

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stepin 1,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1,5 mg di levonorgestrel .

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 154,00 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse piatte non rivestite di 8 mm, rotonde, di colore variabile da bianco a biancastro con "145" impresso su di un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccettivo d'emergenza da usare entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto o in caso di mancato funzionamento di un metodo anticoncezionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Il trattamento richiede l'assunzione di **una compressa**. L'efficacia del metodo è tanto più alta quanto prima si inizia il trattamento dopo un rapporto non protetto. Pertanto, la compressa va assunta **al più presto possibile, preferibilmente entro 12 ore dopo il rapporto sessuale non protetto** e non oltre 72 ore (3 giorni) dopo il rapporto.

Stepin può essere assunto in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale, a meno che il ciclo mestruale non sia in ritardo.

In caso di vomito entro tre ore dall'assunzione della compressa, deve essere assunta immediatamente un'altra compressa.

Si raccomanda alle donne che hanno usato induttori enzimatici durante le ultime 4 settimane e che necessitano di una contraccezione di emergenza di usare un contraccettivo di emergenza non ormonale, ovvero la spirale intrauterina in rame (Cu-IUD), o di assumere una doppia dose di Stepin (ovvero 2 compresse assunte insieme) per quelle donne che non sono in grado o che non vogliono utilizzare un dispositivo intrauterino in rame (Cu-IUD) (vedere paragrafo 4.5).

Dopo avere fatto uso di un contraccettivo d'emergenza, si raccomanda di usare un metodo contraccettivo locale (preservativo, spermicida, diaframma) fino al successivo ciclo mestruale. L'uso di Stepin non controindica la prosecuzione di una contraccezione ormonale regolare.

Popolazione pediatrica

L'uso di Stepin non è pertinente nelle bambine in età prepubere per l'indicazione della contraccezione di emergenza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La contraccezione d'emergenza è un metodo **occasionale**. Non deve in nessun caso sostituire l'uso di un metodo anticoncezionale regolare.

Il contraccettivo d'emergenza non previene una gravidanza in ogni circostanza. Se vi è incertezza su quando è avvenuto il rapporto non protetto o qualora una donna abbia avuto un rapporto non protetto da più di 72 ore nel corso dello stesso ciclo mestruale, può essersi verificato un concepimento. Il trattamento con Stepin in seguito al secondo rapporto non protetto può perciò rivelarsi inefficace nel prevenire la gravidanza. In caso di dubbio (mestruazioni in ritardo di oltre 5 giorni o sanguinamento anormale alla data attesa delle mestruazioni, sintomi di gravidanza) è obbligatorio verificare l'assenza di gravidanza effettuando un test di gravidanza.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che Stepin può risultare meno efficace con l'aumento del peso corporeo o dell'indice di massa corporea (BMI; vedere paragrafo 5.1). In tutte le donne, la contraccezione di emergenza deve essere assunta non appena possibile dopo un rapporto non protetto, a prescindere dal peso corporeo o del BMI.

Qualora avvenga una gravidanza dopo trattamento con Stepin, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza ectopica. Il rischio assoluto di una gravidanza ectopica è probabilmente basso, in quanto Stepin previene l'ovulazione e la fecondazione. La gravidanza ectopica può proseguire nonostante il verificarsi di un sanguinamento uterino. Pertanto Stepin non va somministrato a pazienti a rischio di gravidanza ectopica (precedente storia di salpingite o di gravidanza ectopica).

Stepin non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione epatica grave. Sindromi di grave malassorbimento, come la malattia di Crohn, possono compromettere l'efficacia di Stepin.

Dopo l'assunzione di Stepin sono stati riportati casi di eventi tromboembolici. La possibilità dell'insorgenza di un evento tromboembolico deve essere presa in considerazione nelle donne con altri pre-esistenti fattori di rischio tromboembolici, specialmente una storia individuale o familiare che predisponga alla trombofilia.

Dopo avere assunto Stepin, i periodi mestruali sono di solito di normale abbondanza e avvengono alla data attesa. A volte possono essere anticipati o ritardati di qualche giorno. Si raccomanda di effettuare una visita medica per iniziare o adottare un metodo di contraccezione regolare. Se non compaiono mestruazioni nel periodo di sospensione della pillola successivo all'uso di Stepin dopo contraccezione ormonale regolare, occorre assicurarsi che non si sia instaurata una gravidanza.

È sconsigliata la somministrazione ripetuta entro uno stesso ciclo mestruale, per evitare alla paziente un carico ormonale indesiderabilmente elevato e la possibilità di gravi disturbi del ciclo. Stepin non è efficace quanto un metodo convenzionale di contraccezione regolare ed è adatto solo come misura di emergenza. Alle donne che si presentano ripetutamente per la contraccezione d'emergenza va consigliato di prendere in considerazione un metodo contraccettivo a lungo termine.

L'uso del contraccettivo d'emergenza non sostituisce le necessarie precauzioni contro le malattie sessualmente trasmesse.

Non è raccomandato l'uso concomitante di Stepin e farmaci contenenti ulipristal acetato (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni da prendere in considerazione:

Il metabolismo di levonorgestrel è aumentato dall'uso concomitante di induttori degli enzimi epatici, principalmente dagli induttori dell'enzima CYP3A4. È stato rilevato che la somministrazione concomitante di efavirenz riduce i livelli plasmatici di levonorgestrel (AUC) di circa il 50%.

I medicinali che si sospetta abbiano tale capacità di ridurre i livelli plasmatici di levonorgestrel comprendono i barbiturici (compreso il primidone), la fenitoina, la carbamazepina, i medicinali a base di erbe contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), la rifampicina, il ritonavir, la rifabutina e la griseofulvina.

Per le donne che hanno usato nelle ultime 4 settimane induttori enzimatici e necessitano di una contraccezione di emergenza deve essere preso in considerazione l'uso di una contraccezione di emergenza non ormonale (ovvero spirale intrauterina in rame, Cu-IUD). L'assunzione di una doppia dose di levonorgestrel (ovvero 3000 mcg entro 72 ore dopo rapporti non protetti) è un'opzione per le donne che non possono o che non desiderano utilizzare un dispositivo intrauterino in rame (Cu-IUD), anche se questa specifica combinazione (una dose doppia di levonorgestrel durante l'uso concomitante di un induttore enzimatico) non è stata studiata.

Ulipristal acetato è un modulatore del recettore del progesterone che può interagire con l'attività progestinica del levonorgestrel. Pertanto non è raccomandato l'uso concomitante di levonorgestrel e farmaci contenenti ulipristal acetato.

I medicinali a base di levonorgestrel possono aumentare il rischio di tossicità da ciclosporina a causa della possibile inibizione del metabolismo della ciclosporina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Stepin non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Questo medicinale non può interrompere una gravidanza in atto.

In caso di insuccesso di questo metodo contraccettivo, con prosecuzione della gravidanza, studi epidemiologici indicano che i progestinici non hanno effetti di tipo malformativo sul feto.

Non sono note le conseguenze per il neonato in caso di assunzione di dosi superiori a 1,5 mg di levonorgestrel.

Allattamento

Levonorgestrel viene escreto nel latte materno. Pertanto si consiglia di allattare immediatamente prima di assumere la compressa di Stepin e di evitare l'allattamento per almeno 8 ore dopo l'assunzione di Stepin.

Fertilità

A seguito del trattamento con Stepin per contraccezione di emergenza è probabile un rapido ritorno alla fertilità; pertanto a seguito dell'uso di Stepin deve essere continuata o iniziata il prima possibile una regolare contraccezione per garantire una continua prevenzione della gravidanza.

L'esperienza clinica non rivela alcun effetto sulla fertilità nell'uomo dopo l'uso di levonorgestrel. Analogamente studi non clinici non mostrano evidenza di eventi avversi negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Tuttavia, se le donne avvertono stanchezza e capogiri dopo l'assunzione di Stepin, non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente mostra la frequenza degli effetti indesiderati dopo l'assunzione di 1,5 mg di levonorgestrel riportati in studi clinici*.

Classificazione anatomica	Frequenza delle reazioni avverse	
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale	Diarrea ¹ Vomito
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore all'utero Dolorabilità mammaria Ritardo delle mestruazioni ⁴ Mestruazioni abbondanti ² Sanguinamento ¹	Dismenorrea ³
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Stanchezza ¹	

*Studio 1 (n=544): Contraception, 2002, 66, 269-273

*Studio 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360:1803-10

*Studio 3 (n=1117): Lancet, 2010, 375:555-62

*Studio 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1089-1097

¹ Non riportato nello Studio 1

² Non riportato nello Studio 2

³ Non riportato nello Studio 1 o 2

⁴ Ritardo inteso come superiore a 7 giorni.

Questi effetti indesiderati generalmente scompaiono entro 48 ore dall'assunzione di Stepin. Fino al 30% delle pazienti ha riportato dolorabilità mammaria, spotting e sanguinamento irregolare. Questi effetti possono durare fino alla mestruazione successiva, che può verificarsi con ritardo

Dopo l'assunzione di Stepin sono state riportate reazioni da ipersensibilità come edema della faringe/viso e reazioni cutanee.

Durante il periodo post-marketing sono stati riportati casi di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti seri dopo ingestione acuta di dosi elevate di contraccettivi orali. Un sovradosaggio può causare nausea e si può verificare emorragia da sospensione. Non vi sono antidoti specifici e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: CONTRACCETTIVI D'EMERGENZA, codice ATC: G03AD01

Il meccanismo d'azione principale consiste nel bloccare e/o ritardare l'ovulazione per mezzo della soppressione del picco dell'ormone luteinizzante (LH). Levonorgestrel interferisce con il processo ovulatorio solo se è somministrato prima dell'insorgenza del picco di LH. Levonorgestrel non ha effetto di contraccettivo d'emergenza quando è somministrato successivamente durante il ciclo.

Negli studi clinici, la percentuale delle gravidanze prevenute dopo l'uso di levonorgestrel variava dal 52% (Glasier, 2010) all'85% (Von Hertzen, 2002) delle gravidanze attese. L'efficacia appare diminuire in funzione del tempo trascorso dopo il rapporto.

Esistono dati limitati e non conclusivi relativi agli effetti di un peso corporeo/BMI elevato sull'efficacia contraccettiva. In tre studi dell'OMS non è stata osservata alcuna tendenza alla riduzione dell'efficacia (Tabella 1), mentre in altri due studi (Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010) è stata osservata un'efficacia contraccettiva ridotta con l'aumento del peso corporeo o del BMI (Tabella 2). Entrambe le meta-analisi escludevano l'assunzione oltre le 72 ore dal rapporto sessuale non protetto (uso "off-label" di levonorgestrel) e donne che avevano avuto ulteriori rapporti non protetti.

Tabella 1: Meta-analisi di tre studi dell'OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Sottopeso 0-18.5	Normale 18.5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥30
N totale	600	3952	1051	256
N di gravidanze	11	39	6	3
Tasso di gravidanza	1.83%	0.99%	0.57%	1.17%
Intervallo di confidenza	0.92 – 3.26	0.70 – 1.35	0.21 – 1.24	0.24 – 3.39

Tabella 2: Meta-analisi degli studi di Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Sottopeso 0-18.5	Normale 18.5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥30
N totale	64	933	339	212
N di gravidanze	1	9	8	11
Tasso di gravidanza	1.56%	0.96%	2.36%	5.19%
Intervallo di confidenza	0.04 – 8.40	0.44 – 1.82	1.02 – 4.60	2.62 – 9.09

Al regime di dose utilizzato non si prevede che levonorgestrel induca modificazioni significative dei fattori della coagulazione, né del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati.

Adolescenti:

Uno studio osservazionale prospettico ha mostrato che su 305 trattamenti con compresse di levonorgestrel contraccettivo di emergenza, sette donne sono rimaste incinte determinando un tasso di fallimento complessivo del 2,3%. Il tasso di fallimento nelle donne al di sotto dei 18 anni (2,6% o 4/153) è stato comparabile al tasso di fallimento nelle donne di età pari o superiore ai 18 anni (2,0% o 3/152).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il levonorgestrel somministrato per via orale è rapidamente e quasi completamente assorbito. La biodisponibilità del levonorgestrel dopo somministrazione orale è pari a circa il 100%.

Dopo somministrazione orale di 1,5 mg di levonorgestrel, l'emivita plasmatica terminale del prodotto è stimata a 43 ore. La massima concentrazione plasmatica di levonorgestrel (approssimativamente 40 nmol/L) è raggiunta entro 3 ore.

Distribuzione

Nel plasma, levonorgestrel è fortemente legato alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo circa l'1,5% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, ma il 65% è legato specificamente alla SHBG.

Circa lo 0,1% della dose materna può essere trasferito tramite il latte materno al neonato allattato.

Biotrasformazione

Levonorgestrel non viene escreto in forma immodificata ma in forma di metaboliti. Non sono noti metaboliti farmacologicamente attivi.

Il levonorgestrel è metabolizzato secondo la tipica via metabolica degli steroidi e viene idrossilato nel fegato.

Eliminazione

I metaboliti di levonorgestrel vengono eliminati come glucurono-coniugati in proporzioni pressoché uguali nelle urine e nelle feci.

Levonorgestrel è eliminato dal rene (60-80%) e dal fegato (40-50%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo al di là delle informazioni già riportate in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Esperimenti condotti su animali con levonorgestrel hanno dimostrato la virilizzazione di feti femminili ad alte dosi.

Uno studio preclinico condotto **nei topi** non ha mostrato alcun effetto **sulla fertilità nella prole delle madri trattate**. Due studi che valutavano la conseguenza dell'esposizione al levonorgestrel sullo sviluppo di pre-embrioni prima dell'impianto, hanno mostrato che levonorgestrel non aveva effetti avversi sulla fecondazione e sulla crescita *in vitro* dei pre-embrioni di topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC/Alluminio contenente una compressa. Il blister è confezionato in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042329019 - "1,5 MG COMPRESSE" 1 COMPRESSA IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO