



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 luglio 2014
EMA/440549/2014

Levonorgestrel e ulipristal rimangono contraccettivi di emergenza adatti per tutte le donne, indipendentemente dal peso corporeo

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha concluso la sua revisione dei contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel o ulipristal acetato per valutare se l'aumento di peso corporeo influenzi l'efficacia di questi farmaci nel prevenire gravidanze indesiderate in seguito a rapporto sessuale non protetto o al fallimento contraccettivo. Il Comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) raccomanda che tali contraccettivi di emergenza possano continuare ad essere utilizzati in donne di tutti i pesi in quanto i benefici sono considerati superiori ai rischi.

Nel novembre 2013, a seguito di una procedura nazionale, le informazioni sul prodotto di un contraccettivo d'emergenza contenente levonorgestrel, il Norlevo, sono state aggiornate sulla base dei risultati di due studi clinici i quali affermano che Norlevo è meno efficace nelle donne che pesano 75 kg o più e non è efficace su donne che pesano più di 80 kg. Una revisione a livello UE è poi iniziata al fine di valutare se simili informazioni dovessero essere incluse nelle informazioni del prodotto per altri contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel, e per EllaOne, un contraccettivo di emergenza che contiene ulipristal acetato.

Dopo aver valutato tutte le prove disponibili sull'efficacia dei contraccettivi di emergenza, il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili siano troppo limitati e non abbastanza robusti per concludere con certezza che l'effetto contraccettivo sia ridotto dall'aumento di peso corporeo, come indicato nelle informazioni sul prodotto per il Norlevo. Per i prodotti contenenti levonorgestrel, alcuni studi clinici hanno suggerito un'efficacia ridotta nelle donne con elevato peso corporeo, ma in altri non è stata osservata alcuna tendenza ad avere un effetto ridotto a causa dell'aumento di peso corporeo. Allo stesso modo, per ulipristal acetato, anche se i dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono una possibile tendenza ad una riduzione dell'effetto contraccettivo, tali dati sono troppo limitati e non sufficientemente precisi per trarre conclusioni definitive. Il CHMP ha raccomandato che i risultati di questi studi debbano essere inclusi nelle informazioni sul prodotto dei contraccettivi di emergenza, ma che le dichiarazioni attuali sull'impatto del peso corporeo nelle informazioni sul prodotto per il Norlevo devono essere eliminate.

Il CHMP ha ritenuto che, con effetti indesiderati generalmente lievi, il profilo di sicurezza dei contraccettivi di emergenza è favorevole e si possa continuare ad assumerli indipendentemente dal peso corporeo della donna. Alle donne deve essere ricordato che i contraccettivi di emergenza devono



essere assunti il più presto possibile dopo il rapporto sessuale non protetto. Essi devono essere usati solo come metodo di 'salvataggio' occasionale, in quanto hanno un diverso meccanismo rispetto ai normali metodi contraccettivi.

La raccomandazione del CHMP verrà ora inviata alla Commissione europea per una decisione giuridicamente vincolante che sarà valido in tutta l'UE.

Informazioni per le donne

- I contraccettivi di emergenza sono utilizzati per prevenire le gravidanze indesiderate conseguenti a rapporto sessuale non protetto o al fallimento contraccettivo.
- È stata condotta una revisione a livello UE per valutare se i contraccettivi d'emergenza siano meno efficaci nelle donne in sovrappeso od obese. Essa ha concluso che i limitati dati disponibili non supportano con certezza la conclusione che il loro effetto contraccettivo sia ridotto nelle donne con elevato peso corporeo.
- I contraccettivi di emergenza possono continuare ad essere assunti dopo il rapporto sessuale non protetto o il fallimento contraccettivo, a prescindere dal peso corporeo della donna. Tuttavia, al fine di massimizzare la probabilità che funzionino, è importante che vengano assunti appena possibile dopo il rapporto non protetto.
- Alle donne si ricorda che la contraccezione d'emergenza è un metodo di 'salvataggio' occasionale, che ha un diverso meccanismo rispetto ai normali metodi contraccettivi, come la pillola.
- Le donne che hanno qualsiasi domanda o dubbio devono rivolgersi al proprio medico o farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- I contraccettivi di emergenza possono continuare ad essere utilizzati per prevenire le gravidanze indesiderate in donne con qualsiasi peso o indice di massa corporea (BMI). I dati disponibili sono limitati e non abbastanza robusti per sostenere con certezza la conclusione della diminuzione dell'effetto contraccettivo con un aumento di peso corporeo / BMI.
- Gli operatori sanitari devono continuare a ricordare alle donne che la contraccezione d'emergenza è un metodo di 'salvataggio' occasionale e non deve sostituire un regolare metodo contraccettivo.

Per i contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel, l'Agenzia considera i seguenti dati:

- una meta-analisi di due studi pubblicati^{1,2}, nei quali sono state principalmente incluse donne caucasiche, dove è stata osservata un'efficacia contraccettiva ridotta per un aumento di peso corporeo o BMI (il tasso di gravidanza era 0,96% [CI: 0,44-1,82] in donne con BMI 18,5-25 ; 2,36% [CI: 1,02-4,60] in donne con BMI 25-30, e 5,19% [CI: 2,62-9,09] in donne con BMI ≥ 30).
- una meta-analisi di tre studi^{3, 4,5}, nei quali sono state incluse principalmente le donne africane e asiatiche. I risultati di questi studi sono in conflitto con i risultati di cui sopra e non mostrano alcuna tendenza per un'efficacia ridotta con l'aumento di peso corporeo / BMI (tasso di gravidanza è stato di 0,99% [CI: 0,70-1,35] in donne con BMI 18,5-25; 0,57% [CI: 0,21 -1,24] in donne con BMI 25-30, e 1,17% [CI: 0,24-3,39] in donne con BMI ≥ 30).

Entrambe le meta-analisi non includono l'uso off-label (i.e l'assunzione dopo 72 ore dal rapporto sessuale non protetto).

Per ulipristal acetato, l'Agenzia considera i seguenti dati:

- una meta-analisi di quattro studi clinici che sono stati presentati come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di ellaOne⁶, che suggerisce una possibile tendenza ad

una efficacia contraccettiva ridotta conseguente all'alto peso corporeo o BMI, anche se i limiti di confidenza si sovrappongono (tasso di gravidanza era 1,23% [CI: 0,78-1,84] in donne con BMI 18,5-25; 1,29% [CI: 0,59-2,43] in donne con BMI 25-30, e 2,57% [CI: 1,34-4,45] in donne con BMI \geq 30).

Riferimenti

1. Creinin MD *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089–97.
2. Glasier A *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555–62.
3. von Hertzen H *et al.* Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
4. von Hertzen H *et al.* Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
5. Dada OA *et al.* A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373–378.
6. Studies HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-509 and HRA2914-513. For more information on these studies, see the CHMP assessment report for ellaOne: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf

Maggiori informazioni sui medicinali

I contraccettivi di emergenza sono contraccettivi usati per prevenire gravidanze indesiderate conseguenti al rapporto sessuale non protetto o al fallimento contraccettivo. I contraccettivi di emergenza inclusi in questa revisione sono medicinali contenenti levonorgestrel, come il Norlevo, Levonelle / Postinor e Levodonna, che sono stati autorizzati nell'UE tramite procedure nazionali. La revisione comprende anche un medicinale autorizzato a livello centrale, ellaOne, che contiene ulipristal acetato cui è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio nella UE nel 2009.

I contraccettivi di emergenza funzionano bloccando o ritardando l'ovulazione. Quelli contenenti levonorgestrel possono essere utilizzati fino a 72 ore dopo il rapporto sessuale non protetto o il fallimento contraccettivo, mentre ulipristal acetato può essere utilizzato fino a 120 ore.

I contraccettivi di emergenza contenenti Levonorgestrel sono disponibili come medicinali "over the counter" in molti stati europei. EllaOne può essere ottenuto solo dietro presentazione di ricetta medica.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel e ulipristal acetato è stata avviata a gennaio 2014 su richiesta della Svezia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), il comitato responsabile per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva a tempo debito.