



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 May 2013
EMA/318380/2013

I benefici del Diane 35 e dei suoi generici superano i rischi in alcuni gruppi di pazienti - Le raccomandazioni del PRAC approvate dal CMDh

Il Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) ha approvato con la maggioranza (26:1) le raccomandazioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell’Agenzia Europea dei Medicinali, che hanno concluso che i benefici del Diane 35 (ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 microgrammi) e dei suoi generici superano i rischi, a condizione che siano adottate diverse misure per ridurre al minimo il rischio di tromboembolismo (formazione di coaguli di sangue nelle vene e nelle arterie). Questi medicinali devono essere utilizzati esclusivamente per il trattamento dell’acne da moderata a grave androgeno dipendente e/o irsutismo (eccessiva crescita di peli nelle donne) nelle donne in età riproduttiva. Inoltre, Diane 35 ed i suoi generici devono essere adoperati per il trattamento dell’acne solamente in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, quali terapie topiche e antibiotici.

Essendo Diane 35 ed i suoi generici dei contraccettivi ormonali, le donne non devono assumere questi medicinali insieme ad altri contraccettivi ormonali. L’uso concomitante di Diane 35 e dei suoi generici con altri contraccettivi ormonali espone le donne ad una dose maggiore di estrogeno e aumenta il rischio di tromboembolismo.

Il rischio di tromboembolismo venoso associato a questi medicinali è basso e ben noto. Tuttavia, al fine di minimizzare il rischio, saranno implementate ulteriori misure oltre all’aggiornamento delle schede tecniche. Ciò include materiale educativo per i prescrittori e per i pazienti che sottolinei i rischi di tromboembolismo, per esempio una lista di prescrittori, per garantire che siano discussi con i pazienti i rischi, insieme a segni e sintomi.

Queste raccomandazioni sono state approvate dal CMDh, un organo regolatorio che rappresenta gli Stati membri dell’Unione Europea. Essendo stata adottata la decisione del CMDh per maggioranza, la posizione del CMDh sarà ora inviata alla Commissione europea, per l’adozione di una decisione legalmente vincolante.

La revisione su Diane 35 ed i suoi generici è stata avviata su richiesta dell’Agenzia dei medicinali francese (ANSM), in seguito all’annuncio della sua intenzione di sospendere entro tre mesi in Francia l’autorizzazione all’immissione in commercio di Diane 35 e dei suoi generici. La decisione francese è stata conseguente ad una revisione nazionale effettuata dall’ANSM sul medicinale. Questa revisione ha



evidenziato i gravi eventi tromboembolici e l'esteso uso off-label di questi medicinali come soli contraccettivi.

Nonostante le raccomandazioni del PRAC, l'ANSM ha mantenuto la sospensione in Francia dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questi medicinali. Una volta adottata la decisione della Commissione europea, essa dovrà essere seguita da tutti gli Stati membri dell'Unione europea dove Diane 35 ed i suoi generici sono autorizzati e gli Stati dovranno assicurare che siano implementate tutte le misure concordate di minimizzazione del rischio, incluse le modifiche alle schede tecniche per prescrittori e pazienti.

Informazioni per i pazienti

- Diane 35 ed i suoi generici devono essere utilizzati esclusivamente per il trattamento dell'acne da moderata a grave (dipendente da ormoni chiamati androgeni) e/o irsutismo nelle donne in età fertile. Comunque, quando sono adoperati per il trattamento dell'acne, devono essere utilizzati solamente in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, quali quelle applicate sulla pelle e gli antibiotici.
- Se state adoperando questi medicinali per altre patologie, dovete fissare un appuntamento non urgente con il proprio medico per rivedere la terapia.
- Non sospendete l'assunzione di questi medicinali prima di averne parlato con il proprio medico. Diane 35 ed i suoi generici agiscono anche quali contraccettivi ormonali e sospenderne l'assunzione comporta la necessità di iniziare un altro metodo contraccettivo per prevenire gravidanze non desiderate.
- Si deve sempre leggere il foglio illustrativo e di essere consapevoli del fatto che vi è un basso rischio che si formino coaguli di sangue con questi farmaci. Il rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene associato all'uso di questi medicinali è 1.5-2 volte maggiore di quello correlato ai contraccettivi ormonali combinati (COCs) contenenti levonorgestrel e sembra simile al rischio con i contraccettivi contenenti gestodene, desogestrel o drospirenone.
- È necessario essere consapevoli che ci sono fattori che possono aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni, come l'aumento dell'età, il fumo, l'obesità e l'immobilità prolungata. È necessario segnalare immediatamente al proprio medico qualsiasi sintomo rilevanti, come il dolore e gonfiore alle gambe, o affanno e un forte dolore al petto.
- Se avete qualsiasi dubbio, ne parli con il proprio medico o farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- Diane 35 ed i suoi generici devono essere utilizzati esclusivamente per il trattamento dell'acne da moderata a grave androgeno dipendente (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età riproduttiva.
- Per il trattamento dell'acne, questi medicinali devono essere utilizzati solamente in caso di insuccesso di terapie topiche e antibiotici sistemici.

- Dato che Diane 35 ed i suoi generici agiscono anche da contraccettivi ormonali, non devono essere assunti insieme ad altri contraccettivi ormonali.
- I medici devono rivedere i pazienti in trattamento con Diane 35 ed i suoi generici in accordo a queste raccomandazioni al loro prossimo appuntamento in programma.
- I medici dovrebbero discutere con i loro pazienti circa il rischio di tromboembolia ed i fattori di rischio, quali l'aumento dell'età, il fumo, l'obesità e l'immobilità prolungata.
- Agli operatori sanitari sarà inviata una lettera contenente ulteriori dettagli.

Queste raccomandazioni si basano sulla revisione di tutti i dati disponibili sia sul rischio di tromboembolismo sia sui benefici su Diane 35 ed i suoi generici:

- La revisione ha confermato che il rischio di tromboembolismo associato a Diane 35 ed i suoi generici è basso e ben noto. Studi osservazionali hanno mostrato che il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) associato all'uso di questi medicinali è 1.5-2 volte maggiore di quello correlato ai contraccettivi ormonali combinati contenenti levonorgestrel e sembra simile al rischio con i contraccettivi contenenti gestodene, desogestrel o drospirenone. I dati circa il rischio di tromboembolismo arterioso associato all'uso di Diane 35 ed i suoi generici sono scarsi ed indicano che il rischio è inferiore a quello di TEV.
- Dalla revisione è emerso inoltre che l'eccesso di rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di Diane 35 e dei suoi generici o quando si riavvia o si passa da un contraccettivo ormonale orale a Diane 35 e i suoi generici, dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese.
- In termini di efficacia, i dati disponibili supportano l'uso di Diane 35 e dei suoi generici per il trattamento dell'acne da moderata a grave androgeno dipendente e/o irsutismo, nelle donne in età riproduttiva. L'efficacia nel trattamento dell'acne moderata e grave con o senza seborrea e/o irsutismo è stata dimostrata con più di 30 studi clinici.
- I dati di efficacia sono limitati per il trattamento dell'alopecia androgenetica e dell'acne non androgeno dipendente.

Informazioni aggiuntive sui medicinali

I medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 microgrammi sono stati autorizzati tramite procedure nazionali e sono disponibili su prescrizione medica con vari nomi commerciali in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea ad eccezione di Cipro. Diane 35 è stato autorizzato per la prima volta nel 1985. Questi medicinali agiscono antagonizzando gli effetti di una classe di ormoni detti androgeni. Il ciproterone sopprime anche l'ovulazione e quindi ha anche un effetto contraccettivo.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

La revisione di Diane 35 ed i suoi generici è stata avviata nel Febbraio 2013 su richiesta della Francia, secondo l'articolo 107i della Direttiva 2001/83/CE, anche detta procedura urgente dell'Unione Europea.

La revisione dei dati è stata dapprima effettuata dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), che ha adottato una decisione finale. Il CMDh è l'organo preposto che rappresenta le autorità regolatorie dei medicinali nazionali degli Stati Membri dell'Unione europea. Il suo compito principale è quello di risolvere le divergenze tra gli Stati membri nelle procedure di mutuo di riconoscimento o decentrate, al fine di garantire che i pazienti abbiano lo stesso livello di protezione, indipendentemente da dove si trovino nell'Unione europea.

Essendo stata adottata la decisione del CMDh per maggioranza dei voti e non con il consenso, la posizione del CMDh sarà ora inviata alla Commissione europea, per l'adozione di una decisione legalmente vincolante in tutta l'Unione europea

Ulteriori informazioni sulla raccomandazione PRAC e sui presupposti di questa revisione può essere trovato sul sito web dell'Agenzia.