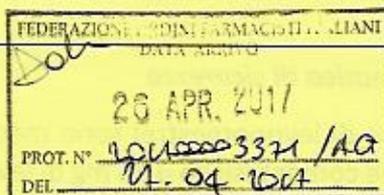


**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**



10 aprile 2017

Contracezione ormonale di emergenza a base di levonorgestrel: nuove raccomandazioni per le utilizzatrici di farmaci induttori degli enzimi epatici

Gentile Operatrice/Operatore Sanitaria/o,

i titolari delle AIC Gedeon Richter Plc, Farmitalia Industria Chimico Farmaceutica S.r.l., Sandoz S.p.A., HRA Pharma Italia S.r.l., in accordo con l'Agazia Europea dei Medicinali e l'Agazia Italiana del Farmaco, desiderano informarLa di quanto segue:

Sommario

- Si raccomanda alle donne che desiderano ricorrere alla contraccezione di emergenza e che hanno usato un medicinale che induce gli enzimi epatici nelle ultime 4 settimane l'uso di un contraccettivo di emergenza non ormonale, ad es. un dispositivo intrauterino in rame (Cu-IUD). Se questa non rappresenta un'opzione possibile, si deve consigliare loro di raddoppiare la dose abituale di levonorgestrel da 1,5 mg a 3 mg per compensare la riduzione dei livelli plasmatici di levonorgestrel (vedere sotto).
- L'esposizione durante la gravidanza ad alcuni medicinali che causano induzione enzimatica è stata associata a difetti congeniti nel nascituro, perciò è importante escludere la gravidanza dopo l'uso di contraccettivi d'emergenza contenenti levonorgestrel e consigliare forme affidabili di contraccezione regolare alle donne che usano questi medicinali.
- È noto che il metabolismo del levonorgestrel è aumentato dall'uso concomitante di induttori degli enzimi epatici, principalmente induttori degli enzimi del CYP3A4. Evidenze recenti hanno mostrato che la somministrazione concomitante dell'antiretrovirale efavirenz (un medicinale usato per trattare l'HIV) riduce i livelli plasmatici di levonorgestrel (AUC) di circa il 50%. Altri medicinali che causano induzione degli enzimi epatici possono produrre riduzioni simili dei livelli plasmatici. Questa riduzione può diminuire l'efficacia dei contraccettivi ormonali di emergenza a base di levonorgestrel.
- Non è previsto alcun aumento del rischio di insorgenza di effetti indesiderati in conseguenza dell'assunzione di dosi più elevate di contraccettivi d'emergenza contenenti levonorgestrel. Tuttavia, l'associazione specifica di una dose doppia di levonorgestrel durante l'uso concomitante di un induttore enzimatico non è stata studiata, quindi si ricorda alle utilizzatrici e agli operatori sanitari di segnalare qualsiasi effetto indesiderato che si verifichi con l'uso di una dose doppia di contraccettivo d'emergenza a base di levonorgestrel.
- Si ricorda agli operatori sanitari che possono essere usati come contraccezione di emergenza i dispositivi intrauterini in rame (Cu-IUD). Poiché questi non sono influenzati dai medicinali ad

induzione enzimatica, i Cu-IUD possono rappresentare un'alternativa appropriata per alcune donne, incluse quelle che usano medicinali che causano induzione enzimatica o medicinali a base di erbe.

Ulteriori informazioni sulla problematica di sicurezza

I contraccettivi di emergenza a base di levonorgestrel sono medicinali che si presentano come una compressa da 1,5 mg oppure due compresse da 0,75 mg di levonorgestrel (da assumere come dose singola da 1,5 mg) che devono essere somministrati entro 72 ore dopo un rapporto non protetto o dopo il fallimento di un metodo contraccettivo. L'efficacia è più elevata se il medicinale viene assunto subito dopo il rapporto non protetto e diminuisce con il suo uso ritardato (dal 95% entro 24 ore al 58% se iniziato tra 48 e 72 ore).

I livelli di esposizione plasmatica di levonorgestrel variano da donna a donna, ma i dati provenienti dagli studi con contraccettivi ormonali combinati hanno indicato che i livelli plasmatici di levonorgestrel sono considerevolmente ridotti dall'uso concomitante di induttori degli enzimi epatici, principalmente dagli induttori degli enzimi CYP3A4. Uno studio recente effettuato nella contraccezione d'emergenza con levonorgestrel ha mostrato che la somministrazione concomitante di efavirenz riduce i livelli plasmatici di levonorgestrel (AUC) di circa il 50% (Carten *et al*, 2012).

La dose minima efficace di levonorgestrel per la contraccezione d'emergenza non è stata stabilita, ma è importante mantenere i margini di efficacia per la contraccezione nelle utilizzatrici di induttori enzimatici.

Le nuove raccomandazioni per le donne che desiderano ricorrere alla contraccezione di emergenza con levonorgestrel e che hanno usato medicinali ad induzione enzimatica o medicinali a base di erbe durante le 4 settimane precedenti sono di usare una contraccezione d'emergenza non ormonale, ad es. un Cu-IUD. Se per la donna questa non rappresenta un'opzione praticabile o se non le è possibile recarsi tempestivamente dal medico, si raccomanda di raddoppiare la dose abituale di levonorgestrel da 1,5 mg a 3 mg per compensare la riduzione dei livelli plasmatici di levonorgestrel. E' necessario un periodo di 4 settimane affinché gli enzimi del CYP3A4 ritornino a livelli normali dopo la cessazione del medicinale che causa induzione enzimatica.

L'esposizione durante la gravidanza ad alcuni medicinali che causano induzione enzimatica è stata associata a difetti congeniti nel nascituro, perciò è molto importante che le donne che assumono questi medicinali escludano la gravidanza dopo l'uso di contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel, soprattutto quando viene assunta una dose doppia. Si ricorda ai medici prescrittori l'importanza di consigliare forme affidabili di contraccezione regolare alle donne che usano questi medicinali.

I dispositivi intrauterini in rame (Cu-IUD) sono efficaci come contraccezione di emergenza non ormonale e non sono influenzati dai medicinali a induzione enzimatica. Un Cu-IUD può essere idoneo fino a 5 giorni dopo il rapporto non protetto e, se disponibile, può essere un'alternativa appropriata per alcune donne, incluse le donne che usano medicinali che causano induzione enzimatica o medicinali a base di erbe.

Le informazioni per i prescrittori e il foglio illustrativo di questi medicinali sono stati revisionati allo scopo di evidenziare le nuove istruzioni sul dosaggio per questa categoria di donne. Le modifiche includono l'apposizione di informazioni sul confezionamento esterno, per sottolineare

i casi in cui è raccomandato il raddoppiamento della dose, e chiarimenti sui medicinali che hanno interazioni rilevanti col levonorgestrel nel foglio illustrativo.

Non è previsto alcun aumento dei rischi di effetti indesiderati dovuti a una dose più elevata in donne che in queste circostanze assumono una dose doppia di contraccettivo di emergenza contenente levonorgestrel. Tuttavia, non è stata studiata l'associazione specifica di una dose doppia di levonorgestrel durante l'uso concomitante di un induttore enzimatico, quindi si ricorda alle utilizzatrici e agli operatori sanitari di segnalare qualsiasi effetto indesiderato che si verifichi con l'uso di una dose doppia del medicinale.

Si ricorda agli operatori sanitari che levonorgestrel può inibire il metabolismo della ciclosporina e aumentare il rischio di effetti indesiderati indotti dalla ciclosporina, pertanto è necessaria una particolare considerazione per le donne che assumono sia la ciclosporina sia medicinali induttori enzimatici.

Medicinali che influenzano i livelli di levonorgestrel

- Alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. barbiturici, primidone, fenitoina o carbamazepina)
- Alcuni medicinali per il trattamento della tubercolosi (ad es. rifampicina, rifabutina)
- Alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV (ad es. ritonavir, efavirenz)
- Alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (ad es. griseofulvina)
- Medicinali a base di erbe contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

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 Importante 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.

Referente/i aziendale

Gedeon Richter Plc - GYOMROI UT 19-21, 1103 BUDAPEST-UNGHERIA

Sandoz S.p.A - Largo Umberto Boccioni 1, I-21040 Origgio / VA ITALY

Farmitalia Industria Chimico Farmaceutica S.r.l. - Viale Alcide De Gasperi 165/B, 95127 Catania Italy

HRA Pharma Italia S.r.l. - Via Cristoforo Colombo 436, 00145 Rome Italy

Riferimenti bibliografici:

Carten ML, *et al*, (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, article ID:137192