

Ulipristal Acetato

Un nuovo farmaco per la contraccezione d'emergenza: aspetti clinici, medico-legali e percorsi di utilizzo

PREAMBOLO

Grande clamore mediatico ed ampio dibattito ha suscitato nei mesi scorsi l'introduzione in Italia di ulipristal acetato, nuovo farmaco per la contraccezione d'emergenza.

Il documento che segue vuole portare un contributo chiarificatore in questa discussione. Esso è stato elaborato dalle due Società Scientifiche che si interessano di contraccezione nel nostro paese, la Società Italiana di Contraccezione (S.I.C.) e la Società Medica Italiana per la Contraccezione (SMIC), con il supporto della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO). Alla sua stesura hanno, inoltre, collaborato la Prof.ssa Emanuela Turillazzi, Ordinario di Medicina Legale presso l'Università di Foggia, e il Prof. Francesco Scaglione, Associato di Farmacologia Clinica dell'Università di Milano.

Questo contributo fa seguito al Position Paper sulla Contraccezione di Emergenza, già pubblicato congiuntamente da S.I.C. e SMIC nel giugno 2011, e propone elementi di conoscenza, valutazione ed utilizzazione pratica di ulipristal acetato, al fine di consentire a tutti i medici una corretta e consapevole prescrizione della contraccezione di emergenza, nel rispetto dei loro principi etici e deontologici, e nella piena tutela della loro libertà e indipendenza.

Febbraio 2012

EXECUTIVE SUMMARY

Ulipristal acetato 30 mg è un farmaco recentemente autorizzato al commercio in Italia. Il prodotto è un modulatore selettivo del recettore del progesterone, che trova indicazione nella contraccezione d'emergenza.

Ulipristal acetato 30 mg in unica somministrazione ha dimostrato di inibire o spostare l'ovulazione, mantenendo tale attività anche in periodo periovulatorio, laddove altri farmaci già approvati per la stessa indicazione non hanno più possibilità di agire.

In Italia, secondo la delibera AIFA, 8 Novembre 2011, il farmaco è stato classificato nella classe di rimborsabilità C (a carico del cittadino), con fornitura di ricetta non ripetibile e prescrizione del farmaco subordinata " alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta".

L'iter clinico diagnostico è finalizzato all'esclusione delle controindicazioni al farmaco, che sono l'ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti e la gravidanza in atto, instauratasi in un ciclo precedente.

Il medico, si assume la responsabilità della prescrizione, una volta direttamente constatata la negatività del test. La tracciabilità di tale atto è obbligatoria per i medici operanti in strutture pubbliche e per i medici di medicina generale e raccomandata per i medici operanti nel settore privato.

L'atto prescrittivo si conclude con l'indispensabile counselling per informare la donna e ricordarle che i farmaci per la contraccezione d'emergenza non sono adatti ad un uso regolare.

L'Ulipristal acetato come tutti i farmaci di recente introduzione, è inserito nel registro dei farmaci a monitoraggio intensivo; è stato inoltre istituito un Registro delle gravidanze per

raccogliere informazioni riguardo qualsiasi gravidanza non diagnosticata prima dell'assunzione del farmaco o susseguente al fallimento terapeutico.

IL FARMACO

Ulipristal acetato 30 mg (EllaOne®) è un nuovo contraccettivo d'emergenza, approvato dall'EMA il 15 maggio 2009 ed introdotto in Italia con determina AIFA 08 novembre 2011, pubblicata in GU il 17 novembre 2011.

1) Caratteristiche farmacologiche

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo del recettore del progesterone (Selective Progesterone Receptor Modulator o SPRM) derivato dal 19-norprogesterone^{1, 2, 3, 4}.

Ulipristal acetato è stato sviluppato come contraccettivo d'emergenza sulla base di studi preclinici che hanno mostrato un effetto anti-ovulatorio dose-dipendente, già al dosaggio più basso impiegato (0,5 mg/kg), con una potenza otto volte maggiore rispetto ad altri SPRM⁵.

Il meccanismo d'azione primario come contraccettivo d'emergenza consiste nel ritardare o inibire l'ovulazione.

Ulipristal acetato è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con una C max media pari a 176 ± 89 ng/ml in circa 0.5-2.0 ore post dose, ed un AUC_{0-∞} (area sotto la curva) di 556 ± 260 ng.h/ml. L'emivita terminale è stimata pari a 32 ± 6.3 ore. Ulipristal acetato è fortemente legato alle plasma proteine (soprattutto alfa glicoproteina, albumina, HDL e LDL), mentre la quota libera non supera l'1%. Il suo metabolismo è mediato soprattutto dal CYP3A4, ed uno dei suoi metaboliti identificati in vivo, l'11-demetilato

è biologicamente attivo. Il farmaco non inibisce il CYP1A2, CYP2C19 o CYP2E1, e non induce l'attività enzimatica del CYP1A2 e CYP3A4 a dosi più di 10 volte le concentrazioni rilevanti clinicamente^{6,7,8}.

2) Sviluppo clinico

Nelle **fasi di sviluppo clinico iniziali (fase I e II)** sono stati studiati i diversi effetti farmacodinamici di Ulipristal acetato (modifiche dell'assetto ormonale, effetto di blocco dell'ovulazione, alterazioni della durata del ciclo o effetti sull'endometrio) in diverse fasi del ciclo.

Gli studi sono quattro:

- 1) In uno studio condotto su 44 donne in fase medio follicolare (diametro follicolare ultrasonografico di circa 16 mm), che assumevano Ulipristal acetato a dosi pari a 10, 50, 100 mg o placebo, il farmaco ha soppresso la crescita del follicolo dominante, in maniera dose dipendente, durante i primi 4 giorni post trattamento, con una riduzione dei livelli di estradiolo. In conseguenza di ciò biopsie endometriali, effettuate a distanza di 5-7 giorni dall'assunzione, hanno segnalato un ritardo nello sviluppo dell'endometrio. Il ritardo risulta clinicamente irrilevante, infatti è il blocco dell'ovulazione o la disfunzione ovulatoria a rappresentare il meccanismo d'azione primario⁹.
- 2) Un successivo studio ha valutato l'assunzione di Ulipristal acetato in fase peri ovulatoria. In questo studio 35 donne con diametro follicolare >18 mm, sono state ulteriormente suddivise in tre gruppi secondo i diversi livelli di LH presenti al momento dell'assunzione di Ulipristal acetato 30 mg o placebo. Il blocco/ritardo dell'ovulazione si è verificato nel 100% delle donne con follicolo > 18 mm e livelli di LH molto bassi, ed anche nel 79% delle donne con follicolo > 18 mm e livelli di LH già in fase di crescita. Il blocco dell'ovulazione non è avvenuto nel gruppo di donne in cui l'LH era ormai al picco. Dai risultati di questo studio emerge come Ulipristal acetato, mantenendo la capacità di effettuare un blocco sul meccanismo ovulatorio fino alla fase periovulatoria (follicolo > 18 mm e livelli di LH già in aumento), riesce ad agire laddove contraccettivi d'emergenza già in uso da tempo (come il Levonorgestrel) non sarebbero più in grado di funzionare¹⁰.
- 3) 56 donne in fase luteale precoce (due giorni dopo il picco di LH) hanno assunto vari dosaggi di Ulipristal acetato (10, 50, 100 mg) o placebo e sono state sottoposte a biopsie endometriali. Un ritardo endometriale superiore a 2 giorni è stato osservato solo in 11 biopsie su 56 senza differenze significative tra il ritardo nel gruppo placebo e nel gruppo 50-100 mg (odds ratio 2,2; p=0.36). Non vi sono state differenze nei cicli mestruali tra baseline, trattamento e post trattamento, né alterazioni nel corpo luteo. I dosaggi di estradiolo e progesterone eseguiti 4-6 giorni dopo trattamento sono risultati simili nei vari gruppi¹⁰.
- 4) L'ultimo studio ha valutato, su 37 donne, l'assunzione in fase tarda luteale, sempre a diversi dosaggi (1,10,50,100,200 mg). Non si sono riscontrati effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale per dosaggi da 10 fino a 100 mg¹².

Durante la **fase III di sviluppo clinico** è stata invece valutata la sicurezza ed efficacia di Ulipristal acetato come contraccettivo d'emergenza.

Sono stati eseguiti tre studi clinici.

- 1) Il primo studio, di non inferiorità verso Levonorgestrel (0,75 mg x2), è stato condotto su 1549 donne. Ulipristal acetato è risultato almeno efficace quanto Levonorgestrel come contraccettivo d'emergenza (-0.27, 95% IC -1.992,1.420). Si sono avute 7 gravidanze nel gruppo Ulipristal acetato (0.9%, 95% IC 0.2,1.6) e 13 nel gruppo Levonorgestrel (1.7%, 95% IC 0.8,2.6). La percentuale di gravidanze prevenute rispetto alle gravidanze attese è stata rispettivamente dell'85% e del 69%¹³.
- 2) Uno studio in aperto, non controllato, condotto su 1533 donne, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di Ulipristal acetato quando assunto tra 48 e 120 ore da un rapporto non protetto. Si è osservato un tasso di gravidanze pari all'1.9% (95% IC 1.3,2.8) mentre il tasso atteso era pari a 5.7%¹⁴.
- 3) Il terzo studio, randomizzato e in singolo cieco, è stato condotto verso Levonorgestrel (1,5 mg). Nella popolazione che ha assunto il farmaco entro le 72 ore dal rapporto, composta da 1696 donne, si sono verificate 37 gravidanze, di cui 15/844 nel gruppo Ulipristal acetato e 22/852 nel gruppo Levonorgestrel, con tassi di gravidanze rispettivamente pari a 1.8% (95% IC 1.0,3.0) e 2.6% (95% IC 1.7,3.9); odds ratio tra i due gruppi 0.68 (95% IC 0.5,1.31). Nel gruppo di donne che hanno utilizzato la contraccezione d'emergenza tra le 72 e le 120 ore, 97 avevano assunto Ulipristal acetato e 106 Levonorgestrel. Si sono osservate 3 gravidanze, tutte e tre nel gruppo Levonorgestrel, mentre nessuna nel gruppo Ulipristal acetato (p=0.037), odds ratio 0.57(95% IC 0.29,1.09)¹⁵.

Al fine di aumentare il potere statistico ed ottenere una maggiore attendibilità dei risultati sono state effettuate un'analisi combinata e una metanalisi dei due trial di confronto con Levonorgestrel. Nel database combinato si sono raccolte 60 gravidanze, con un tasso complessivo pari a 1.3 % per Ulipristal acetato (20/1546) verso 2.1% per Levonorgestrel (40/1899). Dai risultati della metanalisi emerge come Ulipristal acetato, assunto entro le prime 24 ore da un rapporto non protetto, ridurrebbe di circa due terzi il rischio di gravidanza rispetto al Levonorgestrel (0.91% verso 2.5%; p= 0.035), mentre per assunzione entro le 72 ore e le 120 ore dal rapporto la riduzione sarebbe di circa la metà (rispettivamente a 72 ore: 1,4% verso 2,2; p=0.046; a 120 ore: 1.3% verso 2.2%; p= 0.023)¹⁵.

Durante tutto lo sviluppo clinico la sicurezza di Ulipristal acetato è stata valutata in un'ampia popolazione composta da più di 4.700 donne. Ulipristal acetato risulta ben tollerato, con un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile a quello del Levonorgestrel. Gli effetti indesiderati più frequenti riportati nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto sono mal di testa, nausea e dolore addominale. Nelle donne arruolate più di una volta nel corso dei trial clinici il profilo di tollerabilità non differisce da quello delle donne arruolate solamente una volta^{8,16}.

3) Iter regolatorio ed esperienze di utilizzo in altri paesi

Ulipristal acetato 30 mg è stato approvato dall'EMA (Agenzia Europea dei medicinali) il 15 Maggio 2009, e da FDA (Agenzia regolatoria americana) nell'agosto 2010.

Ulipristal acetato è ad oggi autorizzato in tutti e 27 paesi UE e anche in Norvegia, Islanda, Liechtenstein, Serbia, Croazia, Bosnia, Djibouti, Gabon, Israele, Singapore, Sud Corea e Stati Uniti; il prodotto è di fatto commercializzato in 28 paesi.

Secondo il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto è prevista un'unica somministrazione di una compressa di Ulipristal acetato da 30 mg, da assumere quanto prima e non oltre le 120 ore da un rapporto non protetto o dal fallimento di una protezione. La compressa può essere assunta a stomaco pieno o vuoto; in caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione è necessario assumere una seconda compressa.

Si può assumere che l' Ulipristal acetato in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale, ma prima della somministrazione va esclusa l'esistenza di una gravidanza.

Il farmaco è soggetto a prescrizione medica. A Novembre 2011, secondo i dati forniti dall'azienda produttrice, nel mondo sono state esposte al farmaco circa 161.000 donne.

4) Normativa italiana

Con determina Aifa dell'8 novembre 2011, pubblicata in GU il 17 novembre 2011, l'organismo regolatorio italiano ha classificato il farmaco nella classe di rimborsabilità C (a carico del cittadino), e con fornitura di ricetta non ripetibile.

All'articolo 3 di tale determina si specifica che *"Il farmaco può essere utilizzato come contraccettivo di emergenza, fermo restando l'esclusione di una gravidanza in atto prima della somministrazione; la prescrizione del farmaco è dunque subordinata alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta. Si condiziona l'immissione in commercio all'attivazione e al mantenimento, da parte della ditta, di un registro delle eventuali gravidanze occorse in costanza di assunzione del farmaco"*.

La richiesta di effettuare obbligatoriamente un test di gravidanza prima della prescrizione del prodotto è prevista solo in Italia. Gli altri paesi lasciano interamente al medico la scelta dell'iter diagnostico clinico e/o strumentale più adeguato per escludere una gravidanza in atto.

LA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁷ per contraccezione d'emergenza si intendono "Metodi di supporto per emergenze contraccettive che le donne possono usare entro i primi giorni dopo un rapporto non protetto, per prevenire una gravidanza indesiderata. I contraccettivi di emergenza non sono adatti ad un uso regolare".

In Italia, il tema della contraccezione d'emergenza per via orale è stato recentemente approfondito da un position paper prodotto dalle società scientifiche che si occupano di contraccezione (S.I.C.-SMIC)¹⁸.

I motivi che possono spingere la donna a richiedere la contraccezione d'emergenza sono i seguenti:

- un rapporto senza alcuna protezione contraccettiva (non protetto, non programmato)
- l'uso scorretto o inadeguato di un metodo contraccettivo continuativo
 - o rottura o scivolamento del profilattico
 - o la dimenticanza di 2- 3 o più pillole contraccettive a seconda del dosaggio;
 - o POP (Pillola a base di solo progestinico) assunta tardivamente
 - o spostamento o distacco del cerotto o dell'anello contraccettivo, rottura o spostamento del diaframma
 - o espulsione dello IUD oppure IUD incautamente rimosso

- o un errore nel calcolare il periodo fertile per coloro che utilizzano metodi naturali
- o un coito interrotto non riuscito, con eiaculazione in vagina o sui genitali esterni

- una violenza sessuale in assenza di protezione

Il termine **emergenza** porta con sé due concetti fondamentali:

- È procedura di emergenza, e non può essere in alcun modo considerata come una pratica contraccettiva di routine.
- È una pratica contraccettiva di emergenza, cioè volta ad evitare l'instaurarsi di una gravidanza indesiderata, a valle di un rapporto a rischio, e deve essere quindi somministrata tempestivamente.

In Italia, all'interno della legge sulla istituzione dei consultori familiari (legge 405 del 29 luglio 1975) è sottolineata l'importanza della *"somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile nel rispetto delle convinzioni etiche e dell'integrità fisica degli utenti"*, e nella legge 194/78 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza", è contemplato il diritto della donna a ricevere la prescrizione o somministrazione di un contraccettivo in accordo all'obiettivo primario della legge, che è la tutela sociale della maternità e la prevenzione dell'aborto nell'ambito delle politiche di tutela della salute delle donne.

La contraccezione d'emergenza, potenziale strumento atto a scongiurare il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza, svolge un ruolo importante nel tutelare la salute della donna.

Relativamente alla possibilità che a richiedere la prescrizione della contraccezione d'emergenza sia una minore, il riferimento normativo è rappresentato dall'articolo 2 della legge 194/78 che recita: *"La somministrazione su prescrizione medica, nelle strutture sanitarie e nei consultori, dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte in ordine alla procreazione responsabile è consentita anche ai minori"*.

Relativamente al consenso alla prescrizione della contraccezione d'emergenza nei minori, esso rientra nel più ampio ambito del consenso alla prescrizione di farmaci ai minori e quindi del consenso informato in pediatria, trattato nel Documento "Informazione e consenso all'atto medico" del Comitato Nazionale per la Bioetica¹⁹.

Nel caso in cui la richiesta venga formulata dalla minore assistita e supportata dai propri genitori o in caso di minore emancipata (minore fra 16 e 18 anni autorizzata dal tribunale dei minori a contrarre matrimonio), il medico può prescrivere il farmaco dopo aver acquisito tutti gli elementi storico-circostanziali del caso ed aver fornito tutte le informazioni.

Opinioni non univoche riguardano, invece, il consenso alla prescrizione da parte di minore che non intenda coinvolgere i propri genitori. Chiarito che la 194/78 all'articolo 2 prevede la somministrazione di contraccezione d'emergenza alle minori, è ovvio che spetta al medico valutare le condizioni di salute, il grado di maturità psichica della minore, le motivazioni che la inducono alla scelta indicata e la sua capacità di comprendere appieno le informazioni fornite. In conclusione, nel caso di minore non assistita né accompagnata dai genitori, spetta al medico un'attenta valutazione prima di procedere alla prescrizione del farmaco contraccettivo.

IL PERCORSO PRESCRITTIVO

1) Iter diagnostico

Il medico, attraverso l'anamnesi, raccoglie informazioni sull'età della paziente, sull'eventuale indicazione alla contraccezione d'emergenza e sullo stato di salute generale. Le controindicazioni all'uso del farmaco sono molto limitate e rappresentate dalla ipersensibilità al farmaco o dalla gravidanza in atto.

Per indagare l'eventuale ipersensibilità al farmaco vengono posti quesiti specifici sul pregresso uso della sostanza/eccipienti e sull'eventuale comparsa di ipersensibilità alla stessa o a sostanze simili.

Per indagare l'eventuale stato di gravidanza, vanno raccolte informazioni circa le caratteristiche del ciclo mestruale (ritmo, frequenza, quantità, durata) e la data dell'ultima mestruazione, con le caratteristiche dell'ultimo ciclo.

Entro i limiti del ciclo normale, cioè entro le 3-4 settimane dall'ultima mestruazione, sarebbe utile conoscere l'esistenza o meno di un'attività sessuale durante il ciclo in corso (oltre, ovviamente, a valutazioni sul rapporto per il quale si richiede la prescrizione).

La scarsità dell'ultimo ciclo o una differenza palese rispetto alle altre mestruazioni, oppure, in presenza di anamnesi negativa, un periodo di amenorrea superiore ai 30 giorni, potrebbero far ipotizzare che un concepimento possa essere avvenuto nel ciclo precedente.

Per la prescrizione di Ulipristal acetato, in Italia, è richiesta *"la presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta"*.

L'HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) è l'ormone che viene prodotto dal tessuto embrio-fetale e placentare; la concentrazione sierica di HCG inizia ad aumentare circa 7-10 giorni dopo il picco di LH e 4-7 giorni dall'impianto. I suoi livelli aumentano progressivamente raddoppiando mediamente ogni 1.5-2 giorni; gli aumenti mostrano una certa variabilità individuale con concentrazioni massime da 20.000 a 100.000 UI/l raggiunte tra la 7-10 settimana di gravidanza²⁰.

I test di gravidanza attualmente in uso sono basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti verso la sub unità β del HCG, più specifici rispetto ai precedenti perché non cross-reagiscono sensibilmente con la molecola di LH. Il dosaggio del β -HCG può essere eseguito su un campione ematico estemporaneo o su un campione di urine estemporaneo.

Il cut-off per la risposta varia a seconda del tipo di test utilizzato. Il test urinario è il test di prima scelta per diagnosticare una gravidanza in fase iniziale. L'uso del test ematico è normalmente riservato ad un dubbio relativo alla risposta del test urinario o al successivo monitoraggio della gravidanza, soprattutto quando si vuole avere un'idea della sua evolutività. Oggi anche alcuni test urinari sono in grado di fornire indicazioni quantitative e addirittura di datare la gravidanza.

2) Ambiti prescrittivi

La prescrizione della contraccezione d'emergenza avviene in diversi ambiti.

Non è raro che la richiesta venga fatta, anche durante la notte, al pronto soccorso o ai servizi di continuità assistenziale (ex guardia medica). Tuttavia spesso le richieste non vengono considerate come vere e proprie urgenze e vengono quindi rimandate ai consultori pubblici

o privati o agli ambulatori degli specialisti o dei medici di medicina generale; ciò contrasta con il concetto stesso di contraccezione d'emergenza, che deve essere somministrata tempestivamente.

Relativamente alla prescrizione di Ulipristal acetato si possono identificare diversi percorsi prescrittivi:

L'iter in ospedale

L'accesso è possibile 24 ore su 24, sette giorni la settimana.

La prescrizione può essere eseguita sia in un Pronto Soccorso generale che, ove presente, in un Pronto Soccorso ginecologico-ostetrico.

L'accesso al Pronto Soccorso, che può avvenire secondo tempi variabili in considerazione del *triage* applicato, viene riportato nel registro cartaceo o elettronico.

Nel Pronto Soccorso ginecologico-ostetrico è solitamente disponibile lo stick per il dosaggio del β -HCG urinario, che sarebbe auspicabile fosse presente anche nei Pronto Soccorsi non specialistici.

La prestazione deve essere registrata nella documentazione rilasciata dalla struttura (referto di Pronto Soccorso, ad esempio) e deve rimanere traccia del test di gravidanza e del suo risultato.

L'iter nel consultorio o nell'ambulatorio ginecologico pubblico

L'accesso è possibile nelle ore di apertura; vengono solitamente esclusi i week end ed i giorni festivi.

L'attività consultoriale ed ambulatoriale permette solitamente alle pazienti di poter accedere con facilità, anche in assenza di una prenotazione.

In alcune strutture, maggiormente in ambito consultoriale, c'è la disponibilità del test estemporaneo su urine.

L'accesso sarà registrato nella cartella o nei registri della struttura, in cui rimarrà traccia anche del test di gravidanza e del suo risultato.

L'iter nell'ambulatorio privato

L'accesso avviene solitamente con prenotazione.

Per la donna che afferra all'ambulatorio privato, poter completare l'iter diagnostico-prescrittivo in un'unica seduta rappresenta, sicuramente, una risposta alle caratteristiche di emergenza della richiesta.

Non esiste nessuna norma che obblighi il libero professionista (studi medici privati) a conservare un archivio cartaceo e/o informatico relativo ai propri pazienti. Esiste, genericamente, un richiamo alla documentazione medica nel codice di deontologia medica (art.25) che invita il medico, *"nell'interesse esclusivo della persona assistita, a mettere la documentazione clinica in suo possesso a disposizione della stessa o dei suoi legali rappresentanti o di medici e istituzioni da essa indicati per iscritto"*.

E' comunque opportuno, anche per il medico che operi in regime libero - professionale, compilare e conservare una qualche forma di documentazione (scheda) in quanto indispensabile strumento di lavoro ed anche testimonianza preziosa di scelte diagnostico - terapeutiche.

Non si rileva la necessità di specificare la negatività del test sulla prescrizione, perché è il medico che si assume la responsabilità della congruità della prescrizione farmacologica.

L'ambulatorio di medicina generale

La paziente può accedere negli orari di apertura. Generalmente non c'è disponibilità di esecuzione del test urinario, ma sarebbe auspicabile che anche i medici di medicina generale abbiano la disponibilità di esecuzione del test.

In questo caso non vi è dubbio che debba rimanere traccia dell'incontro con la paziente, del risultato del test e della prescrizione, nella scheda sanitaria individuale.

Il D.P.R. 28 luglio 2000, n. 270 (art. 31) prevede, a carico del medico di medicina generale convenzionato con il Servizio sanitario nazionale, un vero e proprio obbligo giuridico di tenere, compilare e custodire la scheda sanitaria individuale, per ciascuno dei suoi assistiti. Sempre in base alla stessa norma, il generalista deve inserire nella scheda tutti i dati relativi allo stato di salute dell'assistito, provvedendo all'aggiornamento della stessa in caso di variazioni. Per quel che concerne il contenuto della scheda il medico deve riportare per lo più i dati di una cartella clinica, in relazione all'attività svolta e, dunque, i dati essenziali relativi al paziente, l'anamnesi e gli episodi più importanti relativi alla salute e alle malattie.

Nel caso quindi in cui la prescrizione dell'Ulipristal acetato avvenga ad opera di un medico di medicina generale, deve risultare nella scheda sanitaria individuale (eventualmente sotto forma di scheda elettronica) sia la prescrizione stessa sia la negatività del test.

Servizio di continuità assistenziale (ex guardia medica)

La paziente può accedere negli orari previsti dal servizio. Generalmente non c'è disponibilità di esecuzione del test urinario. Sarebbe auspicabile che presso le postazioni ci sia la disponibilità di esecuzione del test. Deve rimanere traccia, ad esempio nel registro delle attività, del test di gravidanza e del suo risultato.

3) La consegna della prescrizione ed il *Counseling*

La prescrizione di Ulipristal acetato va quindi effettuata su ricetta nominale non ripetibile.

La consegna della prescrizione di un farmaco d'emergenza avviene, per definizione, in condizioni d'emergenza e quindi non ideali per effettuare un *counseling*. D'altro canto però la situazione di necessità della donna rappresenta un momento di particolare consapevolezza e presa di coscienza del problema.

Una volta tranquillizzata la donna circa la prescrizione e dopo aver fornito tutte le informazioni pratiche sull'assunzione, sul livello e le percentuali di efficacia e sugli eventuali effetti avversi, il medico deve quindi cogliere l'occasione per indurre nella donna una riflessione sull'importanza di utilizzare un metodo contraccettivo sicuro in maniera stabile, e per indirizzarla verso la scelta del metodo contraccettivo più adatto a lei. E' importante che prima di congedarla il medico abbia ribadito alla donna il concetto che la contraccezione d'emergenza non può in alcun modo sostituire le metodiche contraccettive "primarie", avendo un'indicazione specifica all'emergenza.

4) Aspetti di interesse medico-legale

Dalla determina Aifa dell'Ulipristal acetato (8 novembre 2011) emergono per il medico alcuni spunti di riflessione.

- Il medico, si assume la responsabilità della prescrizione, una volta direttamente constatata la negatività del test.

- Relativamente all'eventuale necessità di mantenere traccia del risultato negativo del test, risultando non necessario e non praticabile la conservazione degli stick e/o dei campioni di urina, è obbligatorio, per i medici operanti in strutture pubbliche e per i medici di medicina generale, mantenere traccia scritta dei risultati del test. Per i medici operanti in regime di libera professione pur in assenza di una norma che obblighi alla conservazione della documentazione clinica, ciò è fortemente raccomandato. Non si ritiene necessaria la segnalazione, da parte del medico, della negatività del test di gravidanza nella prescrizione di Ulipristal acetato. Qualora la paziente si presenti con un test già eseguito, rientra nella discrezionalità del medico accettare la responsabilità di un'autodichiarazione da parte della donna, ma è in ogni caso consigliabile che tale "documento" venga conservato dal medico.

Nell'atto stesso di recarsi dal medico e richiedere la prescrizione di un contraccettivo di emergenza è evidente che vi è, da parte della donna, un implicito consenso alla prescrizione. Di conseguenza, anche l'effettuazione del test urinario, che non è un atto medico, non crea problematiche di consenso. Si rimanda al capitolo sulla consegna della prescrizione per l'importanza, da parte del medico, dell'informazione (modalità di assunzione, livello e percentuali di efficacia ed eventuali effetti avversi) e al capitolo generale sulla contraccezione d'emergenza per il consenso nei minori.

5) Farmacovigilanza

Monitoraggio intensivo

La normativa italiana di farmacovigilanza identifica come farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo:

- tutti i farmaci di nuova registrazione;
- i farmaci di uso consolidato per i quali siano state autorizzate nuove indicazioni d'uso o una modifica sostanziale delle condizioni d'impiego (come cambio di dosaggio o di forma farmaceutica);
- nuove associazioni di principi attivi già in uso da tempo;
- i vaccini;
- i farmaci orfani.

L'Ulipristal acetato in quanto farmaco di nuova registrazione è, al momento, inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo.

Per i farmaci presenti nell'elenco del monitoraggio intensivo si richiede di segnalare tutte le sospette reazioni avverse, ovvero le sospette reazioni avverse gravi e/o inattese, ma anche le sospette reazioni avverse non gravi e/o già note.

Lo scopo di questo monitoraggio è raccogliere in maniera esaustiva tutte le informazioni relative alla sicurezza, da sottoporre ad approfondita analisi periodica.

La segnalazione va effettuata utilizzando la scheda di segnalazione per gli operatori sanitari da inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o all'AIFA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf

Registro delle gravidanze

Nel corso degli studi clinici, l'uso di Ulipristal acetato si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di gravidanza indesiderata in un'alta percentuale di casi. Il rischio di gravidanza però non viene completamente azzerato dalla

contraccezione d'emergenza e quindi possono verificarsi casi di gravidanza.

I dati pre-clinici su Ulipristal acetato non hanno riscontrato nessun potenziale teratogenico, e i dati raccolti nel corso dello sviluppo clinico su più di 4.000 donne arruolate non hanno fornito segnalazioni riguardo la sicurezza per il feto/neonato dopo esposizione al farmaco. Nel database completo degli studi clinici sono state riportate 92 gravidanze insorte, 14 aborti spontanei, 61 IVG e 7 gravidanze a termine²¹; il tasso di abortività spontanea è in linea con quanto riscontrabile nella popolazione generale non esposta al farmaco^{22, 23}.

I dati raccolti fino ad oggi non sono però sufficienti per fornire raccomandazioni agli operatori sanitari ed alle donne in merito all'esposizione in gravidanza; attualmente quindi il farmaco risulta controindicato in gravidanza. In ogni caso, a tutt'oggi, da parte dell'autorità regolatoria non è emersa

nessuna segnalazione sulla sicurezza di Ulipristal acetato in gravidanza.

In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), HRA Pharma, azienda produttrice dell'Ulipristal Acetato, ha deciso di istituire a livello europeo un registro web-based per raccogliere informazioni circa qualsiasi gravidanza non diagnosticata prima dell'assunzione del farmaco o susseguente al fallimento terapeutico.

Il monitoraggio continuo dei dati ottenuto dal registro delle gravidanze, un programma prospettico, volontario, disegnato ad hoc, permetterà un costante aggiornamento del profilo di sicurezza dell'Ulipristal acetato.

Ogni medico può inserire all'indirizzo www.hra-pregnancy-registry.com/it le informazioni relative al caso di gravidanza da lui segnalato, al relativo follow-up ed all'esito.

Tutti i casi raccolti sono analizzati ed inviati all'autorità europea di farmacovigilanza dell'EMA per la valutazione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev.* 2004, Feb;25(1):45-71
2. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005 May-Jun;11(3):293-307
3. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antigluccorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Feb 25;188(1-2):111-23
4. Attardi B, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogesterone/antigluccorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Mar;88(3):277-88
5. Reel JR, Hild-Petito S, Blye RP. Antioviulatory and postcoital antifertility activity of the antiprogestin CDB-2914 when administered as single, multiple, or continuous doses to rats. *Contraception.* 1998 Aug;58(2):129-36
6. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):1013-7.
7. Orihuela PA. Ulipristal: a progesterone receptor antagonist as an emergency contraceptive. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010 5(1):13-7
8. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Ellaone. EMEA/H/C/1027. April 2009 accessibile su <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ellaone/H-1027-en1.pdf>
9. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod.* 2000 May;15(5):1092-9
10. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod.* 2010 Sep;25(9):2256-63
11. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, Nieman LK. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):2035-41.
12. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, Sutherland D, Zhai S, Figg WD, Blye R, Nieman LK. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod* 2003 Sep;18(9):1820-7
13. Crenin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Freziers R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J. Progesterone receptor modulator for emergency contraception a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 Nov;108(5):1089-97,
14. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception *Obstet Gynecol.* 2010 Feb;115:257-63
15. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus Levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis *Lancet* 2010 Feb 13;375(9714):555-62
16. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
17. Emergency contraception WHO Fact sheet N°244 Revised October 2005
18. <http://www.sicontraccezione.it/publicazioni/pdf/SICSMICimpaginazione.pdf>
19. http://www.governo.it/bioetica/pareri_abstract/abstract_inform_consenso2.pdf
20. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):769-84
21. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM215510.pdf>
22. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Fertil Steril. Estimates of human fertility and pregnancy loss 1996 Mar;65(3):503-9.
23. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988 Jul 28;319(4):189-94.