

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 clormadinone 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.

