



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 July 2013  
EMA/162579/2013

### **Contraccettivi orali combinati**

Nel Febbraio 2013 l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha iniziato una rivalutazione di alcuni contraccettivi ormonali combinati (COC) autorizzati nell'Unione Europea (EU) in seguito alle preoccupazioni sorte in Francia circa il noto rischio di tromboembolia venosa (TEV o coaguli di sangue nelle vene) e i possibili eventi fatali di embolia polmonare associati all'uso di questi medicinali. La rivalutazione riguarda anche il rischio di tromboembolia arteriosa (coaguli di sangue nelle arterie), che potrebbe potenzialmente causare un ictus o un attacco di cuore.

I COC contengono due tipi di ormoni, un estrogeno ed un progestinico. La rivalutazione riguarda tutti i contraccettivi contenenti i seguenti progestinici: clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina e norgestimate. I COC sotto rivalutazione sono talvolta denominati contraccettivi di 'terza generazione' o di 'quarta generazione' (vedi sotto) e sono disponibili come compresse, cerotti ed anelli vaginali. La rivalutazione in atto sta valutando il rischio di tromboembolia associato ad ognuno dei progestinici.

- I contraccettivi ormonali combinati (COC) sono un metodo efficace di prevenzione delle gravidanze.
- L'uso di tutti i COC è associato ad un piccolo aumento del rischio di TEV rispetto al non utilizzo.
- Il rischio assoluto di TEV è basso per tutti i COC. Informazioni e consigli sui diversi rischi di TEV associati all'uso dei vari medicinali è già riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo così da supportare un processo decisionale informato da parte di medici e donne. Le differenze di rischio tra questi medicinali sono oggetto di discussione nell'ambito della rivalutazione in corso.
- Il rischio assoluto di tromboembolia arteriosa (TEA) è molto basso e, ad oggi, è simile per tutti progestinici.
- Se una donna ha dubbi, un'attenta discussione con il suo medico dovrebbe aiutarla a decidere quale contraccettivo possa rispondere meglio alle sue necessità. La rivalutazione in corso non costituisce di per se stesa una ragione per le donne di sospendere l'assunzione dei COC.
- Le donne che utilizzano i COC devono contattare immediatamente il medico se pensano di avere sintomi di TEV o TEA, che includono:
  - grave dolore e tumefazione in una delle gambe o più raramente nelle braccia;
  - un improvvisa tosse inusuale;
  - un improvviso dolore acuto al petto che può raggiungere il braccio sinistro;
  - mancanza di respiro;
  - qualsiasi cefalea inusuale, grave, o di lunga durata o peggioramento dell'emicrania;
  - perdita della vista, parziale o completa, o visione doppia;
  - pronuncia indistinta o impossibilità a parlare;
  - cambiamenti improvvisi di udito, olfatto o gusto;
  - vertigini o svenimento;
  - debolezza o intorpidimento in qualsiasi parte del corpo;
  - grave dolore addominale.



## **Generazioni di contraccettivi ormonali – la storia**

I contraccettivi ormonali sono talvolta classificati per 'generazioni', in base a quando sono stati sviluppati ed autorizzati per l'uso.

La prima generazione di pillole contraccettive, sviluppate negli anni '60, conteneva un'elevata quantità di estrogeno (non conteneva il progestinico). Successivamente, è stata introdotta una seconda generazione di contraccettivi ormonali. Questi medicinali combinavano piccole quantitativi di estrogeno con diversi progestinici in differenti concentrazioni, principalmente il levonorgestrel. Dagli anni '90 sono stati sviluppati ulteriori contraccettivi ormonali combinati. Questi contengono progestinici diversi rispetto a quelli contenuti nei contraccettivi di seconda generazione, con un effetto anticoncezionale simile. Questi nuovi medicinali sono talvolta denominati contraccettivi di terza e quarta generazione.

Questa classificazione non è basata su dati scientifici né è standardizzata, e può differire tra le fonti ufficiali e le pubblicazioni.

Ci sono anche i contraccettivi ormonali che contengono soltanto progestinici, e questi medicinali non rientrano nel campo di applicazione della presente rivalutazione.

## **Background della rivalutazione in corso dei COC**

Il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA sta valutando tutti i dati disponibili circa il rischio di TEV e TEA associato all'uso dei COC di cui sopra, ed emetterà una raccomandazione in merito.

Le precedenti rivalutazioni sui contraccettivi ormonali combinati effettuate dall'EMA (vedi sotto per maggiori informazioni) hanno concluso che il loro rischio assoluto di causare TEV è basso. Informazioni sul rischio e sulla sua gestione sono già incluse nel foglio illustrativo. Le precedenti rivalutazioni non hanno valutato il rischio di TEA associato a questi medicinali. Il rischio è molto basso ed attualmente è ritenuto simile per tutti i progestinici.

Il PRAC sta esaminando i dati raccolti dai titolari delle autorizzazione all'immissione in commercio, da studi di utilizzazione dei farmaci, e dalla letteratura pubblicata, così come i casi di tromboembolia riferiti da pazienti ed operatori sanitari. Sono stati appositamente convocati esperti per discutere di questo problema e hanno presentato il loro parere al PRAC. Tutte le informazioni saranno incluse nella rivalutazione in corso.

Le raccomandazioni del PRAC saranno condivise con il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) che adotterà un parere che sarà quindi inviato alla Commissione Europea che emetterà una decisione giuridicamente vincolante.

Per maggiori informazioni circa la rivalutazione in corso sui COC, vai al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/human\\_referral\\_prac\\_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

## **Precedenti revisioni dell'EMA**

### **I contraccettivi ormonali combinati orali: rivalutazione del 2001**

Nel 2001, il comitato scientifico dell'EMA poi denominato Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ha concluso una valutazione sul rischio di TEV associato all'uso dei cosiddetti contraccettivi combinati orali di terza generazione, contenenti i progestinici desogestrel o gestodene.

La rivalutazione ha avuto inizio nel 1995 e si è basata su tre studi epidemiologici indipendenti che indicavano un aumento del rischio di TEV associato all'uso di questi medicinali, rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti il progestinico levonorgestrel.

L'EMA ha rilasciato dichiarazioni pubbliche nel 1995 e, anche tenendo conto dei nuovi dati emergenti, nel 1996 e 1997. A seguito degli studi iniziali, la rivalutazione del 2001 ha valutato ulteriori studi epidemiologici e studi sui meccanismi di coagulazione del sangue, e ha concluso quanto segue sul piccolo aumento del rischio di TEV associato all'uso dei medicinali cosiddetti di terza generazione:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Position\\_statement/2009/12/WC500017650.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017650.pdf)

### **I COC contenenti drospirone: l'ultima rivalutazione del 2012**

Nel 2012, il CHMP Pharmacovigilance Working (PhVWP) - ora sostituito dal PRAC - ha completato una rivalutazione informale di due nuovi studi epidemiologici sul rischio di TEV associato all'uso dei COC orali contenenti drospirenone. Poiché questi medicinali sono divenuti disponibili solo dopo il 2001, non sono stati inclusi nella rivalutazione del 2001.

I risultati di questi studi hanno confermato la conclusione di una rivalutazione di tali medicinali effettuata dal PhVWP nel maggio 2011 e cioè che il rischio di TEV associato all'uso di qualsiasi COC orale (compresi quelli contenenti drospirenone) è basso. Il rischio per i medicinali contenenti drospirenone è più elevato che per quelli contenenti levonorgestrel e sembra simile al rischio di quelle contenenti desogestrel o gestodene (cosiddetti COC di terza generazione).

Per maggiori informazioni circa la conclusione del PhVWP destinate alle competenti autorità nazionali, vai al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf)

## **Diane e i suoi generici**

Il PRAC ha recentemente anche condotto una rivalutazione su Diane (ciproterone acetato 2 mg, etinilestradiolo 35 microgrammi) e i suoi generici - un trattamento per l'acne e per altri disturbi ormonali correlati. Il progestinico contenuto in Diane, ciproterone, sopprime l'ovulazione e quindi ha anche un effetto contraccettivo, anche se non è autorizzato come contraccettivo di per sé.

Nel maggio 2013, il PRAC ha concluso che i benefici di Diane e dei suoi generici superano i rischi, a condizione che siano adottate diverse misure per ridurre al minimo il rischio di tromboembolia. Questi medicinali devono essere utilizzati esclusivamente per il trattamento dell'acne da moderata a grave



correlata alla sensibilità agli androgeni o irsutismo (eccessiva crescita indesiderata di peli nelle donne) nelle donne in età riproduttiva. Inoltre, Diane deve essere utilizzato solo per il trattamento dell'acne quando trattamenti alternativi, come la terapia topica e il trattamento antibiotico orale, hanno fallito.

Poichè Diane e i suoi generici agiscono come contraccettivi ormonali, le donne non devono assumere questi farmaci in combinazione con altri contraccettivi ormonali. L'uso concomitante di Diane e dei suoi generici con un altro contraccettivo ormonale espone le donne a una dose maggiore di estrogeni e ad un aumento del rischio di tromboembolia.

Per maggiori informazioni circa la rivalutazione di Diane e dei suoi generici, vai al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone\\_and\\_ethinylestradiol\\_containing\\_medicinal\\_products/human\\_referral\\_prac\\_000017.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f)