



FNOMCeO

COMUNICAZIONE N. 8

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
PROVINCIALI DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI

AI PRESIDENTI DELLE COMMISSIONI
PER GLI ISCRITTI ALL'ALBO DEGLI
ODONTOIATRI

Oggetto: AIFA – Nota informativa importante - Contraccettivi ormonali combinati (COC) - dienogest/etinilestradiolo: lieve aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano dienogest/etinilestradiolo rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo

Cari Presidenti,

si ritiene opportuno segnalare che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso pubblica una nota sugli effetti concernenti il rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano contraccettivi ormonali combinati (COC) a base di dienogest/etinilestradiolo.

Una meta-analisi di quattro studi osservazionali ha concluso che i contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo (DNG/EE) sono associati a un rischio leggermente più elevato di tromboembolia venosa (TEV) rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE).

I benefici associati all'utilizzo di un COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.

Tuttavia, la decisione di prescrivere un COC deve tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli correlati alla TEV, ed il rischio di TEV tra i diversi medicinali.

I medici prescrittori devono sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC, e sulla necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità.

A tal fine vengono allegati alla nota una lista di controllo per i prescrittori, domande e risposte sui COC per i pazienti, la Scheda informativa per la paziente, la Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati (21/01/2014).

In conclusione, l'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il Sistema Nazionale di Segnalazione (Agenzia Italia del Farmaco – Sito web: <http://agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>).

Cordiali saluti

All. n. 5

MF/AM

IL PRESIDENTE

Dott. Filippo Anelli



DOMANDE E RISPOSTE SUI CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

INFORMAZIONI PER LE DONNE

Perchè sono ora disponibili nuove informazioni?

- Precedentemente, una revisione a livello europeo ha valutato i benefici e i rischi associati ai contraccettivi ormonali combinati e in particolare il rischio di formazione di coaguli nel sangue associato all'uso di questi farmaci. Quest'informazione è stata nuovamente aggiornata con gli ultimi risultati sul rischio di trombosi con l'uso di contraccettivi ormonali combinati che contengono dienogest ed etinilestradiolo.
- Questo documento intende fornire le maggiori informazioni sul rischio di formazione di coaguli nel sangue associato all'uso dei contraccettivi ormonali combinati. Tali informazioni riguardano le condizioni che possono aumentare il rischio di formazione di coaguli, i segni e i sintomi della formazione di un coagulo nel sangue e quando è necessario informare l'operatore sanitario dell'uso di un contraccettivo ormonale combinato.
- Il motivo per cui sono state aggiornate le informazioni sul rischio di trombosi è da attribuire ad una specifica revisione europea su tale rischio. È importante ricordare che i contraccettivi ormonali combinati sono farmaci di elevata efficacia per la prevenzione delle gravidanze indesiderate e che il rischio complessivo di formazione di coaguli nel sangue è modesto. Per la maggior parte delle donne questi farmaci danno benefici che superano di gran lunga il basso rischio di effetti indesiderati gravi.
- Queste informazioni non riguardano i medicinali che contengono solo il progestinico (senza etinilestradiolo o estradiolo).

Quali sono le conclusioni e le raccomandazioni prodotte dalla revisione?

- Il rischio di formazione di coaguli nel sangue con i contraccettivi ormonali combinati è noto da molti anni e molte informazioni sono già state fornite ai medici prescrittori e alle donne. La recente rivalutazione ha confermato che il rischio è basso e ora tale comunicazione è volta a garantire che lei riceva ulteriori informazioni utili su tale rischio.
- Se Lei stava già assumendo un contraccettivo ormonale combinato senza che si sia verificato alcun problema, non vi è nessun motivo di sospenderne l'assunzione in base ai risultati di questa revisione. Se Lei ha qualche preoccupazione al riguardo deve discuterne alla prossima visita di controllo con chi Le ha prescritto il Suo contraccettivo, ma nel frattempo continui ad assumere il Suo contraccettivo ormonale combinato.

Cosa sono i contraccettivi ormonali combinati?

- I contraccettivi ormonali combinati sono molto efficaci nella prevenzione delle gravidanze indesiderate. Essi contengono due ormoni: un estrogeno e un progestinico. Nella maggior parte dei medicinali l'estrogeno si chiama etinilestradiolo, ma alcuni medicinali contengono un estrogeno diverso chiamato estradiolo. È disponibile un'ampia gamma di progestinici.

Quali sono i benefici dell'assunzione di un contraccettivo ormonale combinato?

- Oltre a prevenire le gravidanze indesiderate, i contraccettivi ormonali combinati offrono altri vantaggi a lungo termine, come la riduzione del rischio di cancro dell'endometrio (il rivestimento dell'utero) e di cancro dell'ovaio.
- I contraccettivi ormonali combinati possono produrre talvolta altri benefici come un miglior controllo del ciclo mestruale, dell'endometriosi (una patologia del rivestimento dell'utero), della malattia infiammatoria pelvica e, in alcune donne, dell'acne. Pochi studi hanno confrontato gli effetti benefici dei diversi contraccettivi ormonali combinati tra di loro e, quindi, non è chiaro se vi sia qualche significativa differenza tra di loro.
- Per la maggior parte delle donne questi farmaci offrono benefici che superano di gran lunga il basso rischio di effetti indesiderati gravi.

Quali sono i rischi dei contraccettivi ormonali combinati?

- Come tutti i farmaci, i contraccettivi ormonali combinati si associano ad alcuni rischi. I rischi più frequenti comprendono fastidio al seno, alterazioni dell'umore e variazioni del peso corporeo. Ampi studi hanno riscontrato anche un aumento molto piccolo del rischio di tumore mammario e di tumore cervicale.
- Forse il rischio più importante con i contraccettivi ormonali combinati è quello della formazione di un coagulo nel sangue.

Cosa Le succede se si forma un coagulo nel sangue?

- I coaguli nel sangue di solito si formano inizialmente nelle gambe (in questo caso si parla di trombosi venosa profonda), ma in alcuni casi possono frammentarsi e spostarsi attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni (questo fenomeno si chiama embolia polmonare). I coaguli nel sangue possono formarsi anche nei vasi sanguigni del cuore, causando attacchi di cuore, o del cervello, causando l'ictus cerebrale. I coaguli nel sangue possono quindi rappresentare una condizione molto grave e, in casi molto rari, mortale.

Quanto è alto il rischio di formazione di coaguli nel sangue con i contraccettivi ormonali combinati?

- Tutti i contraccettivi ormonali combinati aumentano lievemente il rischio di coaguli nel sangue; tuttavia, è importante ricordare che questo rischio è basso.
- Il rischio di formazione di coaguli nel sangue in associazione con i contraccettivi ormonali combinati è maggiore nel primo anno di assunzione, ma questo vale se Lei non ha mai usato prima un contraccettivo ormonale combinato, o se ha interrotto l'assunzione di un contraccettivo per un periodo di 4 o più settimane. Il rischio di coagulo nel sangue è più alto anche nel caso in cui Lei abbia una predisposizione maggiore verso tale rischio (veda il capitolo "**Quali altri fattori possono aumentare il mio rischio di formazione di coaguli nel sangue?**")
- Il rischio di formazione di un coagulo nel sangue con un contraccettivo ormonale combinato si riduce dopo il primo anno d'assunzione, ma rimane comunque più alto

rispetto alla non assunzione di un contraccettivo ormonale combinato. Il rischio ritorna nella norma pochi mesi dopo l'interruzione dell'assunzione del contraccettivo.

Il rischio di coaguli nel sangue è lo stesso con tutti i contraccettivi ormonali combinati?

- Ampi studi clinici durati molti anni hanno evidenziato che il rischio di coaguli nel sangue può essere diverso per i vari contraccettivi ormonali combinati. Si ritiene che la differenza dipenda dalla dose di estrogeno contenuta nel contraccettivo e dal tipo di progestinico. Va ricordato che il rischio complessivo di coaguli nel sangue con qualunque contraccettivo ormonale combinato è modesto per la maggior parte delle donne.
- I contraccettivi ormonali combinati che contengono etinilestradiolo più uno dei seguenti progestinici levonorgestrel, norgestimato o noretisterone tendono ad avere un rischio inferiore rispetto ai contraccettivi ormonali combinati contenenti altri progestinici.

Quante donne avranno dei coaguli nel sangue?

- Si ritiene che:
 - Circa 2 donne ogni 10.000 donne sane che non usano un contraccettivo ormonale combinato avranno un coagulo nel sangue nell'arco di un anno

In confronto:

- Circa 5-7 donne ogni 10.000 donne sane che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone avranno un coagulo nel sangue nell'arco di un anno
- Circa 8-11 donne ogni 10.000 donne sane che usano un COC che contiene Dienogest ed Etinilestradiolo avranno un coagulo di sangue nell'arco di un anno
- Circa 9-12 donne ogni 10.000 donne sane che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più gestodene, desogestrel o drospirenone avranno un coagulo nel sangue nell'arco di un anno
- Circa 6-12 donne ogni 10.000 donne sane che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più etonorgestrel o norelgestromina avranno un coagulo nel sangue nell'arco di un anno
- Il numero di donne che possono sviluppare un coagulo nel sangue non è ancora noto per alcuni contraccettivi ormonali combinati. Essi includono etinilestradiolo più clormadinone, estradiolo più dienogest e estradiolo più nomegestrolo.

Scenario	Rischio di formazione di coaguli nel sangue in un anno
Donna che non sta usando una pillola/cerotto/anello ormonale combinato e che non è gravida	Circa 2 donne ogni 10.000
Donna che sta usando un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone	Circa 5-7 donne ogni 10.000
Donna che sta usando un contraccettivo ormonale combinato che contiene dienogest ed etinilestradiolo.	Circa 8-11 donne ogni 10.000
Donna che sta usando un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più gestodene, desogestrel o drospirenone	Circa 9 e 12 donne ogni 10.000
Donna che sta usando un contraccettivo ormonale combinato contenente etinilestradiolo più etonorgestrel o norelgestromina	Circa tra 6 e 12 donne ogni 10.000
Donna che sta usando un contraccettivo ormonale combinato contenente <u>etinilestradiolo più clormadinone, estradiolo più dienogest e estradiolo più nomegestrolo</u>	Non ancora noto

Quali altri fattori possono aumentare il rischio di formazione di coaguli nel sangue?

- Anche senza usare un contraccettivo ormonale combinato, la probabilità di formazione di coaguli nel sangue è diversa da individuo ad individuo. Una serie di condizioni indicano un rischio personale di coaguli nel sangue più elevato per natura—es.:
 - Avere un'età maggiore di 35 anni;
 - Essere molto in sovrappeso;
 - Avere un fratello, una sorella o un genitore che hanno avuto coaguli nel sangue in età relativamente precoce (ad esempio prima dei 50 anni)
 - Essere affetti da una condizione medica che aumenta il rischio di coaguli nel sangue, come ad esempio un tumore.

Le donne che fumano hanno un rischio aumentato di coaguli nel sangue che causano attacchi cardiaci e ictus cerebrale, soprattutto se hanno più di 35 anni d'età.
- Se Lei non ha nessuno dei fattori sopra citati, il Suo rischio di sviluppare coaguli nel sangue, assumendo un contraccettivo ormonale combinato, è estremamente basso.
- Se Lei presenta diversi di questi fattori, la probabilità di sviluppare coaguli nel sangue, assumendo un contraccettivo ormonale combinato, è più alta. In alcuni casi avere parecchi fattori di rischio può significare che Lei non deve usare un

contraccettivo ormonale combinato e deve discutere con il suo medico un'altra forma di contraccezione.

- Tenga presente che il Suo rischio naturale di formazione di coaguli nel sangue potrà cambiare nel tempo; ad es. se aumenta molto di peso, se cambia le sue abitudini rispetto al fumo, se deve sottoporsi ad un intervento chirurgico maggiore, è importante che informi il medico che Le ha prescritto il contraccettivo.

A cosa devo porre attenzione?

- E' importante riconoscere i sintomi della formazione di un coagulo nel sangue, specialmente se Lei:
 - Ha appena subito un intervento chirurgico
 - Non ha camminato per molto tempo (ad esempio per una lesione o una malattia) o ha fatto un lungo viaggio.

Contatti subito il medico se avverte uno qualunque dei seguenti sintomi:

Si sta manifestando uno di questi segni?	Di cosa può trattarsi?
Dolore intenso o gonfiore in una gamba, che può essere accompagnato da indolenzimento, calore o cambiamenti del colore della pelle come impallidimento, colore rosso o blu.	Trombosi venosa profonda
Improvvisa e inspiegabile mancanza di respiro o respiro rapido; dolore intenso al torace che può aumentare respirando profondamente; tosse improvvisa senza causa apparente (che può presentarsi anche con sangue).	Embolia polmonare
Dolore toracico, fastidio, compressione, pesantezza, fastidio nella parte superiore del corpo che può irradiarsi alla schiena, mascella, gola, braccio insieme ad una sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento; sudorazione, nausea, vomito o vertigine.	Attacco cardiaco
Debolezza o intorpidimento al viso, braccio o gamba, specialmente da un lato del corpo; improvvisa difficoltà a parlare o a capire o senso di confusione; improvvisa perdita o offuscamento della vista; cefalea/emicrania grave, peggiore del normale.	Ictus cerebrale

Cosa mi devo aspettare dal colloquio col mio medico?

- Il medico che Le prescrive il contraccettivo, deve discutere con Lei i benefici ed i rischi associati ai contraccettivi ormonali combinati. In particolare, il medico deve

spiegarLe che il rischio che si formino coaguli nel sangue è basso, le condizioni che aumentano il rischio e i principali segni e sintomi a cui deve porre attenzione.

Cosa devo fare se assumo un contraccettivo ormonale combinato?

- Per chiunque stesse già assumendo un contraccettivo ormonale combinato, non vi è nessun motivo di sospenderne l'assunzione in base ai risultati di questa revisione, senza che si sia verificato alcun problema. Se Lei ha qualche preoccupazione al riguardo deve discuterne con chi Le ha prescritto il Suo contraccettivo alla prossima visita di controllo. Deve continuare ad assumere il Suo contraccettivo fino a quando non ne abbia parlato con il suo medico.
- Tenga presente che interrompere improvvisamente l'assunzione del contraccettivo ormonale combinato può portare ad una gravidanza indesiderata. Il rischio di coaguli nel sangue durante la gravidanza e il post partum è maggiore del rischio associato all'uso dei contraccettivi ormonali combinati.
- E' importante che si ricordi di informare qualunque medico o infermiere che si stia occupando di Lei (ad esempio se deve essere sottoposta ad un intervento chirurgico programmato o non programmato) che sta assumendo un contraccettivo ormonale combinato.

Dove posso trovare ulteriori informazioni?

- Se Lei usa un contraccettivo ormonale combinato deve leggere attentamente il Foglio Illustrativo per essere sicura di: conoscere il rischio della formazione di coaguli nel sangue, i segni e i sintomi di un coagulo nel sangue (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco o ictus cerebrale) e sapere cosa fare se pensa di avere uno di questi segni e sintomi.
- Ulteriori informazioni sono disponibili nel seguente sito web:
www.agenziafarmaco.gov.it

LISTA DI CONTROLLO PER I PRESCRITTORI - CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC) CONTENENTI ETINILESTRADIOLO E DIENOGEST.

La preghiamo di utilizzare questa lista di controllo insieme al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto durante ogni consulto riguardante i contraccettivi ormonali combinati contenenti etinilestradiolo più dienogest.

- La tromboembolia (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco ed ictus) rappresenta un rischio importante correlato all'uso di COC.
- Il rischio di tromboembolia con un COC è più alto:
 - durante il primo anno di uso;
 - quando si riprende ad assumere il farmaco dopo una pausa di 4 settimane o più.
- I COC che contengono etinilestradiolo combinato con levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono considerati associati ad un minore rischio di tromboembolia venosa (TEV).
- I COC che contengono etinilestradiolo combinato con dienogest sono associati con un rischio leggermente più elevato di tromboembolia venosa (TEV) rispetto ai COC che contengono etinilestradiolo in combinazione con levonorgestrel.
- Il rischio di tromboembolia in una donna dipende anche dal suo rischio basale. La decisione di usare un COC deve dunque tenere in considerazione le controindicazioni e i fattori di rischio della donna, in particolare quelli per tromboembolia – si vedano i riquadri sottostanti e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- La decisione di usare un COC piuttosto che un altro, con un minor rischio di TEV, deve essere presa in considerazione solo dopo avere discusso con la paziente ed essersi assicurati che abbia ben compreso:
 - il rischio di tromboembolia associato al COC;
 - l'effetto di eventuali fattori di rischio intrinseci sul suo rischio di trombosi;
 - l'attenzione da porre verso ogni segno o sintomo di trombosi.

Non prescriba un COC nel caso in cui la donna presenti una qualunque delle condizioni sottoelencate:

<input type="checkbox"/>	Storia personale o attuale di un evento tromboembolico (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco, ictus, attacco di ischemia transitoria, angina pectoris)
<input type="checkbox"/>	Disturbi della coagulazione noti
<input type="checkbox"/>	Storia di emicrania con aura
<input type="checkbox"/>	Diabete mellito con complicanze vascolari
<input type="checkbox"/>	Pressione sanguigna elevata (es. sistolica ≥ 160 o diastolica ≥ 100 mm Hg)
<input type="checkbox"/>	Lipidemia elevata
<input type="checkbox"/>	Previsione di un intervento chirurgico maggiore o di un periodo prolungato di immobilizzazione. In tal caso, interrompere l'uso del COC e consigliare un metodo contraccettivo non ormonale per almeno 4 settimane prima e 2 settimane dopo la completa ripresa della deambulazione.

Discuta con la donna l'adeguatezza di un COC in caso sia presente una qualunque delle

condizioni qui sotto elencate:	
<input type="checkbox"/>	Indice di Massa Corporea superiore a 30 kg/m ²
<input type="checkbox"/>	Età maggiore di 35 anni
<input type="checkbox"/>	Paziente fumatrice. In tal caso e se ha oltre 35 anni si dovrebbe fortemente consigliare di smettere di fumare o di usare un metodo contraccettivo non ormonale.
<input type="checkbox"/>	Pressione arteriosa elevata (es. sistolica 140-159 o diastolica 90-99mm Hg)
<input type="checkbox"/>	Parente stretto che abbia avuto un evento tromboembolico (si veda l'elenco più avanti) in giovane età (es. prima dei 50 anni)
<input type="checkbox"/>	Iperlipidemia individuale o tra i familiari stretti
<input type="checkbox"/>	Emicrania
<input type="checkbox"/>	Patologia cardiovascolare come fibrillazione atriale, aritmia, malattia coronarica o malattia valvolare cardiaca
<input type="checkbox"/>	Diabete Mellito
<input type="checkbox"/>	Parto recente (nelle ultime settimane)
<input type="checkbox"/>	Previsione di viaggio aereo su una lunga distanza (>4 ore) o tempi di viaggio giornalieri superiori a 4 ore al giorno
<input type="checkbox"/>	Altre condizioni mediche che potrebbero aumentare il rischio di trombosi (es. patologia tumorale, lupus eritematoso sistemico, anemia falciforme, morbo di Crohn, colite ulcerosa, sindrome emolitico-uremica)
<input type="checkbox"/>	Assunzione concomitante di altri medicinali che possono aumentare il rischio di trombosi (es. corticosteroidi, neurolettici, antipsicotici, antidepressivi, chemioterapici, ecc.)
La presenza di più di un fattore di rischio può significare che un COC non deve essere usato. Non dimentichi che i fattori di rischio possono cambiare nel corso del tempo. E' importante utilizzare questa lista di controllo ad ogni consulto.	

Si assicuri che la Sua paziente capisca che deve informare l'operatore sanitario che sta assumendo un contraccettivo combinato se:

- deve sottoporsi ad un intervento chirurgico
- prevede un lungo periodo di immobilizzazione (es. a causa di una lesione, di una malattia o se ha una gamba ingessata)

➤ In queste situazioni sarebbe meglio considerare l'uso di un contraccettivo non ormonale sino a quando il rischio non torni nella norma.

Informi inoltre la sua paziente che il rischio di trombosi è maggiore se:

- Viaggia per periodi di tempo prolungati (>4 ore)
- Sviluppa una qualsiasi delle controindicazioni ai contraccettivi combinati o dei fattori di rischio per TEV
- Ha partorito nelle ultime settimane

➤ In queste situazioni la paziente deve prestare particolare attenzione ad ogni segno o sintomo di tromboembolia

Avvisi **la paziente di comunicarLe** subito se una qualsiasi delle situazioni sopraindicate cambia o peggiora.

Consigli vivamente alla paziente la lettura del Foglio Illustrativo che accompagna ogni confezione di COC. In esso sono descritti i sintomi di trombosi ai quali la paziente deve prestare attenzione.

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/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2014

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

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

la presente nota desidera informarLa sui risultati di una rivalutazione a livello europeo e sulle ultime evidenze relative al rischio di tromboembolia in associazione con alcuni contraccettivi ormonali combinati¹ (COC). Questa comunicazione è destinata a tutti i medici prescrittori di contraccettivi ed a tutti gli operatori sanitari che si possono trovare in presenza di una possibile tromboembolia dovuta all'utilizzo di COC ed è stata concordata con l'Agencia 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) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).**
- **Esiste un buon livello di evidenza sulle differenze tra i diversi COC nel 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 il più basso rischio di TEV tra i contraccettivi ormonali combinati (vedere la tabella 1 di seguito riportata).**
- **Quando si prescrivono i COC, si devono valutare con attenzione gli attuali fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, ed il diverso rischio di TEV tra i diversi medicinali.**
- **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 benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Ad oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e nel sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne 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 si presenta in una donna che ha dei sintomi.

Altri documenti di orientamento sono stati redatti per contribuire a facilitare i consulti, 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. Questi documenti sono disponibili al seguente sito web www.agenziafarmaco.gov.it

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 può concludere che il rischio di TEV è diverso tra i diversi medicinali, con il rischio più basso per quelli contenenti i progestinici levonogestrel, 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.

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

Il rischio di TEV associato con l'utilizzo di COC è più basso del rischio associato in gravidanza e durante il puerperio.

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
Etonogestrel / Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone / Dienogest / 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 cominci nuovamente 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.

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.gov.it

Le informazioni sui medicinali saranno aggiornate per allinearle alle attuali conoscenze e per rendere le informazioni più chiare possibili. Abbiamo anche colto questa opportunità per aggiornare i tassi d'incidenza di TEV basali per riflettere le attuali evidenze. 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.

Punto di contatto aziendale

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

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti 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 (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Gennaio 2019

Contraccettivi ormonali combinati (COC) - dienogest/etinilestradiolo: lieve aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano dienogest/etinilestradiolo rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

I titolari all'immissione in commercio dei medicinali a base di dienogest/etinilestradiolo* in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e con l'Agenzia Italiana del Farmaco, desiderano informarla delle più recenti evidenze concernenti il rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano Contraccettivi ormonali combinati (COC) a base di dienogest/etinilestradiolo:

Riassunto

- **Una meta-analisi di quattro studi osservazionali ha concluso che i contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest / etinilestradiolo (DNG/EE) sono associati a un rischio leggermente più elevato di tromboembolia venosa (TEV) rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE).**
- **Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono dienogest con etinilestradiolo è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne.**
- **Ciò si confronta con un'incidenza annuale di 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne che usano contraccettivi ormonali combinati che contengono levonorgestrel, noretisterone o norgestimato e 2 casi di TEV ogni 10.000 donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato.**
- **I benefici associati all'utilizzo di un COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Tuttavia, la decisione di prescrivere un COC deve tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli correlati alla TEV, ed il rischio di TEV tra i diversi medicinali.**
- **I medici prescrittori devono sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC, e sulla necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità.**
- **Ulteriore documentazione è stata redatta per aggiornare le attuali evidenze disponibili e rendere l'informazione più chiara possibile.**

*EFFIK ITALIA SPA (EFFIPREV); EXELTIS HEALTHCARE S.L. (SERISIMA); FARMITALIA SRL (NOVADIEN); GEDEON RICHTER PLC (SIBILLETTE e SIBILLA); LABORATOIRES BAILLEUL S.A. (AGLAE); SANDOZ SPA (CEMISIANA);

Informazioni aggiuntive sulla problematica di sicurezza

I contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale orale e il trattamento dell'acne volgare moderato nelle donne che decidano di usare la contraccezione orale.

Una recente meta-analisi di quattro studi osservazionali ha dimostrato che i COC contenenti dienogest / etinilestradiolo erano associati a un rischio leggermente superiore di TEV rispetto ai COC contenenti levonorgestrel / etinilestradiolo. Tutti e quattro gli studi inclusi nella meta-analisi erano ampi studi osservazionali, prospettici, controllati, che seguivano una serie di coorti. Complessivamente, il set di soggetti analizzati includeva dati provenienti da 228.122 utilizzatrici di contraccettivi ormonali. I partecipanti allo studio europeo hanno utilizzato DNG/EE e LNG/EE (usando solo preparazioni con 30 µg di EE) per un totale di 38.708 donne-anno e di 45.359 donne-anno, rispettivamente.

La meta-analisi ha evidenziato un rapporto di rischio aggiustato di 1,57 (intervallo di confidenza del 95% 1,07-2,30) per il rischio di TEV con dienogest/etinilestradiolo rispetto al levonorgestrel/etinilestradiolo. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono dienogest/etinilestradiolo è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che utilizzano un contraccettivo ormonale combinato che contiene etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone è stimato in 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne per anno. Il rischio annuale di TEV in donne sane che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato è stimato a 2 casi di TEV per 10.000 donne per anno (vedere la tabella 1 di seguito).

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.

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 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
Dienogest	1,6	8-11
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone/Nomegestroloacetato(E2)	DC ¹	DC ¹

E2–estradiolo; DC–da confermare

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sul medicinale e della linee guida in materia, al momento di definire il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna (vedere Lista di controllo per i prescrittori allegata). L'uso di qualsiasi COC aumenta il rischio di TEV rispetto al non uso. 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 presentano segni e sintomi deve 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.

I medicinali che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. Altri medicinali a base di dienogest possono avere fino a 1,6 volte questo livello di rischio. La decisione di utilizzare un medicinale diverso, da quello con un più basso rischio di TEV, deve essere presa solo dopo una discussione con la donna per assicurarsi che: comprenda il rischio di TEV associato all'uso di COC contenenti dienogest; come i fattori di rischio individuali possano contribuire all'insorgenza di TEV; che il rischio di TEV è più alto durante il primo anno di utilizzo del medicinale.

Le informazioni su questi medicinali saranno aggiornate per allinearle alle attuali conoscenze e per rendere le informazioni più chiare possibili.

Allegati alla Nota Informativa Importante:

- Lista di controllo per i prescrittori
- Documento di domande e risposte sui COC
- Scheda informativa per la paziente
- precedente Nota Informativa Importante “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” (01/2014)

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 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.

Scheda informativa per la paziente

INFORMAZIONI IMPORTANTI SUI CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI CONTENENTI ETINILESTRADIOLO E DIENOGEST E RISCHI DI COAGULI NEL SANGUE

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

E' molto importante che Lei riconosca quando potrebbe essere in una situazione di maggiore rischio di formazione di un coagulo di sangue, quali siano i segni e i sintomi sui quali stare in guardia e quali azioni sia necessario intraprendere.

In quali situazioni il rischio di un coagulo nel sangue è più alto?

- durante il primo anno di assunzione di un COC (comprendendo anche quando si riprende l'uso dopo un intervallo di 4 o più settimane)
- se è molto sovrappeso
- se ha più di 35 anni
- se qualche membro della sua famiglia ha avuto coaguli di sangue ad un'età relativamente giovane (es. prima dei 50 anni)
- se ha partorito nelle ultime settimane

Se fuma e ha più di 35 anni si consiglia vivamente di smettere di fumare o di usare un metodo contraccettivo non ormonale.

Contatti immediatamente il medico nel caso in cui comparisse uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- dolore intenso o 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 bluastrò. Potrebbe trattarsi di una **trombosi venosa profonda**.
- improvvisa ed inspiegabile mancanza di respiro o insorgenza di respirazione rapida; 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.
- dolore al petto, spesso acuto, ma che a volte 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, sudorazione, nausea, vomito o capogiri. Si potrebbe trattare di un **attacco di cuore**.
- intorpidimento od un senso di debolezza al viso, al braccio o alla gamba, specialmente da 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 coagulo nel sangue, specialmente se:

- ha appena subito 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 (più di 4 ore circa)

Scheda informativa per la paziente

Si ricordi di comunicare al suo medico, infermiere o chirurgo che sta assumendo un COC 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 Foglio 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 suo farmacista.