

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Febbraio 2017

Contraccettivi ormonali combinati: per essere consapevoli della differenza di rischio di tromboembolia tra i medicinali, dell'importanza dei fattori di rischio individuali e per vigilare sull'insorgenza dei segni e dei sintomi di reazione avversa

Gentile Operatore Sanitario,

la presente nota desidera informarLa sui risultati di una rivalutazione effettuata a livello europeo e sulle ultime evidenze relative al rischio di tromboembolia associato all'uso di alcuni contraccettivi ormonali combinati¹(COC). Questa comunicazione è destinata a tutti i medici che prescrivono contraccettivi ed a tutti gli operatori sanitari in quanto potrebbero trovarsi in presenza di una paziente con possibile tromboembolia dovuta all'utilizzo di COC; la comunicazione è stata concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e con l'AIFA.

Riassunto

- **Questa rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) associato ai COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).**
- **Esiste un buon livello di evidenza di differenze tra i diversi COC nel rischio di tromboembolia venosa (TEV) associato, e che dipende sostanzialmente dal tipo di progestinico contenuto. I dati attualmente disponibili indicano che, tra i contraccettivi ormonali combinati, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno il più basso rischio di TEV (vedere la tabella 1 di seguito riportata).**
- **Quando si prescrivono i COC, si devono valutare con attenzione i fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, insieme al diverso rischio di TEV associato al singolo medicinale.**
- **Se una donna sta utilizzando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario usarlo sospendere o modificare la terapia.**
- **Non vi è alcuna evidenza di differenze nel rischio di tromboembolia arteriosa (TEA) tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).**
- **I benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. È però importante considerare con attenzione i fattori di rischio individuali e rivalutarli con regolarità, come pure di sensibilizzare la paziente sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti dettagliatamente al momento della prescrizione di un COC.**

¹ I contraccettivi ormonali combinati contenenti etinilestradiolo o estradiolo associato con clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina o norgestimato.

- Considerare sempre la possibilità di una tromboembolia associata all'utilizzo di COC quando l'utilizzatrice presenta sintomi riconducibili a TEV e TEA.

- *Sono stati redatti altri documenti di orientamento e di supporto per la prescrizione, tra cui: una lista di controllo (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC appropriato. E' stata inoltre redatta una scheda che riporta i segni ed i sintomi più importanti di TEV e TEA affinché le donne ne siano a conoscenza.*

Ulteriori informazioni sulla problematica della sicurezza e sulle relative raccomandazioni

Sono stati pubblicati numerosi studi che hanno valutato il rischio di TEV tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati si può concludere che il rischio di TEV è differente tra i diversi medicinali, e presenta un rischio più basso per quelli contenenti i progestinici levonogestrel, noretisterone e norgestimato. Va comunque sottolineato che per alcuni medicinali al momento non ci sono dati sufficienti per valutare come il rischio associato si rapporti con i medicinali a più basso rischio.

Nella tabella 1 sono riportate le stime del rischio di TEV associato ad un certo numero di combinazioni di etinilestradiolo / progestinico e paragonate al rischio associato con le pillole contenenti levonorgestrel.

Il rischio di TEV associato all'utilizzo di COC è più basso di quello associato alla gravidanza e al puerperio.

Tabella 1: Rischio di TEV associato all'uso dei contraccettivi ormonali combinati

Progestinici nei COC (combinati con etinilestradiolo, se non diversamente specificato)	Rischio relativo verso Levonorgestrel	Incidenza stimata (per 10.000 donne/anno di utilizzo)
Non in gravidanza, non utilizzatrici	-	2
Levonorgestrel	Riferimento	5-7
Norgestimato / Noretisterone	1,0	5-7
Gestodene / Desogestrel / Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel / Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone / Dienogest / Nomegestrolo acetato (E2)	DC ²	DC ²

E2 – estradiolo; DC – da confermare²

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sul medicinale e dell'orientamento clinico al momento di discutere il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne ricominci l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio intrinseci. I fattori di rischio di TEV cambiano nel tempo ed il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente. Per permettere una diagnosi precoce di TEV nelle donne che dovessero presentarne i relativi segni e sintomi, dovrebbe essere sempre chiesto se stanno assumendo altri medicinali "o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato". Si ricorda che una percentuale significativa di eventi tromboembolici non è preceduta da segni o sintomi evidenti.

² Sono attualmente in corso o sono stati pianificati ulteriori studi per raccogliere dati sufficienti per stimare il rischio per questi medicinali

È noto che anche il rischio di TEA (infarto miocardico, accidente cerebrovascolare) è maggiore con l'uso di COC, tuttavia non sono al momento disponibili dati sufficienti per dimostrare se questo rischio vari tra i diversi medicinali.

La decisione su quale medicinale utilizzare deve essere presa solo dopo un confronto con la donna durante il quale deve essere valutato: il livello di rischio di TEV associato ai diversi medicinali, se i fattori di rischio individuali possono influenzare il rischio di TEV e TEA e le sue preferenze in merito al tipo di contraccezione.

E' stata redatta una lista di controllo (checklist) di prescrizione per facilitare tale confronto. Ulteriori informazioni per le donne sono state redatte e sono fornite al seguente sito web:

www.agenziafarmaco.it

Le informazioni sui medicinali saranno aggiornate per allinearle alle attuali conoscenze e per rendere le informazioni il più chiare possibili. Contemporaneamente saranno aggiornati i tassi d'incidenza basali di TEV per riflettere le attuali evidenze. L'aumento di questi tassi è probabilmente riconducibile a miglioramenti nella diagnosi e nella segnalazione di TEV ed a un aumento dei tassi di obesità nella popolazione che utilizza i COC.

Punto di contatto aziendale

I dettagli sui contatti per la richiesta di ulteriori informazioni sono riportati negli stampati dei medicinali (RCP e Foglio Illustrativo).

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio / rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

LISTA DI CONTROLLO PER I PRESCRITTORI - CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

La preghiamo di utilizzare questa lista di controllo insieme al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- 1) La tromboembolia (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco ed ictus) rappresenta un rischio importante associato all'uso dei COC.
- 2) Il rischio di tromboembolia con un COC è più elevato:
 - durante il primo anno d'impiego;
 - quando se ne riprenda l'uso dopo una pausa di 4 o più settimane nell'assunzione.
- 3) Evidenze attuali indicano che i COC contenenti etinilestradiolo in combinazione con levonorgestrel, norgestimato o noretisterone siano associati ad un rischio più basso di causare tromboembolia venosa (TEV).
- 4) Il rischio per la singola utilizzatrice è legato anche al rischio basale di sviluppare una tromboembolia della utilizzatrice. La decisione di utilizzare un COC deve quindi prendere in considerazione le controindicazioni ed i fattori di rischio individuali, a questo proposito si vedano le caselle sotto riportate ed il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- 5) La decisione di utilizzare uno specifico COC deve essere presa solo dopo un colloquio con la donna in modo da assicurarsi che comprenda:
 - a) il rischio di tromboembolia associato al suo COC;
 - b) l'effetto di qualsiasi fattore di rischio intrinseco sul suo rischio di trombosi;
 - c) che deve prestare particolare attenzione a segni e sintomi di una trombosi.

Non usi un COC se barra una qualsiasi casella di questa sezione. Nel caso in cui la donna abbia:	
<input type="checkbox"/>	Riscontro anamnestico od in corso di un evento tromboembolico come ad esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco, ictus, attacco ischemico transitorio, angina pectoris.
<input type="checkbox"/>	Disturbo della coagulazione del sangue.
<input type="checkbox"/>	Storia di emicrania con aura.
<input type="checkbox"/>	Diabete mellito con complicanze vascolari.
<input type="checkbox"/>	Pressione arteriosa molto elevata, cioè una sistolica ≥ 160 od una diastolica ≥ 100 mmHg.
<input type="checkbox"/>	Lipidemia molto elevata.
<input type="checkbox"/>	Previsione di un intervento chirurgico importante o di un periodo di immobilizzazione prolungato. In generale, in caso di interventi chirurgici o immobilizzazione, se si è già in trattamento con COC, interrompere l'uso e consigliare un metodo contraccettivo non ormonale per almeno 4 settimane prima e 2 settimane dopo la ripresa completa della deambulazione
Discuta con la donna l'opportunità di utilizzare un COC nel caso in cui venga barrata una qualsiasi casella di questa sezione:	
<input type="checkbox"/>	Se il suo indice di massa corporea (BMI) superi i 30 kg/m ² .
<input type="checkbox"/>	Se ha un'età superiore ai 35 anni.
<input type="checkbox"/>	Se è una fumatrice. Qualora lo sia e sia anche oltre i 35 anni d'età, dovrà essere <u>vivamente invitata a smettere di fumare o ad usare un metodo contraccettivo non-ormonale.</u>
<input type="checkbox"/>	Se ha una pressione arteriosa elevata, ad esempio una sistolica di 140-159 od una diastolica di 90-99 mmHg.

<input type="checkbox"/>	Se ha un parente stretto che abbia presentato un episodio tromboembolico (vedere la lista sopra riportata) in giovane età (cioè al di sotto dei 50 anni).
<input type="checkbox"/>	Se ha personalmente, o tra i familiari stretti, una lipidemia molto elevata.
<input type="checkbox"/>	Se soffre di emicrania.
<input type="checkbox"/>	Se ha una patologia cardiovascolare quale fibrillazione atriale, aritmia, malattia coronarica, malattia valvolare cardiaca.
<input type="checkbox"/>	Se è affetta da diabete mellito.
<input type="checkbox"/>	Se ha partorito nelle ultime settimane.
<input type="checkbox"/>	Se ha intenzione di intraprendere un viaggio aereo a lungo raggio (oltre le 4 ore) o viaggia per oltre 4 ore al giorno.
<input type="checkbox"/>	Se ha una qualsiasi altra condizione medica che possa aumentare il rischio di trombosi (come cancro, lupus eritematoso sistemico, anemia falciforme, morbo di Crohn, colite ulcerosa, sindrome emolitico-uremica).
<input type="checkbox"/>	Se sta assumendo qualsiasi altro farmaco che possa incrementare il rischio di trombosi (come corticosteroidi, neurolettici, antipsicotici, antidepressivi, chemioterapici ed altri).
<p>La presenza di più di uno di questi fattori di rischio può significare che un COC non deve essere usato. Si ricordi che i fattori di rischio individuali possono variare nel tempo. E' quindi importante utilizzare questa lista di controllo ad ogni consulto.</p>	

<p>La preghiamo di assicurarsi che la Sua paziente sia pienamente consapevole che deve riferire agli operatori sanitari che sta assumendo un contraccettivo ormonale combinato qualora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessiti di un intervento chirurgico; • Sia necessario che si sottoponga ad un periodo di immobilizzazione prolungato (come nel caso di incidente o malattia, oppure per un'ingessatura ad un arto inferiore). <p>○ <u>In questi casi sarebbe meglio considerare l'opportunità dell'utilizzo di un contraccettivo non-ormonale.</u></p>
<p>La preghiamo anche di far presente alla Sua paziente che il rischio di trombosi aumenta se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viaggia per un periodo prolungato (>4 ore); • Sviluppa una qualsiasi delle controindicazioni o dei fattori di rischio per i contraccettivi combinati; • Ha partorito nelle ultime settimane. <p>- <u>In tali situazioni la Sua paziente deve prestare particolare attenzione nel cogliere qualsiasi segno e sintomo di tromboembolia.</u></p>
<p>La preghiamo di raccomandare alla Sua paziente di riferirLe se una qualsiasi delle situazioni qui sopra espone si modifichi.</p> <p>La preghiamo d'incoraggiare vivamente le utilizzatrici a leggere il Foglio Illustrativo che accompagna ogni confezione di COC, compresi i sintomi di trombosi sui quali devono attentamente vigilare.</p>

La preghiamo di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da COC gli uffici di Farmacovigilanza territorialmente competenti o all'AIFA secondo quanto prescritto dalla normativa vigente.

INFORMAZIONI IMPORTANTI SU CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC) E SUL RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO

Tutti i contraccettivi combinati come Sidreta / Sidretella e Estmar aumentano il rischio di tromboembolismo venoso. Il rischio complessivo relativo alla formazione di un trombo in seguito all'assunzione di Sidreta / Sidretella e Estmar è piccolo, ma la formazione di trombi può rappresentare una condizione grave ed in rarissimi casi persino fatale.

E' molto importante che Lei riconosca quando può essere in una situazione di maggior rischio per la formazione di un trombo, quali siano i segni ed i sintomi sui quali stare in guardia e quali azioni sia necessario intraprendere.

In quali situazioni è più alto il rischio di formazione di un trombo?

- durante il primo anno d'uso di Sidreta / Sidretella e Estmar (compreso anche quando si riprende l'uso dopo un intervallo di 4 o più settimane)
- se Lei è in sovrappeso
- se ha più di 35 anni d'età
- se ha un membro della famiglia che abbia avuto un caso di trombosi in età relativamente giovane (cioè al di sotto dei 50 anni)
- se ha partorito nelle ultime settimane

Se fuma ed ha più di 35 anni, è vivamente invitata a smettere di fumare o ad usare un metodo contraccettivo non-ormonale.

Si rivolga immediatamente ad un medico se manifesta uno dei seguenti segni e sintomi:

- ❖ Un dolore intenso od un gonfiore ad una delle gambe che può essere accompagnato da flaccidità, calore o cambiamenti del colore della pelle come la comparsa di pallore, di rossore o di colore bluastro. Potrebbe avere una **trombosi venosa profonda**.
- ❖ L'improvvisa ed inspiegabile mancanza di respiro o insorgenza di respirazione rapida; un dolore intenso al petto che può aumentare con la respirazione profonda; una tosse improvvisa senza una causa evidente (che può produrre sangue). Potrebbe essere una complicazione grave della trombosi venosa profonda chiamata **embolia polmonare**. Questo si verifica se il trombo migra dalla gamba al polmone.
- ❖ Un dolore al petto, spesso acuto, ma che talvolta si manifesta come un malessere, un senso di pressione, di peso, un fastidio della parte alta del corpo che si irradia al dorso, alla mandibola, alla gola, al braccio con una sensazione di pienezza associata a indigestione o a soffocamento, sudorazioni, nausea, vomito o capogiri. Si potrebbe trattare di un **attacco di cuore**.
- ❖ Un intorpidimento od un senso di debolezza del viso, del braccio o della gamba, specialmente ad un lato del corpo; una difficoltà nel parlare o nel capire; un'improvvisa confusione mentale, una perdita improvvisa della vista o una visione offuscata; una cefalea/emicrania intensa e peggiore del solito. Si potrebbe trattare di un **ictus**.

Faccia attenzione ai segni e ai sintomi dati dalla formazione di un trombo, specialmente se:

- ha appena avuto un intervento chirurgico
- è stata immobilizzata per tanto tempo (come ad esempio per un incidente o una malattia, oppure perché ha avuto una gamba ingessata)
- ha fatto un lungo viaggio (per più di 4 ore)

Si ricordi di comunicare al Suo medico, all'infermiere o al chirurgo che sta assumendo Sidreta / Sidretella e Estmar:

- Ha avuto o deve sottoporsi ad un intervento chirurgico
- Si trova in una qualsiasi situazione in cui un operatore sanitario Le chiede quali farmaci sta assumendo

Per ulteriori informazioni è pregata di leggere attentamente il Foglietto Illustrativo che accompagna il farmaco e di riferire subito la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato associato all'uso del contraccettivo ormonale combinato al suo medico o al farmacista