

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.