

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Afterel 1,5 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 1,5 mg di levonorgestrel.

Eccipiente con effetti noti: 43,3 mg di lattosio monoidrato.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa.

Afterel è una compressa rotonda e bianca, con un diametro approssimativo di 6 mm e con inciso "C" su un lato e "1" sull'altro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contraccettivo di emergenza da utilizzare entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto o in caso di mancato funzionamento di un sistema anticoncezionale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

Una compressa deve essere assunta al più presto possibile, preferibilmente entro 12 ore e non oltre 72 ore dopo il rapporto sessuale non protetto (vedere paragrafo 5.1).

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

Si raccomanda alle pazienti che abbiano usato medicinali induttori enzimatici durante le ultime 4 settimane e necessitano di contraccezioni di emergenza di utilizzare un sistema (di contraccezione di emergenza) non ormonale, quale un sistema intrauterino al rame o di assumere una dose doppia di levonorgestrel (ad esempio 2 compresse assunte insieme) per quelle donne che non possano o non vogliano usare il sistema intrauterino (vedere sezione 4.5.)

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

Dopo avere fatto uso di un contraccettivo d'emergenza, si raccomanda di usare un contraccettivo locale (preservativo, spermicida, diaframma) fino al successivo ciclo mestruale. L'uso di Afterel non è controindicato con l'assunzione di una contraccezione ormonale regolare.

##### *Popolazione pediatrica*

Non è previsto alcun uso rilevante di Afterel nei bambini in età prepuberale nella indicazione contraccezione di emergenza.

Metodo di somministrazione  
Somministrazione orale

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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 circa i tempi del rapporto sessuale 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 Afterel in seguito al secondo rapporto non protetto può perciò rivelarsi inefficace nel prevenire la gravidanza. Se le mestruazioni hanno un ritardo di oltre 5 giorni o si verifica un sanguinamento anormale alla data prevista delle mestruazioni o per qualsiasi altra ragione si sospetta una gravidanza, la gravidanza deve essere esclusa.

**Qualora avvenga una [gravidanza](#) dopo il trattamento con Afterel deve essere presa in considerazione la possibilità di una [gravidanza](#) ectopica.**

Il rischio assoluto di una [gravidanza](#) ectopica è probabilmente basso, in quanto Afterel previene l'ovulazione e la fecondazione. La [gravidanza](#) ectopica può proseguire nonostante il verificarsi di un sanguinamento uterino. Pertanto Afterel non è raccomandato in pazienti a rischio di [gravidanza](#) ectopica (precedente storia di salpingite o di [gravidanza](#) ectopica).

Afterel non è raccomandato in pazienti con disfunzione epatica grave.

Sindromi gravi di malassorbimento, come la malattia di Crohn, possono compromettere l'efficacia di Afterel.

Dopo avere assunto Afterel, i cicli mestruali sono di solito normali e avvengono alla data attesa. A volte possono verificarsi in ritardo o in anticipo di pochi giorni rispetto all'atteso. 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 levonorgestrel dopo contraccezione ormonale regolare, occorre assicurarsi che non vi sia una [gravidanza](#) in corso.

È sconsigliata la somministrazione ripetuta entro uno stesso ciclo mestruale, per la possibilità di alterazioni del ciclo.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che Afterel può risultare meno efficace con l'aumento del peso corporeo o dell'indice di massa corporea (BMI; vedere paragrafi 5.1 e 5.2). 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.

Afterel non è efficace quanto i metodi convenzionali di contraccezione regolare ed è indicato 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 trasmissibili.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo di levonorgestrel aumenta con l'uso concomitante di farmaci induttori degli enzimi epatici, principalmente con gli induttori dell'enzima CYP3A4. È stato riscontrato che la somministrazione concomitante di efavirenz riduce i livelli plasmatici levonorgestrel (AUC) di circa il 50%.

I farmaci sospettati di avere capacità simili di ridurre i livelli plasmatici di levonorgestrel includono barbiturici (incluso il primidone), fenitoina, carbamazepina; preparazioni a base di piante medicinali contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni), rifampicina; ritonavir; rifabutina e griseofulvina.

Per quelle donne che abbiano usato medicinali induttori di enzimi nelle ultime 4 settimane e necessitino di contraccezione di emergenza, deve essere preso in considerazione l'uso di un sistema di contraccezione di emergenza non ormonale (ad esempio un sistema intrauterino al rame IUD). L'assunzione di una doppia dose di levonorgestrel (ad esempio 3000 mcg entro 72 ore dopo il verificarsi del rapporto non protetto in questo caso due compresse) è un'opzione da prendere in considerazione per quelle donne che non possano o non vogliano utilizzare un sistema intrauterino al rame, sebbene questa specifica combinazione (una dose doppia di levonorgestrel durante l'uso concomitante di un induttore enzimatico) non sia stata studiata.

I medicinali contenenti 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

Afterel non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Questo medicinale non può interrompere una gravidanza in atto. Se la gravidanza prosegue, i limitati dati epidemiologici disponibili indicano la mancanza di effetti avversi sul feto, ma non ci sono dati clinici sulle possibili conseguenze se si assumono dosi maggiori di 1,5 mg di levonorgestrel (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Il levonorgestrel viene escreto nel latte materno. La potenziale esposizione del neonato al levonorgestrel può essere ridotta se la madre assume la compressa immediatamente dopo l'allattamento ed evita di allattare per almeno 8 ore dall'assunzione di Levonorgestrel.

##### Fertilità

Levonorgestrel aumenta la possibilità di disturbi del ciclo che a volte possono portare a un anticipo o un ritardo dell'ovulazione che può modificare la data di fertilità. Nonostante non ci siano dati sulla fertilità a lungo termine è atteso un rapido ritorno alla fertilità dopo il trattamento con levonorgestrel e, pertanto, la contraccezione regolare deve essere continuata o iniziata il prima possibile dopo l'uso di levonorgestrel.

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

Nessuno studio è stato condotto in merito alla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'effetto indesiderato più comunemente riportato è stato la nausea.

<b>Classificazione per sistemi e</b>	<b>Frequenza delle reazioni avverse</b>
--------------------------------------	---

<b>organi secondo MedDRA 14.1</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiri
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Diarrea
	Dolore addominale basso	Vomito
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Sanguinamento non correlato alle mestruazioni *	Ritardo delle mestruazioni per più di 7 giorni** Mestruazioni irregolari Dolorabilità mammaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento	

\* Il ciclo può essere temporaneamente alterato, ma la maggior parte delle donne avrà la mestruazione successiva entro 5-7 giorni dalla data prevista.

\*\* Se il successivo ciclo mestruale ha più di 5 giorni di ritardo, deve essere esclusa una gravidanza.

*Inoltre, dalla sorveglianza post-marketing, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:*

*Patologie gastrointestinali*

molto raro ( $< 1/10.000$ ): dolore addominale

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

molto raro ( $< 1/10.000$ ): eruzione cutanea, orticaria, prurito

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

molto raro ( $< 1/10.000$ ): dolore pelvico, dismenorrea

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

molto raro ( $< 1/10.000$ ): edema della faccia

#### Segnalazione di 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 rischio/ beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati effetti gravi 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 ed il trattamento deve essere sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, contraccettivi di emergenza.

Codice ATC: G03AD01

### Meccanismo di azione

Alla dose raccomandata, si ritiene che il levonorgestrel lavori principalmente prevenendo l'ovulazione e la fecondazione, se il rapporto sessuale è avvenuto nella fase preovulatoria, quando è maggiore la probabilità di fecondazione. Può anche causare modifiche dell'endometrio che impediscono l'impianto. Levonorgestrel non è efficace quando il processo d'impianto è già iniziato.

### Efficacia e sicurezza clinica

I risultati provenienti da uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, condotto nel 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) hanno mostrato che una singola dose di 1500 microgrammi di Afterel (presa entro 72 ore dal rapporto sessuale non protetto) ha impedito l'84% delle gravidanze attese (contro il 79% ottenuto con due compresse da 750 microgrammi prese a distanza di 12 ore).

Esistono dati limitati e non conclusivi sugli 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 le donne che avevano avuto ulteriori rapporti non protetti.

Per studi farmacocinetici in donne obese vedere paragrafo 5.2

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

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Sottopeso 0-18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥30
<b>N totale</b>	600	3952	1051	256
<b>N di gravidanze</b>	11	39	6	3
<b>Tasso di gravidanza</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Intervallo di confidenza</b>	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 <sup>2</sup> )	Sottopeso 0-18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥30
<b>N totale</b>	<u>64</u>	<u>933</u>	<u>339</u>	<u>212</u>
<b>N di gravidanze</b>	<u>1</u>	<u>9</u>	<u>8</u>	<u>11</u>
<b>Tasso di gravidanza</b>	<u>1,56%</u>	<u>0,96%</u>	<u>2,36%</u>	<u>5,19%</u>
<b>Intervallo di confidenza</b>	<u>0,04-8,40</u>	<u>0,44-1,82</u>	<u>1,02-4,60</u>	<u>2,62-9,09</u>

Alla dose raccomandata, non ci si aspetta che il levonorgestrel induca modificazioni significative dei fattori della coagulazione del sangue, né del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati.

## Popolazione pediatrica

Uno studio osservazionale prospettico ha dimostrato che su 305 trattamenti con levonorgestrel compresse per la contraccezione di emergenza, sette donne sono rimaste incinte con una percentuale complessiva di fallimenti terapeutici del 2,3%. La percentuale di fallimenti nelle donne al di sotto dei 18 anni (2,6% ovvero 4 su 153) è comparabile a quella nelle donne di età pari o superiore ai 18 anni (2,0% ovvero 3 su 152).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il levonorgestrel somministrato per via orale è rapidamente e quasi completamente assorbito.

La biodisponibilità assoluta di levonorgestrel è stata determinata essere circa il 100% della dose somministrata.

I risultati di uno studio di farmacocinetica condotto su 16 donne sane hanno mostrato che dopo l'ingestione di una compressa di Afterel, sono stati rilevati livelli sierici massimi di levonorgestrel di 18,5 ng / ml dopo 2 ore.

### Distribuzione

Il levonorgestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo circa l'1,5% dei livelli sierici totali è presente come steroide libero, ma il 65% è specificamente legato allo SHBG.

Circa lo 0,1% della dose materna può essere trasferito attraverso il latte al lattante.

### Biotrasformazione

La biotrasformazione segue le vie conosciute del metabolismo degli steroidi, ovvero levonorgestrel viene idrossilato dagli enzimi epatici principalmente dal CYP3A4 e i suoi metaboliti vengono escreti dopo glucuronidazione dagli enzimi glucuronidasi (vedere paragrafo 4.5).

Non sono noti metaboliti farmacologicamente attivi.

### Eliminazione

Dopo aver raggiunto i livelli sierici massimi, la concentrazione di levonorgestrel diminuisce con un'emivita di eliminazione media di circa 26 ore.

Il levonorgestrel non viene escreti in forma immodificata ma come metaboliti. I metaboliti del levonorgestrel vengono escreti in proporzioni approssimativamente uguali nelle urine e nelle feci.

### Farmacocinetica nelle donne obese

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che le concentrazioni di levonorgestrel sono diminuite nelle donne obese ( $BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) (riduzione del 50% circa di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$ ), rispetto alle donne con BMI nella norma ( $<25 \text{ kg / m}^2$ ) (Praditpan et al., 2017). Un altro studio ha anche riportato una diminuzione della  $C_{max}$  di levonorgestrel di circa il 50% tra donne obese e donne con BMI nella norma, mentre il doppio della dose (3 mg) nelle donne obese sembra fornire livelli di concentrazione plasmatica simili a quelli osservati nelle donne con BMI nella norma che hanno ricevuto 1,5 mg di levonorgestrel (Edelman et al., 2016). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sperimentali condotti su animali con levonorgestrel hanno dimostrato la virilizzazione di feti femminili ad alte dosi.

I dati preclinici ottenuti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogenicità non hanno

rivelato particolari pericoli per i soggetti umani al di là dell'informazione già riportata in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Poloxamero 188  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/ Alluminio  
Ogni confezione contiene un blister con una compressa.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FARMITALIA s.r.l.  
Viale Alcide de Gasperi 165/B  
95127 Catania (Italia)

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

042417016 - "1,5 MG COMPRESSE" 1 COMPRESSA IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**