RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escapelle 1500 microgrammi, compressa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1500 microgrammi di levonorgestrel.

Eccipiente con effetti noti: 142,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa biancastra, piatta, bordata, con diametro di circa 8 mm e con impresso su un lato "G00".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione 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

La compressa deve essere presa il prima possibile, preferibilmente entro le 12 ore e non più tardi di 72 ore dal rapporto sessuale non protetto (vedere paragrafo 5.1).

Se la paziente vomita entro tre ore dall'assunzione della compressa, dovrà assumere 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 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).

Escapelle può essere somministrato in qualsiasi momento del ciclo mestruale a meno che la mestruazione non sia in ritardo.

Dopo l'adozione della contraccezione d'emergenza, si raccomanda di usare un metodo locale di barriera (profilattico, diaframma, spermicida, cappuccio cervicale) fino all'inizio del successivo

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ciclo mestruale. L'uso del levonorgestrel non controindica la continuazione della regolare contraccezione ormonale.

Popolazione pediatrica:

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Escapelle nei bambini di età puberale per l'indicazione contraccezione di emergenza.

Modo di somministrazione

Per 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 una misura occasionale. In nessun caso deve sostituire un regolare metodo contraccettivo.

La contraccezione d'emergenza non previene la gravidanza in tutti i casi. Se vi è incertezza circa la distanza temporale dal rapporto sessuale non protetto, o se, nel corso dello stesso ciclo mestruale, tale rapporto è avvenuto da oltre 72 ore, il concepimento potrebbe essere avvenuto. Il trattamento con levonorgestrel successivo ad un secondo rapporto sessuale potrebbe quindi essere inefficace nel prevenire una gravidanza. Se la mestruazione è ritardata di più di 5 giorni, oppure se alla data stabilita per la mestruazione si verifica un sanguinamento anomalo, o se si sospetta l'instaurarsi di una gravidanza per qualsiasi altra ragione, sarà necessario escludere una gravidanza.

Se una gravidanza si instaura dopo il trattamento con levonorgestrel, dovrà essere presa in considerazione l'eventualità di una gravidanza ectopica. Il rischio assoluto di una gravidanza ectopica è prevedibilmente basso, poiché il levonorgestrel previene l'ovulazione e la fecondazione. La gravidanza ectopica può continuare, nonostante il verificarsi di sanguinamento uterino.

Quindi, il levonorgestrel non è raccomandato nelle pazienti che sono a rischio di gravidanza ectopica (anamnesi di salpingiti o di gravidanza ectopica).

Il levonorgestrel non è raccomandato nelle pazienti con grave disfunzione epatica.
Gravi sindromi di malassorbimento, quale la malattia di Crohn, potrebbero ridurre l'efficacia del levonorgestrel.

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

Dopo l'assunzione di Escapelle, di norma i cicli mestruali si mantengono regolari e si verificano alla data attesa. A volte possono anticipare o ritardare di pochi giorni. È raccomandabile programmare una visita medica allo scopo di iniziare o mettere a punto un regolare metodo di contraccezione. Se, in corso di contraccezione ormonale, si verificasse l'assenza della mestruazione nel periodo di intervallo tra due cicli di trattamento, dopo l'utilizzo del levonorgestrel, dovrà essere esclusa l'evenienza di una gravidanza in atto.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione ripetuta durante uno stesso ciclo mestruale non è consigliabile a causa del possibile disturbo del ciclo.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che con l'aumentare del peso corporeo o dell'indice di massa corporea (BMI) l'efficacia di Escapelle possa essere ridotta (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). In tutte le donne, dopo un rapporto non protetto, la contraccezione di emergenza deve essere presa in considerazione il prima possibile, indipendentemente dal peso corporeo o dal BMI della donna.
Il levonorgestrel non è così efficace come un regolare metodo contraccettivo ed è idoneo unicamente come misura d'emergenza. Le donne che si presentano ripetutamente per la somministrazione di un trattamento contraccettivo di emergenza devono essere consigliate nella scelta di un metodo contraccettivo di lunga durata.
La contraccezione d'emergenza non elimina la necessità delle opportune precauzioni per la protezione dalle malattie a trasmissione sessuale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo del 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Il levonorgestrel non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Il levonorgestrel non è in grado di interrompere una gravidanza in atto. In caso di gravidanza, i pochi dati epidemiologici disponibili indicano l'assenza di effetti indesiderati a carico del feto, ma non ci sono dati clinici sulle potenziali conseguenze se vengono assunte dosi maggiori di 1,5 mg di levonorgestrel (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Il levonorgestrel viene escreto nel latte materno. La potenziale esposizione del lattante al levonorgestrel può essere ridotta se la madre assume le compresse immediatamente dopo la

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

poppata ed evita il successivo allattamento per almeno 8 ore dopo la somministrazione del levonorgestrel.

Fertilità
Il levonorgestrel aumenta la possibilità di disturbi nel ciclo che possono a volte portare ad ovulazione anticipata o ritardata che può causare una modifica nel periodo di fertilità. Benché non vi siano dati sulla fertilità a lungo termine, dopo il trattamento con levonorgestrel si prevede un rapido ritorno alla normale fertilità e pertanto dopo l'uso della contraccezione di emergenza con levonorgestrel deve essere continuata la regolare contraccezione o deve essere iniziata il prima possibile.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'effetto indesiderato più comunemente segnalato è la nausea.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**	
	Molto comune (≥1/10)	**Comune** (≥1/100 - <1/10)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale inferiore	Diarrea Vomito
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento non correlato alle mestruazioni*	Ritardo delle mestruazioni più di 7 giorni ** Mestruazioni irregolari Dolorabilità mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	

*Il quadro mestruale può risultare temporaneamente disturbato, ma la maggior parte delle donne avrà la successiva mestruazione entro 5-7 giorni dalla data presunta.
**Se la mestruazione successiva ritarda di oltre 5 giorni, è necessario escludere una gravidanza.

Dagli studi di sorveglianza post marketing aggiunti, sono stati segnalati anche 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 facciale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 descritti effetti indesiderati gravi dopo l'ingestione di dosi elevate di contraccettivi orali. Il sovradosaggio può provocare nausea e si può verificare emorragia da sospensione. Non esistono antidoti specifici ed il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, contraccettivi d'emergenza, codice ATC: G03AD01

Meccanismo d'azione
Ai dosaggi indicati, si ritiene che il levonorgestrel agisca principalmente prevenendo l'ovulazione e la fecondazione quando il rapporto sessuale sia avvenuto nella fase pre-ovulatoria, quando la probabilità della fecondazione è più elevata. Levonorgestrel non è efficace se il processo di impianto è già iniziato.

Efficacia e sicurezza clinica
I risultati di studi clinici randomizzati in doppio cieco condotti nel 1998, 2001 e 2010 hanno mostrato che 1500 microgrammi di levonorgestrel (assunto entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto) previene rispettivamente l'85%, l'84% e il 97% delle gravidanze attese.

Il tasso di gravidanza (numero di gravidanze osservate in donne che assumevano EC/numero totale di donne che assumevano EC) era rispettivamente dell'1,1%, dell'1,34% e dello 0,32%. L'indice di prevenzione sembrano diminuire e i tassi di gravidanza sembrano aumentare con il tempo di inizio del trattamento dopo un rapporto non protetto, la massima efficacia viene raggiunta quando viene assunta la CE (0,4% [2/450] entro 24 ore dopo il rapporto). L'efficacia sembra diminuire con l'aumentare del tempo dai rapporti non protetti.

Una meta-analisi su tre studi dell'OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010) ha mostrato che il tasso di gravidanza del levonorgestrel è dell'1,01% (59/5 863) (rispetto a un tasso di gravidanza atteso di circa l'8% in assenza di contraccezione d'emergenza) vedere Tabella 1.

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

	Dose di Levonorgestrel	**Ritardo del trattamento in giorni**	**Prevented fraction (95% CI)***	**Pregnancy rate**
Von Hertzen, 1998	**0,75 mg (due dosi prese a distanza di 12 h)**	Giorno 1 (≤ 24 ore)	95%	0,4%
		Giorno 2 (25-48 ore)	85%	1,2%
		Giorno 3 (49-	58%	2,7%

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		72 ore)		
		Tutte le donne	85%	1,1%
Von Hertzen, 2002	**1,5 mg (dose singola)**	1-3 giorni	84%	1.34%
	0,75 mg (due dosi prese insieme)	1-3 giorni	79%	1,69%
Dada, 2010	**1,5 mg (dose singola)**	1-3 giorni	96,7%	0,40%
	0,75 mg (due dosi prese insieme)	1-3 giorni	97,4%	0,32%
Meta-analisi su tutti e tre gli studi		-	-	1,01%

*CI: intervallo di confidenza (rispetto a un tasso di gravidanza atteso di circa l'8% in assenza di contraccezione d'emergenza)

Ci sono dati limitati e non conclusivi relativamente all'effetto del peso corporeo elevato/BMI elevato, sull'efficacia contraccettiva. In tre studi dell'OMS non sono stati osservati trend di efficacia ridotta con l'aumentare del peso corporeo/BMI (Tabella 2), mentre in altri due studi (Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010) è stata osservata un'efficacia contraccettiva ridotta con l'aumentare del peso corporeo o del BMI (Tabella 3). Entrambe le meta-analisi hanno escluso l'assunzione oltre le 72 ore dopo un rapporto non protetto (ad es. uso off-label di levonorgestrel) e le donne che avevano avuto ulteriori rapporti non protetti (per gli studi di farmacocinetica nelle donne obese, vedere paragrafo 5.2).

Tabella 2: Meta-analisi su tre studi dell'OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m^2)	**Sottopeso 0 – 18,5**	**Normali 18,5-25**	**Sovrappeso 25-30**	**Obese ≥ 30**
N totale	600	3952	1051	256
N di gravidanze	11	39	6	3
Percentuale di gravidanze	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 3: Meta-analisi sugli 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**	**Obese ≥ 30**
N totale	64	933	339	212
N di gravidanze	1	9	8	11
Percentuale di gravidanze	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

Ai dosaggi indicati, non si ritiene che il levonorgestrel possa indurre significative modifiche dei fattori della coagulazione, del metabolismo lipidico e di quello dei carboidrati.

Popolazione pediatrica:
Uno studio osservazionale prospettico ha mostrato che su 305 trattamenti con le compresse di levonorgestrel per la contraccezione di emergenza, 7 donne sono entrate in gravidanza, con una percentuale di fallimento globale del 2,3%. La percentuale di fallimento nelle donne al di sotto dei

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

18 anni (2,6% o 4/153) è stata comparabile alla percentuale di fallimento nelle donne di età pari o superiore ai 18 anni (2,0% o 3/152).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Somministrato per via orale il levonorgestrel viene rapidamente e quasi completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta del levonorgestrel è risultata essere quasi del 100% della dose somministrata. I risultati di uno studio di farmacocinetica condotto su 16 donne sane hanno mostrato che dopo l'assunzione di una compressa di Escapelle da 1500 microgrammi i valori massimi del farmaco nel siero corrispondenti a 18,5 ng/ml, sono stati ritrovati dopo 2 ore.

Distribuzione
Il levonorgestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1,5% circa del totale è presente sotto forma di steroide libero nel siero ma il 65% è legato in modo specifico alla SHBG.
Circa lo 0,1% della dose può essere trasferita al neonato con il latte materno.

Biotrasformazione
La biotrasformazione segue le vie note del metabolismo degli steroidi, il levonorgestrel viene idrossilato dagli enzimi epatici principalmente dal CYP3A4 e i suoi metaboliti sono escreti come dopo glucuronidazione dagli enzimi epatici glucuronidasi (vedere paragrafo 4.5). Non sono noti metaboliti farmacologicamente attivi.

Eliminazione
Dopo aver raggiunto i valori massimi nel siero, i livelli di levonorgestrel diminuiscono secondo un'emivita di eliminazione media di 26 ore circa.
Il levonorgestrel non viene eliminato in forma immodificata, ma sotto forma di metaboliti.
I metaboliti del levonorgestrel vengono eliminati in parti quasi uguali nell'urina e nelle feci.

Farmacocinetica nelle donne obese
Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che nelle donne obese le concentrazioni di levonorgestrel sono ridotte (BMI $\geq$30 kg/m²) (riduzione di circa il 50% di C_{max} e AUC_{0-24}), rispetto a donne con BMI normale (<25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). Un altro studio ha riportato una diminuzione della C_{max} di levonorgestrel di circa il 50% tra donne obese e con BMI normale, mentre il raddoppiamento della dose (3 mg) sembra fornire livelli di concentrazione plasmatica simili a quelli osservati nelle donne normali trattate con 1,5 mg di levonorgestrel (Edelman et al., 2016). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Esperimenti sull'animale con levonorgestrel hanno mostrato, ad alte dosi, la virilizzazione del feto femminile.
I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno oltre alle informazioni contenute in altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Amido di patata
amido di mais
silice colloidale anidra
magnesio stearato
talco
lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Gedeon Richter Plc
Gyomroi ut 19-21,
1103 Budapest
Ungheria

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

AIC n. 038802017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Aprile 2009
Data del rinnovo più recente: 24 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 23/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco