalterado sino como metabolitos, los metabolitos son excretados en porciones similares en la orina y las heces. La biotransformación sigue la conocida vía del metabolismo de los esteroides. No



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

se conocen metabolitos farmacológicamente activos. Alrededor del 0,1% de la dosis materna puede ser transferida a través de la leche al lactante (9, 10,11).

## SEGURIDAD

- Levonorgestrel, tomado para la contracepción de emergencia postcoital, es bien tolerado y seguro según lo demostrado por los datos de seguridad en más de 15.000 mujeres en los diversos estudios donde se usaron varias dosis de levonorgestrel para la contracepción de emergencia, la contracepción postcoital ocasional, o para la contracepción postcoital rutinaria. Los datos de la New Drug Approval (NDA) de la FDA son el resultado de una búsqueda exhaustiva de la literatura y los informes inéditos de los estudios encontrados, en los cuales no se encontró ningún evento adverso serio y los efectos adversos reportados fueron consistentes con los encontrados en los estudios. No se reportaron eventos adversos serios durante la revisión de la NDA en 1999 a partir de tres estudios en curso del levonorgestrel o de la introducción del levonorgestrel (Postinor-2) en tres países. No se encontraron eventos tromboembólicos o embarazos ectópicos en estos ensayos. Un hallazgo significativo fue encontrar que el levonorgestrel fue mejor que el régimen de Yuzpe [levonorgestrel + etinilestradiol] para los efectos secundarios como náuseas y vómitos (12).
- Desde que el Levonorgestrel fue lanzado en agosto de 1999, se estima que 2.4 millones de mujeres en USA lo han usado. Desde el 28 de julio del 2002 a 27 de julio del 2003, se han vendido 1'458,536 unidades de Plan B y se estima que el 80% fue usado por casi 1.2 millones de mujeres en USA. En Canadá se lanzó al mercado el 23 de junio del 2000 y en el último año reportado se estima que 72,000 mujeres usaron el Plan B. En el Reino Unido, se estima que 2.1 millones de mujeres lo han tomado desde febrero del 2000. En Francia se estima que 1.8 millones de mujeres lo han usado. Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia esta disponible en 101 países y se vende sin receta en 33 países (12).
- En 6 ensayos clínicos randomizados que englobaban a 7,893 (13-18) mujeres se reportaron 133 embarazos y 2 ectópicos, lo que resulta una incidencia de 1.5% de embarazos ectópicos dentro de todos los embarazos, sin embargo esta incidencia es consistente con la incidencia nacional en USA y RU reportada en 12.4 a 19.7 por 1,000 embarazos (1.24-2.0%). Estos estudios proveen la evidencia que el levonorgestrel no incrementa el riesgo de embarazo ectópico.
- De acuerdo a una extensa revisión de estudios publicados (ensayos clínicos randomizados), de datos postmarketing, de la literatura médica, y de las



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

grandes bases de datos de seguridad, las píldoras de contracepción de emergencia: el levonorgestrel, el plan B y los productos idénticos de todo el mundo, tienen un margen de seguridad aceptable, con un bajo potencial de mal uso y abuso (12).

- La frecuencia de náuseas se reporta en 16-23%, vómitos: 3-6%, mareos: 11-18% y fatiga: 17-24%. Además se han reportado sensibilidad mamaria o sangrado intermenstrual, cefaleas, dolor abdominal y diarreas.
- Con respecto a las contraindicaciones, no hay una contraindicación definida para el uso de levonorgestrel excepto una hipersensibilidad establecida al levonorgestrel, que ha sido reportada como rara. No existe un riesgo claro para el feto si se toma la droga cuando una mujer esta ya embarazada, por lo tanto no debe ser administrada durante el embarazo.
- Pueden reducir la eficacia del Levonorgestrel: los barbitúricos, la fenilbutazona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, ritonavir y griseofulvina. Levonorgestrel puede aumentar los niveles plasmáticos de ciclosporina (10).

## EFICACIA CLINICA COMPARATIVA

- (Ho 1993) En un estudio prospectivo randomizado conducido por la Asociación de planificación familiar de Hong Kong; se comparó la eficacia del método Yuzpe y del levonorgestrel (0,75 mg con dos dosis cada 12 h) en la contracepción postcoital. Se reclutaron a un total de 424 pacientes para el grupo de Yuzpe y 410 para el grupo del levonorgestrel; se presentaron 15 embarazos (3,5%) en el grupo Yuzpe y 12 embarazos (2,9%) en el grupo del levonorgestrel. La incidencia de la náusea, vómitos y fatiga en el grupo de Yuzpe era más alta significativamente que en el grupo del levonorgestrel. Concluyéndose que el levonorgestrel es eficaz para la contracepción postcoital con una incidencia más baja de efectos secundarios que el método de Yuzpe (17).
- Debido a los resultados previos, con el auspicio de la OMS se llevó a cabo un ensayo clínico randomizado (ECR), doble ciego en 21 centros a nivel mundial, donde se incluyeron 1955 mujeres, con ciclos menstruales regulares y sin uso de métodos anticonceptivos y que requirieron contracepción de emergencia después de un coito no protegido, recibieron levonorgestrel 0.75mg dos dosis, la segunda repetida 12 horas después, o el método Yuzpe (etinilestradiol 100mcg mas levonorgestrel 0.5mg dos dosis, la segunda repetida 12 horas después). La tasa de embarazo para el grupo de Levonorgestrel fue de 1.1% comparado con 3.2% en el grupo Yuzpe, el Riesgo relativo de embarazo para el grupo de levonorgestrel comparado con el grupo Yuzpe fue 0.36



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

(IC95%:0.18-0.70). La proporción de embarazos prevenidos fue del 85% (74-93%) en el grupo Levonorgestrel comparado con método Yuzpe en 57% (39-71%). Asimismo, las náuseas (23.1 vs 50.5%) y los vómitos (5.6 vs 18.8%) fueron menos frecuentes en el grupo Levonorgestrel (15).

- (Von Hertzen 2002) En otro ensayo clínico randomizado (ECR), doble ciego también realizado por la OMS en 10 países en 15 clínicas de planificación familiar, se reclutaron 4136 mujeres con ciclos menstruales regulares, que requirieron contracepción de emergencia dentro de las 120 horas después del coito no protegido, a cada uno de los tres regímenes estudiados: 10mg de mifepristona dosis única, 1.5mg de levonorgestrel dosis única y dos dosis de levonorgestrel 0.75mg cada 12 horas, se encontró que 1.5% de las mujeres que recibieron mifepristona se embarazaron; en el grupo de levonorgestrel a dosis única la tasa de embarazos fue 1.5%; y 1.8% en el grupo de pacientes que recibieron dos dosis de levonorgestrel, la conclusión encontrada en este ensayo clínico fue que la eficacia de mifepristona y levonorgestrel no difieren y una dosis de 1.5mg de levonorgestrel puede sustituir a dos dosis de 7.5mg de levonorgestrel (13).
- En una revisión sistemática (Cheng 2000) que evaluaba las intervenciones para la anticoncepción de emergencia, se incluyeron 15 estudios clínicos, la mayoría de los cuales (8/15) se llevaron a cabo en China. En general, las comparaciones entre intervenciones incluyeron uno o dos estudios clínicos, aunque algunos se midieron adecuadamente mediante cálculos de potencia estadística. Aparentemente, la efectividad de levonorgestrel resultó ser superior a la del tratamiento Yuzpe (dos estudios clínicos, riesgo relativo: 0,51; intervalo de confianza del 95%: 0,31 a 0,84) y con una menor incidencia de efectos secundarios (riesgo relativo: 0,80; intervalo de confianza del 95%: 0,76 a 0,84). En un estudio de gran magnitud realizado en China, el levonorgestrel demostró ser menos efectivo que la mifepristona fabricada en ese país (riesgo relativo: 2,17; intervalo de confianza del 95%: 1,00 a 4,77). Se observó que, aparentemente, la efectividad de diferentes dosis de mifepristona era similar, pero la frecuencia del retraso en el inicio del período menstrual subsiguiente aumentaba con una dosis mayor. Las conclusiones de esta revisión fueron que el levonorgestrel y la mifepristona parecen ofrecer la más alta eficacia con un perfil de efectos secundarios aceptable. Una de las desventajas del uso de mifepristona es que origina un retraso en el inicio de la siguiente menstruación, lo que puede provocar ansiedad en la mujer. Parece que este efecto está relacionado con la dosis utilizada; emplear dosis bajas minimizaría el retraso y no comprometería la efectividad (5).
- En un ECR llevado a cabo en Nigeria, donde se incluyeron a 1118 mujeres, se evaluó el levonorgestrel 0.75 mg en dos dosis separados por 12 h (grupo A) y el levonorgestrel 1.5 mg en una sola dosis (el grupo B). Se reportaron once



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

embarazos (1,0%) (7 en el grupo A y 4 en el grupo B). El riesgo relativo crudo de embarazos era similar en los dos grupos (RR= 0,71, IC95%: 0,32-1,55,  $p > 0.05$ ). Por otra parte, la tasa de eficacia para el grupo A fue de 86,80%, eficacia que fue mas baja estadísticamente significativa, comparada con 92,99% para el grupo B ( $p < 0,05$ ). La tasa de embarazo se incrementaba cuando se retarda el inicio del tratamiento y si se producen otros coitos desprotegidos después del tratamiento. Se concluyó que ambos regímenes eran eficaces y seguros (14)

### **COSTOS DEL LEVONORGESTREL**

- El costo referencial del blister por 2 tabletas de levonorgestrel 0.75mg es de S/.1.45 (valor enviado por la Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)):

| Medicamento           | Dosis/Tratamiento | Costo/blister<br>(2 tabletas) | Nuevos<br>casos para<br>un Bimestre | Costo<br>Anual |
|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Levonorgestrel 0.75mg | 1.5mg             | S/. 1.45                      | 400,000                             | 3'480,000      |

- Algunos estudios pequeños han demostrado un uso creciente de contracepción de emergencia cuando las mujeres tienen el medicamento levonorgestrel disponible en su país. Se ha sugerido que el amplio uso de la contracepción de emergencia podría reducir la tasa de aborto. Por tal motivo, se realizó un estudio poblacional para determinar si el aumento de la oferta de la contracepción de emergencia a una gran cantidad de mujeres influenció en la tasa de aborto. El estudio se realizó en Lothian, Escocia, los resultados de este estudio sugieren que la distribución masiva de contraceptivos de emergencia pueda no ser una manera eficaz de reducir la incidencia del embarazo no deseado en el Reino Unido (25).
- En un estudio se modelo los costos ahorrados cuando se entrega un tratamiento anticonceptivo de emergencia después de un coito no protegido y cuando se entrega el tratamiento contraceptivo de emergencia antes del coito no protegido, los resultados del presente estudio sugieren que la contracepción de emergencia ahorra costos tanto cuando se entrega después del coito no protegido como cuando se entrega por adelantado según necesidad. El uso más extenso de la contracepción de la emergencia podía ahorrar considerablemente los costos médicos, reduciendo embarazos involuntarios (22).



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

### **III. CONCLUSIONES**

- La anticoncepción de emergencia se utiliza como medida de emergencia para prevenir un embarazo luego de tener relaciones sexuales sin protección, en caso de violación sexual y por falla de método anticonceptivo; su uso es alternativo y ocasional, no de una forma periódica de anticoncepción.
- Levonorgestrel 0.75mg es un medicamento utilizado para la anticoncepción de emergencia, considerado esencial en la 14<sup>º</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), que no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente cuenta con 14 registros sanitarios vigentes.
- El Levonorgestrel usado como contraceptivo de emergencia tiene una eficacia y seguridad superior al método Yuzpe (etinilestradiol 100mcg mas levonorgestrel 0.5mg).
- En base a la información accesada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que se justifica la adquisición efectuada de **Levonorgestel 0.75mg, tabletas, blister de 2 tabletas** para la anticoncepción oral de emergencia, por la Dirección General de Salud de las Personas-Estrategia de Salud Sexual y Reproductiva.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
5. Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E, Van Look PFA. Intervenciones para la anticoncepción de emergencia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
6. Delicia Ferrando. El aborto inducido en el Perú. Hechos y Cifras. Pathfinder Internacional, Flora Tristán. Marzo, 2002.
7. U.S Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Application: NDA 21025. Levonorgestrel. 28 de Julio de 1999.
8. Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia. PNUD · FNUAP · OMS · Banco Mundial. Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Organización Mundial de la Salud. Octubre del 2005.
9. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
10. Drugdex Evaluations. Levonorgestrel. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
11. Adolf E. Schinder, Carlo Campagnoli, et al, Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 46S1 (2003) S7-S16 (The European Menopause Journal).
12. Medical Officer Safety Review. Submitted by Daniel Davis, MD, MPH. Medical officer, DRUDP FD-580) 11-15-03. Accesado en Febrero del 2006. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4015B1\\_12\\_FDA-Tab%205-1-Medical%20Officer%20Review.htm#\\_ftn16](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4015B1_12_FDA-Tab%205-1-Medical%20Officer%20Review.htm#_ftn16)
13. Von Hertzen H, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicenter randomized trial. Lancet 2002; 360:1803-10.
14. Arowojolu AO, et al. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. Contraception 2002; 66:269-73.
15. Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998; 352:428-433.
16. Wu S, et al. A randomized, double-blind, multicenter study on comparing levonorgestrel and mifepristone for emergency contraception Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1999; 34:327-30 (Abstract).
17. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel and the Yuzpe regimen in post-coital contraception. Hum Reprod 1993; 8:389-92 (Abstract).
18. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X, Ng EH, Ho PC. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. Hum Reprod. 2005 Jan; 20(1):307-11. Epub 2004 Nov 26.
19. Anna Glassier, Emergency Postcoital Contraception. The New England Journal of Medicine Volume 337 Number 15 October 9, 1997.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

20. NN SARKAR. Levonorgestrel as an emergency contraceptive drug. IJCP, Noviembre 2003 vol 57 N° 9.
21. DAVID G. WEISMILLER, M.D., SC.M. Emergency Contraception. Am Fam Physician 2004; 70:707-14,717-8.
22. JAMES TRUSSELL, PhD, ELLEN WIEBE, MD, TARA SHOCHET, MPH, AND EDITH GUILBERT. Cost Savings From Emergency Contraceptive Pills in Canada. Obstetrics & Gynecology VOL. 97, NO. 5, PART 1, MAY 2001.
23. James Trussell, PhD,a,\* Charlotte Ellertson, PhD,b Felicia Stewart, MD,c Elizabeth G. Raymond, MD, MPH,d Tara Shochet, MPH The role of emergency contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190, S30-8
24. Committee on Adolescence. Emergency Contraception. PEDIATRICS Vol. 116 No. 4 October 2005, pp. 1026-1035.
25. Anna Glasier, Karen Fairhurst, Sally Wyke, Sue Ziebland, Peter Seaman, Jeremy Walker, Fatim Lakhani. Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates. Contraception 69 (2004) 361–366.
26. British National Formulary. BNF 50. Levonorgestrel <http://www.bnf.org/bnf/bnf/50/noframes/41001i671.htm> . Accesado Febrero del 2006.
27. Inserto POSTINOR 2 (Levonorgestrel) Registro Sanitario E14208. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

Lima 16 de febrero del 2006

SVL/RRS/rrs