

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA
DEL FARMACO (AIFA)

22/03/2024

Contraccettivi ormonali combinati (COC) – clormadinone acetato/etinilestradiolo: rischio leggermente aumentato di tromboembolia venosa nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati a base di clormadinone acetato ed etinilestradiolo

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti clomadinone acetato/etinilestradiolo, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- Lo studio retrospettivo di coorte RIVET-RCS ha concluso che le donne che assumono contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti clormadinone/etinilestradiolo possono avere un rischio di tromboembolia venosa (TEV) aumentato di 1.25 volte rispetto a quelle che assumono COC contenenti levonorgestrel. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono clormadinone acetato con etinilestradiolo è stimato in 6-9 casi di TEV ogni 10.000 donne.
- Ciò si confronta con un'incidenza annuale di 5-7 casi di TEV su 10.000 donne che usano contraccettivi ormonali combinati a basso rischio contenenti levonorgestrel, noretisterone o norgestimato, e con 2 casi di TEV su 10.000 donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato.
- Nella maggior parte delle donne, i benefici derivanti dall'uso di un contraccettivo ormonale combinato superano il rischio di gravi effetti collaterali. Tuttavia, la decisione di prescrivere un contraccettivo ormonale combinato deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli per la TEV, e basarsi sul confronto con il rischio di TEV di altri contraccettivi ormonali combinati. Ci sono delle evidenze che il rischio è massimo durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato o alla ripresa del trattamento con contraccettivi ormonali combinati dopo una pausa di 4 o più settimane.
- I prescrittori devono sensibilizzare le pazienti circa i segni e i sintomi della TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere illustrati alle donne quando viene prescritto un contraccettivo ormonale combinato, e devono rivalutare regolarmente i fattori di rischio individuali. Si ricorda ai prescrittori che una percentuale significativa di tromboembolie non è preceduta da alcun segno o sintomo evidente.

Dati disponibili sulla sicurezza

I Contraccettivi ormonali combinati (COC) a base di clormadinone acetato/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale

L'analisi aggregata RIVET-RCS si basa su quattro studi di coorte prospettici e non interventistici comprendenti 257.481 utilizzatrici di COC contenenti clormadinone acetato (CMA) o levonorgestrel (LNG), comprese 12.710 donne esposte a CMA 2 mg/EE 30 µg e 18.669 donne esposte a LNG 0,15 mg. /EE 30 µg, che sono state seguite rispettivamente per un totale di 25.457 donne-anno e 33.710 donne-anno.

Poiché tutti gli studi inclusi non hanno interferito con le abitudini prescrittive degli operatori sanitari curanti e hanno rispecchiato l'uso routinario di contraccettivi in oltre 200.000 donne in età riproduttiva in un'ampia gamma geografica che copre 12 paesi europei e Stati Uniti/Canada, la generalizzabilità di questi risultati è ritenuta elevata. Questi dati forniscono una visione completa del profilo di rischio dei componenti di CMA 2 mg e LNG 0,15 mg, entrambi trattamenti ormonali combinati con EE 30 µg e consentono una stima del rischio di TEV in questi utilizzatori.

Lo studio ha prodotto un Hazard Ratio aggiustato di 1,25 (IC al 95% 0,72 – 2,14) per il rischio di TEV con clormadinone più etinilestradiolo rispetto a levonorgestrel più etinilestradiolo. Tuttavia, a causa dell'intervallo di confidenza, non è stato possibile escludere un rischio raddoppiato. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono clormadinone più etinilestradiolo è stimato in 6-9 casi di TEV ogni 10.000 donne. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone è stimato a 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne all'anno. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che non usano un contraccettivo ormonale combinato è stimato in 2 casi di TEV ogni 10.000 donne all'anno (vedere tabella 1 di seguito).

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi contraccettivi ormonali combinati. Sulla base della totalità dei dati si conclude che il rischio di TEV differisce leggermente tra i prodotti: i prodotti a rischio più basso sono quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e norgestimato.

Le migliori stime del rischio di TEV con una serie di combinazioni di etinilestradiolo/progestinico rispetto al rischio associato alle pillole contenenti levonorgestrel sono riportate nella tabella 1.

Rispetto alla gravidanza e al periodo postpartum, il rischio di TEV associato all'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato è inferiore.

Tabella 1 Rischio di TEV con contraccettivi ormonali combinati (nuove informazioni in grassetto)

Progestinico nei COC (in combinazione con etinilestradiolo, se non diversamente indicato)	Rischio relativo vs Levonorgestrel	Incidenza stimata (per 10.000 donne per anno di utilizzo)
Non utilizzatrici-non in gravidanza	-	2
Levonorgestrel	Ref	5-7
Norgestimato/Noretisterone	1.0	5-7
Nomegestrolo (più estradiolo)	Può presentare un rischio di TEV nello stesso intervallo di quello osservato in un COC contenente levonorgestrel.	
Dienogest (più estradiolo valerato)	Può presentare un rischio di TEV nello stesso intervallo di quello osservato in un COC contenente levonorgestrel.	
Clormadinone acetato	1.25	6-9

Dienogest	1.6	8-11
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1.5-2.0	9-12
Etonorgestrel/ Norelgestromin	1.0-2.0	6-12

I prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più recenti sul prodotto e delle linee guida cliniche quando discutono il tipo di contraccettivo più adatto per qualsiasi donna. L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato aumenta il rischio di TEV rispetto al non utilizzo. Il rischio è massimo durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato o alla ripresa del trattamento con contraccettivi ormonali combinati dopo una pausa di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è maggiore anche in presenza di fattori di rischio intrinseci. I fattori di rischio per la TEV cambiano nel tempo e il rischio individuale dovrebbe essere rivalutato periodicamente. Per facilitare la diagnosi precoce, a tutte le donne con segni e sintomi di TEV dovrebbe essere chiesto se stanno assumendo medicinali "o se stanno usando un contraccettivo ormonale combinato".

I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. Altri prodotti come i Contraccettivi ormonali combinati (COC) – clormadinone acetato/etinilestradiolo possono avere un livello di rischio 1,25 volte maggiore. La decisione di utilizzare un prodotto diverso da quello con il rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo una discussione con la donna per assicurarsi che sia consapevole del rischio di TEV quando si usano contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo, come i suoi attuali fattori di rischio influenzino questo rischio e che il suo rischio di TEV è massimo nel primo anno di utilizzo.

Le informazioni sul prodotto verranno aggiornate per riflettere la nostra attuale conoscenza dell'evidenza disponibile e per rendere le informazioni quanto più chiare possibile.

Allegati alla Nota Informativa Importante:

- lista di controllo (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC appropriato;
- scheda informativa per la paziente che riporta i segni ed i sintomi più importanti di TEV e TEA affinché le donne ne siano a conoscenza

Ulteriori informazioni per le donne sono state redatte e sono fornite al seguente sito web www.agenziafarmaco.gov.it

Invito alla segnalazione

Gli Operatori Sanitari sono invitati a segnalare eventuali reazioni avverse sospette seguite all'assunzione di medicinali a base di clormadinone acetato/etinilestradiolo all'AIFA tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette 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 (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Punto di contatto aziendale

In caso di domande sull'uso di prodotti contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo, contattare:

Titolare AIC	Medicinale	Principi Attivi	Contatti
Viatri Italia s.r.l.	MYTULIP	clormadinone acetato/etinilestradiolo	Telefono: 02 61246462 email: pv.italia@viatris.com
Sandoz SpA	EVE	clormadinone acetato/etinilestradiolo	Telefono: +39 02 96541 Email: patient.safety.italy@sandoz.com
Gedeon Richter Plc.	BELARA, LYBELLA	clormadinone acetato/etinilestradiolo	Email: drugsafety.it@gedeonrichter.eu
LABORATORIOS LEON FARMA, S.A. (Chemo Group)	DINOSTRINE	clormadinone acetato/etinilestradiolo	Telefono: +34 619275590 email: pharmacovigilance@chemogroup.com

LISTA DI CONTROLLO PER I PRESCRITTORI - CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC)

La preghiamo di utilizzare questa lista di controllo insieme al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto durante ogni consulto relativo ai Contraccettivi Ormonali Combinati (COC).

- La tromboembolia (per esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco ed ictus) rappresenta un rischio importante associato all'uso dei COC.
- 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 nell'assunzione di 4 o più settimane.
- I COC contenenti etinilestradiolo in combinazione con levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono considerati associati ad un rischio minore di causare tromboembolia venosa (TEV).
- Il rischio di tromboembolia in una donna dipende anche dal suo rischio basale. La decisione di utilizzare un COC deve quindi prendere in considerazione le controindicazioni ed i fattori di rischio individuali, particolarmente quelli relativi alla tromboembolia – si vedano le caselle sotto riportate ed il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- La decisione di utilizzare un qualsiasi COC piuttosto che uno avente il rischio più basso di tromboembolia venosa (TEV) deve essere presa solo dopo un colloquio con la donna in modo da assicurarsi che abbia ben compreso:
 - il rischio di tromboembolia associato al suo COC;
 - l'effetto di qualsiasi fattore di rischio intrinseco sul suo rischio di trombosi;
 - che deve prestare particolare attenzione a segni e sintomi di una trombosi.

Non prescriva un COC se barra una qualsiasi casella di questa sezione. Nel caso in cui la donna abbia:

Y	Riscontro anamnestico od in corso di un evento tromboembolico come ad esempio una trombosi venosa profonda, un'embolia polmonare, un attacco cardiaco, un ictus, un attacco ischemico transitorio, un'angina pectoris.
Y	Conoscenza personale di un disturbo della coagulazione del sangue.
Y	Storia di emicrania con aura.
Y	Diabete mellito con complicanze vascolari.
Y	Pressione arteriosa molto elevata, cioè una sistolica ≥ 160 od una diastolica ≥ 100 mmHg.
Y	Lipidemia elevata.

Y	Previsione di un intervento chirurgico maggiore o di un periodo di immobilizzazione prolungato. In tal caso, <u>interromperne l'uso del COC e consigliare un metodo contraccettivo non- ormonale per almeno 4 settimane prima e 2 settimane dopo la ripresa completa della deambulazione.</u>
---	---

Discuta con la donna l'opportunità di utilizzare un COC nel caso in cui venga barrata una qualsiasi casella di questa sezione:

Y	Se il suo indice di massa corporea (BMI) superi i 30 kg/m ² .
Y	Se ha un'età superiore ai 35 anni.
Y	Se sia 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>
Y	Se ha una pressione arteriosa elevata, ad esempio una sistolica di 140-159 od una diastolica di 90-99 mmHg.
Y	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).
Y	Se ha personalmente, o tra i familiari stretti, una lipidemia molto elevata.
Y	Se soffre di emicrania.
Y	Se ha una patologia cardiovascolare quale fibrillazione atriale, aritmia, malattia coronarica, malattia valvolare cardiaca.
Y	Se è affetta da diabete mellito.
Y	Se ha partorito nelle ultime settimane.
Y	Se ha intenzione di intraprendere un viaggio aereo a lungo raggio (oltre le 4 ore) o viaggia per oltre 4 ore al giorno.
Y	Se ha un 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).
Y	Se sta assumendo qualsiasi altro farmaco che possa incrementare il rischio di trombosi (come corticosteroidi, neurolettici, antipsicotici, antidepressivi, chemioterapici ed altri).

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 di una donna possono variare nel tempo. È dunque importante utilizzare questa lista di controllo ad ogni consulto.

La preghiamo di assicurarsi che la Sua paziente sia pienamente consapevole di riferire agli operatori sanitari che sta assumendo un contraccettivo ormonale combinato qualora:

- 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).
- In questi casi sarebbe meglio riconsiderare se non fosse il caso di usare un contraccettivo non-ormonale sino a che il rischio non torni normale.

La preghiamo anche di far presente alla Sua paziente che il rischio di un trombo ematico aumenta se:

- Viaggia per un periodo prolungato (>4 ore);
 - Sviluppa una qualsiasi delle controindicazioni ai contraccettivi combinati o dei fattori di rischio per TEV;
 - Ha partorito nelle ultime settimane.
- In tali situazioni la Sua paziente deve prestare particolare attenzione per cogliere qualsiasi segno e sintomo di tromboembolia.

La preghiamo di **raccomandare alla Sua paziente di riferirLe subito** se una qualsiasi delle situazioni qui sopra esposte si modifichi o peggiori.

La preghiamo d'incoraggiare vivamente le donne a leggere il Foglietto Illustrativo che accompagna ogni confezione di COC, compresi i sintomi di trombosi sui quali devono attentamente vigilare.

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

Segnalazioni delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Approvato AIFA il 20/03/2024