

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## NORLEVO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NORLEVO 1,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene levonorgestrel 1,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene lattosio monoidrato 90,90 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, con inciso il codice NL 1.5 su un 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 sistema anticoncezionale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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.

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 levonorgestrel (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).

Norlevo può essere assunto in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale.

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

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 Norlevo non controindica la prosecuzione di una contraccezione ormonale regolare.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Uso 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 d'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, specialmente se vi è incertezza su quando è avvenuto il rapporto non protetto. 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.

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 Norlevo in seguito al secondo rapporto non protetto può perciò rivelarsi inefficace nel prevenire la gravidanza.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che Norlevo 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 Norlevo 1 deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza extrauterina. Il rischio assoluto di una gravidanza extrauterina è probabilmente basso, in quanto Norlevo previene l'ovulazione e la fecondazione. La gravidanza extrauterina può proseguire nonostante il verificarsi di un sanguinamento uterino. Pertanto Norlevo non va somministrato a pazienti a rischio di gravidanza extrauterina (precedente storia di salpingite o di gravidanza extrauterina).

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

Dopo l'assunzione di Norlevo 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 Norlevo, 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 Norlevo 1,5 mg dopo contraccezione ormonale regolare, occorre assicurarsi che non vi sia una gravidanza in corso.

E' 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.

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 Norlevo 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 d'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 potrebbero avere 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 medicinali che si comportano da induttori enzimatici e necessitano di una contraccezione di emergenza, deve essere considerato 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.

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

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.

#### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

##### **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 Norlevo e di evitare l'allattamento per almeno 8 ore dopo l'assunzione di Norlevo.

#### **Fertilità**

A seguito del trattamento con Norlevo per contraccezione di emergenza è probabile un rapido ritorno alla fertilità; pertanto a seguito dell'uso di Norlevo 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 riportati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, se le donne avvertono affaticamento e capogiri dopo l'assunzione di Norlevo 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  | Capogiri<br>Cefalea  |                                 |
| Patologie gastrointestinali  | Nausea<br>Dolore addominale  | Diarrea <sup>1</sup><br>Vomito  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    | Dolore all'utero<br>Dolorabilità mammaria<br>Ritardo delle mestruazioni <sup>4</sup><br>Mestruazioni abbondanti <sup>2</sup><br>Sanguinamento uterino <sup>1</sup> | Dismenorrea <sup>3</sup>        |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Affaticamento <sup>1</sup>   |                                 |

\*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

<sup>1</sup> Non riportato nello Studio 1

<sup>2</sup> Non riportato nello Studio 2

<sup>3</sup> Non riportato nello Studio 1 o 2

<sup>4</sup> Ritardo inteso come superiore a 7 giorni

Questi effetti indesiderati generalmente scompaiono entro 48 ore dall'assunzione di Norlevo. Dolorabilità mammaria, spotting e sanguinamento uterino irregolare sono riportati fino al 30% delle pazienti e possono durare fino alla mestruazione successiva, che può verificarsi con ritardo.

Dopo l'assunzione di Norlevo sono state riportate reazioni da ipersensibilità come edema della faringe/faccia 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 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 ed il trattamento deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: CONTRACCETTIVI D'EMERGENZA, codice ATC: G03AD01

#### Meccanismo d'azione

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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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 con il tempo trascorso dopo il rapporto.

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 gli 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<br>0 – 18,5 | Normale<br>18,5 – 25 | Sovrappeso<br>25 – 30 | Obesa<br>≥ 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 <sup>2</sup> ) | Sottopeso<br>0 – 18,5 | Normale<br>18,5 – 25 | Sovrappeso<br>25 – 30 | Obesa<br>≥ 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 ci si aspetta che levonorgestrel induca modificazioni significative dei fattori della coagulazione, né del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati.

#### Popolazione pediatrica

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 18 anni e oltre (2,0% o 3/152).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione/Biotrasformazione

Il levonorgestrel viene idrossilato nel fegato e i metaboliti sono eliminati come glucurono-coniugati.

#### Eliminazione

La biodisponibilità dopo somministrazione orale di levonorgestrel è di circa il 100%. Nel plasma si lega fortemente alle globuline che legano gli ormoni sessuali (SHBG). Levonorgestrel è eliminato dal rene (60-80%) e dal fegato (40-50%).

#### Farmacocinetica in donne obese

Uno studio di farmacocinetica ha mostrato che le concentrazioni totali di levonorgestrel sono ridotte in donne obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (approssimativamente una riduzione del 50% della C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub>), rispetto a donne con un normale BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan et al., 2017). Un ulteriore studio inoltre ha riportato una riduzione della C<sub>max</sub> del levonorgestrel totale di circa 50% tra donne obese e donne con un normale BMI, mentre raddoppiando la dose (3 mg) si sono osservati nelle donne obese livelli di concentrazione plasmatica simili a quelli osservati in donne normopeso 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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, al di là dell'informazione già riportata 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

Cinque anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio da 1 compressa.  
Confezioni da 1 compressa e da 5, 10, 25 o 50 compresse solo in confezione ospedaliera.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Laboratoire HRA Pharma – 200, avenue de Paris – 92320 CHATILLON - Francia.

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- confezione da 1 compressa: AIC n. 034884066
- confezione da 5 compresse: AIC n. 034884078
- confezione da 10 compresse: AIC n. 034884080
- confezione da 25 compresse: AIC n. 034884092
- confezione da 50 compresse: AIC n. 034884104

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

Data della prima autorizzazione: 5 Ottobre 2006

Data del rinnovo dell'autorizzazione: 19 Aprile 2009

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