

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

Contraccettivi ormonali combinati: essere consapevoli del rischio di tromboembolia venosa tra i diversi medicinali, dell'importanza dei fattori di rischio individuali e vigilare sull'insorgenza dei segni e dei sintomi

17 Maggio 2021

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, Italfarmaco, in accordo con le Autorità regolatorie europee e con l'Agenzia Italiana del Farmaco, desidera informarla dei risultati di una rivalutazione a livello europeo e delle più recenti evidenze relative al rischio di tromboembolia venosa associato ai contraccettivi ormonali combinati (COC) a base di norgestimato.

Riassunto

- **La rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).**
- **Esiste un buon livello di evidenza sulle differenze tra i diversi COC e il loro rischio di tromboembolia venosa (TEV), a seconda del tipo di progestinico che contengono. I dati attualmente disponibili indicano che, tra i contraccettivi ormonali combinati, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno un rischio più basso di TEV rispetto agli altri contraccettivi ormonali combinati (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, ed il diverso rischio di TEV tra i medicinali. I fattori di rischio vanno rivalutati con regolarità.**
- **I benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.**
- **Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo.**
- **Non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg) per quanto riguarda il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).**
- **I medici devono sensibilizzare le pazienti sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC.**
- **Considerare sempre la possibilità di una tromboembolia associata all'utilizzo di COC quando si presenta in una donna che ha dei sintomi.**

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

Ulteriori informazioni sulla problematica della sicurezza e sulle relative raccomandazioni

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati, si è concluso che il rischio di TEV differisce leggermente tra i medicinali, con un rischio inferiore per quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e norgestimato. Per alcuni medicinali al momento non ci sono dati sufficienti per conoscere come il loro rischio associato si rapporta con i medicinali a più basso rischio.

La stima del rischio di TEV con diverse combinazioni di etinilestradiolo in associazione con i diversi progestinici, rispetto al rischio associato a contraccettivi contenenti levonorgestrel, è riportata nella tabella 1.

Il rischio di TEV associato con l'utilizzo di COC è più basso del rischio associato alla gravidanza e al periodo successivo al parto.

Tabella 1: Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati

Progestinici nei COC (combinati con etinilestradiolo, se non 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
Dienogest	1,6	8-11
Etonogestrel / Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone / Nomegestrolo acetato (E2)	DC ¹	DC ¹

E2 – estradiolo; DC – da confermare

¹ Sono in corso o pianificati ulteriori studi per raccogliere dati sufficienti per stimare il rischio per questi medicinali.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni sul medicinale più aggiornate 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 facilitare le diagnosi precoci a tutte le donne che si presentano con i relativi segni e sintomi, dovrebbe essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato. Si ricorda che una percentuale significativa di eventi tromboembolici non sono preceduti da segni o sintomi evidenti.

È noto che anche il rischio di TEA (infarto miocardico, accidente cerebrovascolare) è aumentato con l'uso di COC, tuttavia non ci sono 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 venga valutato: il livello di rischio di TEV associato ai diversi medicinali, come i fattori di rischio della donna possano influenzare il rischio di TEV e TEA ed il riscontro delle sue preferenze.

Le informazioni sui medicinali saranno aggiornate per allinearle alle attuali conoscenze e per rendere le informazioni più chiare possibili. Con le evidenze disponibili sono stati aggiornati anche i tassi d'incidenza di TEV basali. Questi tassi aumentati sono probabilmente riconducibili ai miglioramenti nella diagnosi e nella segnalazione di TEV ed a un aumento dell'obesità nel corso del tempo.

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

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

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

Punto di contatto aziendale

I dettagli sui contatti per le ulteriori informazioni sono forniti dagli stampati dei medicinali (RCP e Foglio Illustrativo).

INFORMAZIONI IMPORTANTI SUI CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI (COC) E SUL RISCHIO DI COAGULI DI SANGUE

Tutti i contraccettivi combinati aumentano il rischio di formazione di un coagulo di sangue. Il rischio complessivo di un coagulo di sangue dovuto all'assunzione di un contraccettivo ormonale combinato (COC) è piccolo, ma i coaguli possono rappresentare una condizione grave ed in rarissimi casi persino fatale.

E' molto importante che Lei riconosca quando potrebbe essere in una situazione di maggior rischio per la formazione di un coagulo di sangue, 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 coagulo di sangue?

- durante il primo anno d'uso di un COC (comprendendo 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 coagulo di sangue 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 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 coagulo di sangue 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 sintomi di un coagulo di sangue, 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 un contraccettivo ormonale combinato se:

- 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 od al farmacista

**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 xx/xx/xxxx