

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ESCAPELLE 1,5 mg comprimate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține levonorgestrel 1,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 142,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare aproape albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, inscripționate cu „G00” pe una din fețe.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Contracepția de urgență în primele 72 ore după un contact sexual neprotejat sau ineficacitatea unei metode contraceptive.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Trebuie administrat un comprimat, cât mai curând posibil, de preferință în termen de 12 ore și nu mai târziu de 72 ore după un contact sexual neprotejat (vezi pct. 5.1).

Dacă apar vărsături în primele 3 ore de la administrarea comprimatului, trebuie administrat imediat un alt comprimat.

Pentru femeile care au utilizat medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice în ultimele 4 săptămâni și au nevoie de contracepție de urgență se recomandă utilizarea unei metode contraceptive de urgență non-hormonale, adică DIU cu Cupru, iar la femeile care nu pot sau nu doresc să utilizeze DIU cu Cupru se recomandă administrarea unei doze duble de levonorgestrel (adică 2 comprimate administrate odată) (vezi pct. 4.5).

Levonorgestrelul poate fi utilizat în orice moment al ciclului menstrual, cu excepția cazului în care a întârziat sângerarea menstruală.

După utilizarea metodei contraceptive de urgență se recomandă utilizarea unei metode de barieră locală (de exemplu: prezervativul, diafragma, spermicidele, cupola cervicală) până la începerea următorului ciclu menstrual. Utilizarea levonorgestrelului nu constituie o contraindicație în ceea ce privește continuarea contracepției hormonale regulate.

#### *Copii și adolescenți*

Nu se recomandă utilizarea Escapelle la copii.

Datele disponibile referitoare la utilizarea medicamentului de către femei cu vârstă sub 16 ani sunt foarte limitate.

Nu există nicio utilizare relevantă a Escapelle la copii cu vârsta prepubertală pentru indicația contracepție de urgență.

Nu există indicații relevante pentru utilizarea Escapelle înainte de instalarea menstruației.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Contracepția de urgență este o metodă ocazională. Nu trebuie să înlocuiască o metodă contraceptivă cu administrare regulată.

Contracepția de urgență nu previne sarcina în toate cazurile. Dacă nu se știe cu siguranță perioada de timp scursă după ce a avut loc contactul sexual neprotejat sau dacă femeia a avut un contact sexual neprotejat cu peste 72 ore mai devreme în cadrul aceluiași ciclu menstrual, este posibil să fi avut loc concepția. De aceea, administrarea levonorgestrel după un al doilea contact sexual poate fi ineficace în ceea ce privește prevenirea sarcinii. Dacă apariția sângerării menstruale a întârziat cu mai mult de 5 zile sau apare o sângerare anormală la data estimată a sângerării menstruale sau dacă, din orice motiv, este suspectată existența sarcinii, trebuie exclusă existența acesteia.

**Dacă apare sarcina după tratamentul cu levonorgestrel, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei sarcini ectopice.** Probabil că riscul absolut de apariție a unei sarcini ectopice este redus, deoarece levonorgestrelul previne ovulația și fertilizarea. Sarcina ectopică poate continua, în ciuda apariției sângerării uterine.

De aceea, la pacientele cu risc de sarcină ectopică (antecedente de salpingită sau sarcină ectopică), nu se recomandă administrarea levonorgestrel.

Nu se recomandă utilizarea Escapelle la paciente cu disfuncție hepatică severă.

Sindroamele de malabsorbție severă, cum ar fi boala Crohn, pot diminua eficacitatea Escapelle.

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

După administrarea Escapelle, ciclurile menstruale sunt, de obicei, normale și apar la data estimată. Acestea pot să apară, uneori, cu câteva zile mai devreme sau mai târziu decât se estimează. Femeile trebuie sfătuite să efectueze un control medical pentru a se începe sau adopta o metodă de contracepție regulată. În cazul în care nu apare sângerarea menstruală în următoarea perioadă în care nu se administrează contraceptive, după utilizarea levonorgestrel în urma contracepției hormonale regulate, trebuie exclusă existența sarcinii.

Nu se recomandă administrarea repetată în cadrul unui ciclu datorită posibilității de apariție a tulburărilor menstruale.

Date limitate și neconcludente sugerează că eficacitatea Escapelle poate fi redusă odată cu creșterea greutatei corporale sau a indicelui de masă corporală (IMC), (vezi pct. 5.1 și 5.2). La toate femeile, contracepția de urgență trebuie administrată cât mai curând posibil după contactul sexual neprotejat, indiferent de greutatea corporală sau IMC ale femeii.

Escapelle nu este la fel de eficace precum metodele obișnuite de contracepție cu administrare regulată și utilizarea sa este adecvată doar ca o măsură de urgență. Femeilor care se prezintă la medic după utilizare repetată a contraceptivului de urgență trebuie să li se recomande să utilizeze metode de contracepție pe o durată îndelungată.

Utilizarea contraceptivului de urgență nu înlocuiește măsurile necesare de prevenire împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea levonorgestrelului este potențată de către utilizarea concomitentă a medicamentelor cu efect inductor asupra enzimelor hepatice, în principal inductorii izoenzimelor CYP3A4. S-a demonstrat că administrarea concomitentă de efavirenz cauzează reducerea concentrațiilor plasmatice de levonorgestrel (ASC) cu aproximativ 50%.

Medicamentele despre care se crede că au capacitate similară de a reduce concentrațiile plasmatice de levonorgestrel includ barbituricele (inclusiv primidona), fenitoina, carbamazepina, medicamentele pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), rifampicina, ritonavirul, rifabutina și griseofulvina.

Pentru femeile care au utilizat medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice în ultimele 4 săptămâni și au nevoie de contracepție de urgență trebuie luată în considerare utilizarea unei metode contraceptive de urgență non-hormonale (adică DIU cu Cupru). Administrarea unei doze duble de levonorgestrel (adică 3000 micrograme în interval de 72 de ore de la contactul sexual neprotejat) este o opțiune la femeile care nu pot sau nu doresc să utilizeze DIU cu Cupru, deși nu au fost efectuate studii privind în mod special această administrare concomitentă (utilizarea unei doze duble de levonorgestrel în timpul administrării concomitente a unui medicament cu efect inductor asupra enzimelor hepatice).

Medicamentele care conțin levonorgestrel pot crește riscul de toxicitate a ciclosporinei din cauza posibilei inhibări a metabolizării ciclosporinei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Escapelle nu trebuie administrat femeilor gravide. Nu determină întreruperea sarcinii.

În cazul în care sarcina continuă, datele epidemiologice limitate nu au evidențiat reacții adverse asupra fătului, dar nu există date clinice cu privire la potențialele consecințe în cazul în care se administrează doze mai mari de 1,5 mg de levonorgestrel (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Levonorgestrelul este excretat în laptele matern. Expunerea potențială a sugarului la levonorgestrel poate fi redusă dacă femeia care alăptează utilizează comprimatul imediat după alăptare și nu mai alăptează pentru cel puțin 8 ore după administrarea Escapelle.

##### Fertilitatea

Levonorgestrel crește posibilitatea dereglărilor de ciclu menstrual care pot determina, uneori, apariția ovulației mai devreme sau mai târziu. Aceste schimbări pot determina modificarea perioadei fertile; cu toate acestea, nu există date pe termen lung cu privire la fertilitate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este greața.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse	
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală
Tulburări gastro-intestinale	Greață Durere abdominală ușoară	Diaree Vărsături
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Sângerare nelegată de menstruație*	Întârziere a menstruației mai mult de 7 zile** Menstruație neregulată Sensibilitate a sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	

\*Profilul sângerărilor poate fi tulburat temporar, dar la majoritatea femeilor următoarea sângerare menstruală va apare în decurs de 5-7 zile de la data așteptată.

\*\*Dacă următoarea sângerare menstruală nu apare într-un interval de 5 zile trebuie exclusă prezența sarcinii.

*În plus, din supravegherea după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse:*

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Foarte rare (<1/10000): erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit

*Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Foarte rare (<1/10000): dureri pelviene, dismenoree

*Tulburări gastro-intestinale*

Foarte rare (<1/10000): durere abdominală

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Foarte rare (<1/10000): edem facial

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat reacții adverse grave după ingestia acută a unor doze mari de contraceptive orale. Supradozajul poate determina greața și poate să apară sângerarea de întrerupere. Nu există antidoturi specifice, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital, contraceptive de urgență; codul ATC: G03AD01.

#### Mecanism de acțiune

Nu se cunoaște cu certitudine mecanismul de acțiune al levonorgestrel.

În cazul utilizării conform recomandărilor, se presupune că levonorgestrelul acționează în principal prin împiedicarea ovulației și fertilizării dacă a avut loc un contact sexual în faza preovulatorie, în care probabilitatea de producere a fertilizării este cea mai mare.

Levonorgestrel este lipsit de eficacitate dacă procesul de nidare a început.

#### Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul unui studiu clinic precedent (Lancet 1998; 352: 428-433), în cadrul căruia 750 micrograme levonorgestrel au fost administrate sub forma a două doze a 750 micrograme la interval de 12 ore, rata de apariție a sarcinii a fost de 1,1% (11/976). Se pare că ratele de apariție a sarcinii au crescut direct proporțional cu timpul până la inițierea tratamentului după contactul sexual (0,4% [2/450] în decurs de 24 ore, 1,2% [4/338] între 25-48 ore, 2,7% [5/187] dacă a fost inițiat între 49 și 72 ore).

Rezultatele unui studiu clinic randomizat, în dublu orb, efectuat în anul 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) au arătat o rată a sarcinii de 1,34% [16/1198] la administrarea unei doze unice a 1500 micrograme levonorgestrel sau a două comprimate a 750 micrograme levonorgestrel odată (administrare în decurs de 72 ore de la contactul sexual neprotejat), (comparativ cu 1,69% [20/11832] atunci când au fost administrate 2 comprimate a 750 micrograme la interval de 12 ore). Nu a existat nicio diferență între rata sarcinilor în cazul femeilor care au fost tratate în a treia sau a patra zi după contactul sexual neprotejat ( $p > 0,2$ ).

Meta-analiza a 3 studii efectuate de OMS (Von Hertzen et al., 1998 and 2002; Dada et al., 2010) au arătat că rata sarcinii la administrarea levonorgestrel este de 1,01% (59/5863), ceea ce înseamnă că previne sarcina în 99% din cazuri (comparativ cu o rată a sarcini nedorite de aproximativ 8% în lipsa contracepției de urgență).

În cazul utilizării conform recomandărilor, nu este de așteptat ca levonorgestrelul să inducă modificări semnificative ale factorilor de coagulare și ale metabolizării lipidelor și glucidelor.

Datele privind efectul greutateii corporale mari/IMC mari asupra eficacității contraceptive sunt limitate sau neconcludente. În cadrul a trei studii desfășurate de OMS nu a fost observată o tendință de reducere a eficacității odată cu creșterea greutateii corporale/IMC (Tabelul 1), în timp ce în cadrul celorlalte două studii (Creinin et al., 2006 și Glasier et al., 2010) a fost observată o eficacitate contraceptivă redusă odată cu creșterea greutateii corporale sau a IMC (Tabelul 2). Ambele metaanalize au exclus administrarea la un interval mai mare de 72 ore de la contactul sexual neprotejat (adică utilizarea necorespunzătoare de levonorgestrel) și femeile care au avut ulterior contacte sexuale neprotejate (pentru studii farmacocinetice efectuate la femeile obeze, vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Meta-analiza a trei studii OMS (Von Hertzen et al., 1998 și 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Subponderabilitate 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Supraponderabilitate 25-30	Obezitate ≥ 30
<b>N total</b>	600	3952	1051	256
<b>N sarcini</b>	11	39	6	3
<b>Incidența sarcinii</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Interval de Încredere</b>	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabelul 2: Meta-analiza studiilor desfășurate de Creinin et al., 2006 și Glasier et al., 2010

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Subponderabilitate 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Supraponderabilitate 25-30	Obezitate ≥ 30
<b>N total</b>	64	933	339	212

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Subponderabilitate 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Supraponderabilitate 25-30	Obezitate ≥ 30
N sarcini	1	9	8	11
Incidența sarcinii	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval de Încredere	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

### Copii și adolescenți

Un studiu observațional, prospectiv, a demonstrat că 7 femei din 305 cazuri tratate cu comprimate pentru contracepția de urgență cu levonorgestrel au rămas gravide, având ca rezultat o rată globală a eșecului de 2,3%. Rata de eșec la femeile cu vârsta sub 18 ani (2,6% sau 4/153) a fost comparabilă cu rata de eșec la femeile cu vârsta de 18 ani și peste (2% sau 3/152).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală levonorgestrelul este absorbit rapid și aproape complet.

Rezultatele studiului de farmacocinetică care a inclus 16 femei sănătoase au evidențiat că la 2 ore după ingerarea unei singure doze de 1,5 mg levonorgestrel s-au observat concentrații serice maxime ale medicamentului de 18,5 ng/ml.

După atingerea concentrației serice maxime, concentrația levonorgestrelului a scăzut cu o valoare medie a timpului de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 26 ore.

Levonorgestrelul nu este excretat sub formă nemodificată, ci sub formă de metaboliți. Metaboliții levonorgestrelului sunt excretați în proporții aproximativ egale în urină și materiile fecale. Metabolizarea se desfășoară pe căile cunoscute ale metabolizării hormonilor steroidieni, levonorgestrelul fiind hidroxilat la nivel hepatic, iar metaboliții sunt excretați sub formă de glucuronoconjuzați.

Nu se cunosc metaboliți cu activitate farmacologică.

Levonorgestrelul este legat de albuminele plasmatică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG). Doar aproximativ 1,5% din concentrația serică totală este prezentă sub formă de hormon steroidian liber, 65% fiind legat specific de SHBG.

Biodisponibilitatea absolută a levonorgestrelului a fost determinată ca fiind de aproximativ 100% din doza administrată.

Aproximativ 0,1% din doza administrată la mamă poate fi administrată sugarului prin intermediul laptelui matern.

### Farmacocinetica la femeile obeze

Un studiu farmacocinetic a demonstrat că la femeile obeze (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) concentrațiile de levonorgestrel sunt reduse (scădere cu aproximativ 50% a  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$ ), comparativ cu femeile cu IMC normal (< 25 kg/m<sup>2</sup>), (Praditpan et al., 2017). De asemenea, un alt studiu a raportat o scădere a  $C_{max}$  a levonorgestrelului cu aproximativ 50% între femeile obeze și cele cu IMC normal, în timp ce se pare că dublarea dozei (3 mg) la femeile obeze a furnizat niveluri ale concentrației plasmatice similare celor observate la femeile normale la care s-a administrat levonorgestrel 1,5 mg (Edelman et al., 2016). Nu este clară relevanța clinică a acestor date.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Experimentele efectuate la animale cu levonorgestrel au arătat virilizarea fătului feminin la doze mari. Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Amidon de cartofi  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Talc  
Amidon de porumb  
Lactoză monohidrat.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al a un comprimat.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapesta, Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8697/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2006  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020