

Actualități în activitatea de farmacovigilență

NEWS IN PHARMACOVIGILANCE

Anca Buzescu, Simona Negreș, Cornel Chiriță

Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, București

Contraceptivele orale (CO) sunt medicamente utilizate în scopul prevenirii concepției încă din 1960 și, în prezent, reprezintă una dintre cele mai folosite metode de contracepție. Acestea conțin hormoni sexuali sintetici, care acționează similar estrogenului și progesteronului produși în mod normal de organism.

Pentru contracepția orală se pot utiliza:

A. *asocieri estroprogestative*:

- monofazice: conțin un estrogen (etinilestradiol) și un progestativ în doze fixe;
- bi- sau trifazice: au fost dezvoltate în 1980, pentru a reduce doza totală de progestative administrată pe durata unui ciclu, fără a crește riscul de sângerări vaginale intermenstruale. Conțin un estrogen și doze diferite de progestativ.

B. *exclusiv progestative* – utilizate în cazul pacientelor pentru care sunt contraindicate asocierile contraceptive sau în cazul celor care alăptează.

Contraceptivele conținând exclusiv estrogen sunt utilizate ca măsură de urgență, fiind administrate la scurt timp după actul sexual.

Contracepția este realizată prin diferite mecanisme: suprimarea ovulației prin mecanism de feed-back negativ la nivel hipofizar (în special, datorită estrogenului), modificarea endometriului pentru a defavoriza nidarea (atât estrogenul, cât și progesteronul) și îngroșarea mucusului cervical, ceea ce reduce probabilitatea pătrunderii spermatozoidului (în special, progestativul) (1).

În funcție de tipul progestativului utilizat, asocierile estroprogestative au fost clasificate în patru generații:

A. Generația I – conține unul dintre următoarele progestative: noretinodrel, noretindronă,

noretindronă acetat, etinodiol diacetat. CO aparținând acestei generații conțin doze crescute de estrogen (până la 150 micrograme), motiv pentru care utilizarea acestora a fost asociată cu un risc crescut de accidente tromboembolice (2).

B. Generația II – conține progestative precum levonorgestrelul, noretisterona sau norgestrelul. Totodată, în cadrul asocierilor, a fost redusă doza componentei estrogenice până la 20-35 micrograme pentru a reduce riscul complicațiilor tromboembolice (3,4).

C. Generația III – utilizează progestative noi: desogestrel, gestoden, norgestim.

D. Generația IV – conține unul dintre progestativele: drospirenonă, dienogest, acetat de nomegestrol, nestoronă, trimegestonă.

CO din generațiile III și IV prezintă beneficii terapeutice non-contraceptive: pot trata/reduce acneea și hirsutismul, reduc sângerarea menstrual. Alte avantaje constau în faptul că nu influențează greutatea corporală, tensiunea arterială, au impact minim asupra glicemiei, insulinemiei și profilului lipidic (5); utilizarea lor pe termen lung prezintă beneficii precum o rată redusă a cancerului endometrial și de colon (6)).

Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că acestea ar avea o eficacitate terapeutică superioară CO de generația I sau II.

Mai mult, riscul accidentelor tromboembolice asociat utilizării contracepției orale (7,8,9) crește semnificativ pentru pacientele aflate sub tratament cu CO din generațiile III și IV, comparativ cu CO din generația II (10,11,12).

De aceea, în prezent, aceste contraceptive orale (generațiile III, IV) se află sub evaluarea Comitetului de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului al Agenției Europene a Medicamentului.

Notificarea privind necesitatea unei analize beneficiu-risc al acestor medicamente a fost făcută de Franța ca urmare a unei analize a datelor înregistrate de către sistemul național de farmacovigilență francez (SNFF) pe durata a 20 de ani, efectuată în procesul de revizuire al medicamentelor autorizate prin procedură națională înainte de 2005.

Notificarea se referă și la medicamentele care conțin asocierea acetat de ciproteronă/etinilestradiol.

Mai mult, pe 31 ianuarie 2013, Agenția Națională a Siguranței Medicamentului (ANSM) din Franța, a anunțat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele conținând etinilestradiol/acetat de ciproteronă pe o durată de 3 luni.

Acetatul de ciproteronă este un derivat de 17- α -hidroprogesteronă cu acțiune progestativă. Acțiunea sa antigonadotropă este adițională celei etinilestradiolului. Acetatul de ciproteronă are acțiune antiestrogenică și nu are acțiune nocivă asupra cortexului suprarenalelor. Efectul antiandrogenic se datorează inhibării competitive a legării 5- α -dihidrotestosteronului la nivelul receptorilor citosolici ai celulelor țintă, ceea ce determină scăderea producției și secreției de sebum, precum și reducerea creșterii părului.

Diane-35, originalul comercializat de Bayer, și genericele sunt larg utilizate în întreaga Uniune Europeană (cu excepția Ciprului) de peste 30 de ani. Indicațiile terapeutice sunt relativ similare: acnee și afecțiuni androgen-dependente.

Deși indicațiile terapeutice nu includ contracepția orală (în anumite state membre, inclusiv în România, în documentele de autorizare se menționează un efect contraceptiv, dar acest efect NU este listat ca indicație terapeutică), Diane-35 și genericele sunt utilizate

frecvent, în afara indicațiilor terapeutice, ca terapie hormonală de contracepție.

Cu toate acestea, datele oferite de deținătorii autorizației de punere pe piață nu permit evaluarea cu acuratețe a eficacității contraceptive, nepermițând calcularea indicelui Pearl conform cerințelor oficiale.

În urma analizei, SNFF a constatat apariția a 125 de cazuri de tromboembolism, dintre care 4 cazuri fatale (3 embolisme pulmonare și 1 tromboză cerebrală). Mai mult, conform unei analize de literatură, Lidegaard și colab. au demonstrat un risc de evenimente tromboembolice de 4 ori mai mare la femei ce folosesc Diane-35 față de femei ce utilizează contracepție orală propriu-zisă (13).

Ținând cont de larga lui utilizare care presupune expunerea unui număr mare de femei (în Franța, conform datelor producătorilor, 315.000 de femei se află sub terapie cu Diane-35 sau generice) la acest risc cu potențiale consecințe fatale (13), precum și de faptul că o analiză Cochrane a demonstrat că terapia cu asocieri estro-progestative are o eficacitate egală cu Diane-35 în tratamentul acneei, dar risc mai mic de inducere a evenimentelor tromboembolice, situația a fost considerată inacceptabilă de către ANSM.

Recomandările ANSM au fost ca, în această perioadă, specialiștii în domeniul sănătății să nu inițieze un tratament nou sau să continue terapia cu asocierile pe bază de ciproteronă.

Se așteaptă o decizie a Comitetului de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului în ceea ce privește modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru asocierile conținând acetat de ciproteronă, precum și recomandările sale referitoare la contraceptivele orale de generație III și IV după ședința din 13-16 mai 2013.

BIBLIOGRAFIE

1. **Negreș S.** Sistemul endocrin, în *Tratat de Farmacologie*, sub redacția Cristea A.N., ed. I, Ed. Medicală, București, 2006:789-792.
2. **Ory H.W.** Mortality associated with fertility and fertility control. *Fam Plann Perspect*, 1983; 15:57-63.
3. **Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K., Ferguson W.J., Stadel B.V., Lundin F.E.** Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*, 1991; 133:32-7.
4. **Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Svendsen A.L., Agger C.** Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009; 339: b2890.
5. **LeBlanc E.S., Laws A.** Benefits and Risks of Third-Generation Oral Contraceptives. *J Gen Intern Med*. 1999 October; 14(10): 625-632.
6. *****ACOG Noncontraceptive uses of hormonal contraception.** ACOG Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2010; 115:206-18.
7. **Heinemann L.A.J., Dinger J.C.** Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328-36.
8. **Farmer R.D.T., Lawrenson R.A., Thompson C.R., Kennedy J.G., Hambleton I.R.** Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*, 1997; 349:83-8.
9. **Bloemenkamp K.W.M., Rosendaal F.R., Büller H.R., Helmerhorst F.M., Colly L.P.,**

- Vandenbroucke JP.** Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med*, 1999;159:65-70.
10. **Todd J.C., Lawrenson R., Farmer R.D.T., Williams T.J., Leydon G.M.** Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a re-analysis of the MediPlus database. *Hum Reprod*, 1999; 14:1500-5.
11. **Jick H., Kaye J.A., Vasilakis-Scaramozza C., Jick S.S.** Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ*, 2000;321:1190-5.
12. **Lidegaard O.** Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:575-7.
13. ***EMA "Benefit/risk review of cyproterone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.035 mg) combination containing medicinal products" disponibil la <http://www.emea.europa.eu>.