

Depressione, farmaci antidepressivi, ed esiti funzionali nelle gestanti

S.M. MARCUS, H.A. FLYNN

DEPRESSION, ANTIDEPRESSANT MEDICATION,
AND FUNCTIONING OUTCOMES AMONG PREGNANT
WOMEN

S.M. Marcus, H.A. Flynn

Department of Psychiatry, University of Michigan Depression Center,
University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA

Int. J. of Gynecol. And Obstet. 100: 248-251, 2008
0020-7292/\$ - see front matter

© 2008 International Federation of Gynecology and Obstetrics



RIASSUNTO

Obiettivo: *Descrivere i risultati perinatali dell'uso di antidepressivi e il loro rapporto con la depressione in gravidanza.*

Metodi: *Un totale di 276 donne ad alto rischio ha compilato un'intervista clinica strutturata per valutare l'impiego di farmaci antidepressivi.*

Risultati: *Nelle donne intervistate, il 13% (n = 36) ha riferito l'uso corrente di farmaci antidepressivi. Tra le donne che assumono antidepressivi e quelle che non ne fanno uso, non sono state rilevate differenze per quanto riguarda i risultati sulla depressione e sulla salute generale.*

Conclusioni: *Il monitoraggio dei sintomi depressivi nelle donne che seguono una terapia farmacologica in gravidanza è importante per ottimizzare il loro trattamento.*

Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore (MDD, *Major Depressive Disorder*) e l'aumento dei sintomi di depressione sono frequenti in gravidanza (1), ed entrambi sono stati messi in rapporto con la gestazione e con le complicanze del parto, nonché con cattivi esiti neonatali. In uno studio, i ricercatori hanno riscontrato, nelle donne con una diagnosi psichiatrica, un rischio significativamente maggiore di basso o bassissimo peso alla nascita e di neonati pretermine (2). Altri studi hanno messo in rapporto la depressione prenatale con una elevata attività fetale e con un ritardo di crescita prenatale (3), e quella postnatale ad esiti neonatali avversi (4,5). Lavori recenti hanno anche indicato che i trattamenti della depressione vicino al periodo della gravidanza sono sottoutilizzati (6). Inoltre, Cohen et al. (7) hanno dimostrato che fino all'80% delle donne posso-

no presentare una recidiva quando i loro farmaci vengono sospesi durante la gravidanza.

Notevoli controversie esistono in letteratura per quanto riguarda l'uso di antidepressivi in gravidanza. La maggior parte dei primi studi che hanno preso in esame l'uso degli antidepressivi durante la gravidanza indicano che gli antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) è improbabile che contribuiscano a importanti anomalie congenite, oltre il rischio basale dell'1-3% osservato nella popolazione generale (8-13). Tuttavia, alcuni studi segnalano che l'esposizione agli SSRI nel primo trimestre della gestazione può contribuire al parto pretermine, a una ridotta crescita del feto, e a malformazioni minori (14-16). Inoltre, ci sono stati numerosi lavori che indicano come l'esposizione prenatale agli SSRI possa accompagnarsi ad astinenza neonatale, con irritabilità, ipertonia, aumento del pianto, e alterazioni del sonno e dell'appetito. Un recente rapporto (18), che rivelava che i neonati esposti alla paroxetina durante il primo trimestre della gestazione avevano aumentato un rischio di malformazioni congenite (4%, rispetto al 2% della po-

polazione generale), ha portato alla riclassificazione di questa sostanza come farmaco di categoria D durante la gravidanza. Infine, Chambers et al. (14) suggeriscono che l'ipertensione polmonare persistente del neonato può essere associata all'uso di SSRI nel terzo trimestre di gestazione. In questi studi non c'era controllo per le malattie materne o la gravità dei sintomi. Come tale, il rapporto relativo dei sintomi depressivi materni sottotrattati e della gravità della malattia con l'uso degli SSRI non è stato esaminato. Soltanto uno studio ha confrontato soggetti di controllo (depressione senza fluoxetina) e trattati (depressione più fluoxetina) e non ha riscontrato alcun effetto dell'esposizione alla fluoxetina sul peso alla nascita, l'età gestazionale o il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale (UTIN).

Scopo del presente studio è stato quello di descrivere frequenze e tipi di uso dei comuni antidepressivi durante la gravidanza, e di esaminare le relazioni tra i diversi tipi di uso di questi farmaci e i sintomi depressivi e il funzionamento della salute in una coorte di gestanti depresse identificate in ambienti ostetrici.

Metodi

Quale parte di un più vasto progetto di screening in gravidanza, le gestanti venivano esaminate per la presenza di sintomi depressivi (media, $24 \pm 10,4$ settimane di gravidanza) quando si presentavano a visita prenatale presso 5 cliniche ostetriche affiliate all'Università del Michigan. L'età media delle partecipanti era di $28,6 \pm 6$ anni. La maggior parte erano coniugate (74%), e le altre avevano un partner fisso (10%), erano separate (1,3%), divorziate (1,8%), vedove (0,1%) o non si erano mai sposate (12,8%). La distribuzione razziale del campione rispecchiava quella dalla parte sudorientale del Michigan, come segue: 73% bianche, 13% afroamericane, 9,3% asiatiche, 2,4% ispaniche, 0,7% native americane, e 1,6% di altre razze. Una descrizione completa e dettagliata delle procedure di screening è stata riportata altrove (6). Un totale di 276 donne (il 16% di quelle sottoposte a screening) era eleggibile per lo studio e ha completato le interviste prenatali basate su un punteggio ≥ 16 nella *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*; esse riferivano di aver sofferto per una depressione maggiore negli ultimi 6 mesi, o di avere interrotto i farmaci antidepressivi dopo il concepimento. Veniva mantenuta la riservatezza e ottenuto il consenso informato, e tutte le procedure dello studio erano approvate dal comitato di revisione istituzionale della *University of Michigan Medical School*.

La sintomatologia depressiva veniva misurata usando la *Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D)*. La CES-D è ampiamente usata quale stru-

mento di screening in popolazioni non-cliniche, e ha una buona correlazione con il *Beck Depression Inventory* ($rr = 0,87$) (20). Per definire una sintomatologia depressiva di grado significativamente elevato veniva usato un punteggio cut-off standard di 16. Per valutare la presenza e la gravità di disturbi psichiatrici in atto o passati veniva somministrata la *Structured Clinical Interview del DSM-IV (SCID)*. Come riportato precedentemente (6), sulla base dello SCID il 17% (46/276) del campione rispondeva ai criteri dell'MDD, e un altro 23% a quelli di un precedente MMD ($n = 63$). Veniva somministrato anche il *Beck Depression Inventory-II* quale misura ripetuta per valutare la gravità dei sintomi di depressione. Lo stato di salute è stato valutato usando il *Medical Outcome Study (MOS) Short Form Survey (SF-36)* (21), che è stato usato quale indicatore delle manifestazioni dello stato funzionale durante la gravidanza (4, 5), e che misura 8 dimensioni: salute generale, stato fisico, ruolo dello stato fisico, dolore corporeo, vitalità, salute mentale, ruolo dello stato emotivo, e funzionamento sociale.

L'analisi dei dati ha innanzitutto descritto le frequenze di uso di farmaci antidepressivi nel campione. Le differenze medie nei punteggi BDI-II e SF-36 sono state esaminate per mezzo del test *t*, con un $P = 0,05$ considerato statisticamente significativo. Sono state calcolate anche medie, deviazioni standard e range posologici di ciascun farmaco antidepressivo.

Risultati

Di tutte le donne che hanno completato l'intervista prenatale, il 13% ($n = 36$) ha riferito l'uso in atto di farmaci antidepressivi. Come riportato precedentemente (6), altre 16 donne (6%) stavano ricevendo altri tipi di trattamento, e una minoranza delle donne che rispondevano ai criteri di MDD in atto (19%, $n = 9$) stava assumendo farmaci antidepressivi. Nessuna differenza è stata osservata, per quanto riguarda l'uso di farmaci, tra le donne con MDD e il resto del campione (cioè, le donne a rischio di depressione quale definito sopra, ma senza MDD in atto). Secondo la valutazione eseguita durante la gravidanza, non sono state evidenziate differenze significative nei punteggi del BDI-II o negli indici dello stato di salute SF-36 tra le donne con MDD che assumevano antidepressivi e quelle che non li assumevano (BDI-II medio con i farmaci $24,9 \pm 7,4$ vs BDI-II senza farmaci $28,1 \pm 9,1$). Analogamente, nel campione totale ad alto rischio (indipendentemente dallo stato MDD), non si sono riscontrate differenze di punteggi BDI-II tra le donne che assumevano antidepressivi e quelle che non li assumevano ($18,9 \pm 9,4$ vs $16,1 \pm 9,4$, rispettivamente). Differenze non sono state rilevate nemmeno in alcuna

delle scale SF-36, se si eccettua il ruolo dello stato emotivo. Nelle donne che assumevano antidepressivi, questo (che indica in quale misura il lavoro e altre importanti attività erano influenzati dai sintomi psichiatrici) era significativamente peggiore che nelle donne che non li assumevano [$t(1, 273) = 4,1, P < 0,05$].

Poiché l'uso di farmaci antidepressivi non si associava a differenze nei sintomi rispetto al gruppo che non ne faceva uso, ci siamo interessati a rilevare la durata e la posologia degli antidepressivi assunti dalle donne del nostro campione, nonché alla costanza dell'assunzione. La Tabella 1 mostra il dosaggio medio e la durata di uso di ogni farmaco antidepressivo di cui è stata riferita l'assunzione, nonché i relativi range. Tra le donne del campione sottoposto a intervista che hanno riferito l'uso di farmaci nei 2 anni precedenti la gravidanza, sono state identificate 3 categorie per quanto riguarda la continuità di tale uso: un gruppo che riferiva di avere interrotto l'assunzione del farmaco in seguito alla gravidanza (41%), uno che riferiva di avere sospeso il farmaco a causa della gravidanza, ma di averlo ripreso in un qualche momento nel corso della gestazione (21%), e uno che aveva continuato l'assunzione anche durante la gravidanza (38%). Tra questi 3 gruppi non sono state rilevate differenze nei punteggi BDI-II o negli indici dello stato di salute dell'SF-36, ma in tutti i punteggi medi BDI-III erano elevati ($18,7 \pm 11$, $21,5 \pm 9,4$, e $17,7 \pm 9,5$, rispettivamente).

Discussione

Il presente studio ha confrontato le misure della depressione e del funzionamento in termini di salute nelle gestanti reclutate presso le cliniche ostetriche e che assumevano o meno farmaci antidepressivi. Esso ha trovato che la maggior parte delle donne che facevano uso di antidepressivi, non stante ciò continuava a presentare sintomi a carico dell'umore, indicativi di un trattamento subottimale. Esso aggiunge altri elementi di conoscenza al nostro precedente lavoro in questo campo, mediante l'esame della sintomatologia depressiva (quale misurata dal BDI-II) e dello stato di salute in donne con e senza una diagnosi di MDD ottenuta con lo SCID che fanno uso di farmaci antidepressivi durante la gravidanza, nonché informazioni dettagliate basate sui dati rilevati per mezzo dell'intervista, riguardo alla posologia e alla durata del trattamento in questo gruppo di donne. I risultati sono simili a quelli riportati in un precedente studio di screening (22) in cui le donne che facevano uso di antidepressivi e quelle che non ne facevano uso avevano analoghi aumenti dei punteggi CES-D. Tuttavia, quella precedente coorte di donne conteneva un campione generale che richiedeva assistenza prenatale, e da esso non sono state

TABELLA 1 - USO RIFERITO DI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN GRAVIDANZA: POSOLOGIA MEDIA E DURATA MEDIA DI USO (N = 36)^a.

Nome del farmaco	N. ^b	Dosaggio (mg)	Durata di uso (mesi)
Fluoxetina	12	23,3 (10-40)	18 (1-108)
Sertralina	8	68,7 (50-100)	10,2 (1-48)
Paroxetina	5	30 (10-60)	11 (<1-24)
Bupropione	3	166,6 (100-200)	14,5 (<1-36)
Citalopram	3	20 (--)	4 (3-5)
Venlafaxina	1	175 (--)	20 (--)

^a I valori sono espressi come media (range).

^b Il numero riportato nella tabella è più basso del numero totale di donne che hanno riferito l'uso di antidepressivi, per la mancanza di informazioni relative alla posologia.

ottenute informazioni relativamente alla MDD e alla posologia e alla durata del trattamento farmacologico.

Il gruppo di donne prese in esame in questo studio costituiva un campione ad alto rischio di depressione, con il 17% di soggetti rispondenti agli attuali criteri di MDD all'intervista diagnostica, e un altro 24% con storia di pregresso MDD, che costituisce il più potente fattore di rischio di successiva depressione. La maggior parte delle donne studiate continuava a presentare, durante la gravidanza, sintomi a carico dell'umore quali misurati dal BDI-II, e non vi erano differenze nella gravità di tali sintomi o nello stato di salute tra quelle che assumevano farmaci e quelle che non li assumevano. Sebbene la maggioranza delle donne riferisse un uso quotidiano per almeno 8 settimane, il dosaggio medio sia della venlafaxina che del bupropione era inferiore a quello che di solito rende possibile la completa remissione dei sintomi. Come nella pratica clinica, le dosi degli SSRI superano spesso quelle medie osservate in questo studio per la fluoxetina, la paroxetina e il citalopram. Inoltre, gli studi con gli antidepressivi triciclici hanno dimostrato che come i volumi plasmatici materni aumentavano, i livelli ematici degli antidepressivi diminuivano, con conseguente riemergere dei sintomi a carico dell'umore nelle fasi ulteriori della gravidanza (23, 34). Pur non essendoci dati pubblicati sulla posologia ottimale degli antidepressivi in gravidanza, né studi che discutano specificamente l'efficacia di questi farmaci durante la gestazione, le raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con disturbo depressivo maggiore dell'*American Psychiatric Association* consigliano i seguenti dosaggi: 20-60 mg di citalopram, 20-80 mg di fluoxetina, 20-60 mg di pa-

roxetina, 150-450 mg di bupropione, e 150-375 mg di venlafaxina. Tra queste donne ($n = 254$), il 70% riferiva qualche forma di counseling o di terapia.

Le implicazioni di questi reperti sono notevoli e indicano che durante la gravidanza le donne meritano un più stretto monitoraggio dei sintomi depressivi. Nel nostro campione, la maggior parte delle donne non era trattata, e molte restavano sintomatiche nonostante l'uso della terapia farmacologica. Molti studi (25) documentano il miglioramento degli esiti cognitivi dei neonati, quando le loro madri sono trattate per depressione in gravidanza.

Un'importante considerazione metodologica di questo studio è stata che nello studio sono state incluse soltanto le donne che riferivano un certo rischio di depressione (definito principalmente come un punteggio elevato nelle misure di screening della depressione). Pertanto, noi possiamo non avere identificato donne asintomatiche che assumevano antidepressivi. Le analisi del reclutamento hanno dimostrato che soltanto l'11% delle donne che avevano assunto farmaci antidepressivi nei 2 anni precedenti lo screening non erano, sulla base dei nostri criteri di rischio, eleggibili per essere intervistate, il che indica che nello studio è stata arruolata la maggioranza (89%) delle utilizzatrici di antidepressivi. Nondimeno, gli studi futuri dovrebbero confrontare gli esiti della depressione nei gruppi

di donne che usano i farmaci, non selezionate in base al rischio di depressione. Un'altra limitazione dello studio è che, pur avendo le donne riferito posologia, durata e uso quotidiano dei farmaci, non sono stati ottenuti dati sulla compliance e sugli altri medicinali eventualmente assunti. Occorre notare che per studiare a fondo l'efficacia dei farmaci durante la gravidanza sarebbe necessario un trial clinico randomizzato, ma gran parte dei comitati di revisione interna respinge i trial che utilizzano farmaci antidepressivi in gravidanza. Inoltre, è noto che la sintomatologia depressiva può essere stata influenzata in virtù della partecipazione allo studio.

Sia nelle gestanti che nelle donne non gravide, l'obiettivo è la remissione dei sintomi. La contemporanea esposizione sia ai farmaci che ai sintomi della depressione durante la gravidanza può comportare per il feto dei rischi non necessari. Inoltre, gli attuali studi che esplorano il rischio relativo della terapia farmacologica in gravidanza possono riportare i rischi legati sia alla terapia farmacologica che alla depressione non trattata, se la popolazione del campione è simile a quella della comunità. Ciò sottolinea l'importanza clinica del monitoraggio dei sintomi a carico dell'umore quando si usa la terapia farmacologica durante la gravidanza, e di tenerli presenti quando si riferiscono i loro potenziali effetti sul neonato.

Bibliografia

- MARCUS SM, FLYNN HA, BLOW FC, LARRY JL. *Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings*. J Womens Health (Larchmt) 2005;12:373-80
- KELLY RH, RUSSO J, HOLM VL, DANIELSEN BH, ZATZICK DF, WALTER E, et al. *Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery*. Obstet Gynecol 2007;109:297-304.
- FIELD T, DIEGO M, HELGANDER REIF M. *Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review*. Infant Behav Dev 2006;29:445-55.
- McKEE MD, CUNNINGHAM M, JANKOWSKI K, ZAYAS L. *Health-related functional status in pregnancy: relationship to depression and social support in a multi-ethnic population*. Obstet Gynecol 2001;97:988-93.
- FLETCHER WJ, KASIK-MILLER S. *Changes in functional health status during normal pregnancy*. J Fam Pract 1998;47:209-12.
- FLYNN HA, BLOW FC, MARCUS SM. *Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices*. Gen Hosp Psych 2006;28:289-95.
- COHEN LS, ALTSHULER LL, HARLOW BL, NONACS R, NEWPORT DJ, VIGUERA AC, et al. *Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment*. JAMA 2006;295:499-507.
- ALTSHULER LL, COHEN L, SZUBA MP, BURT VK, GITLIN M, MINTZ J. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am J Psychiatry 1996;153:592-606.
- ADDIS A, KOREN G. *Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies*. Psychol Med 2000;30:89-94.
- COHEN LS, HELLER VL, BAILEY JW, GRUSH L, ABLON JS, BOUFFARD SM. *Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine*. Biol Psychiatry 2000;48:996-1000.
- GOLDSTEIN DJ. *Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn*. J Clin Psychopharmacol 1995;15:417-20.
- NULMAN I, KOREN G. *The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation*. Teratology 1996;53:304-8.
- ERICSON A, KALLEN B, WIHOLM B. *Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:503-8.
- CHAMBERS CD, HERNANDEZ-DIAZ S, VAN MARGER LJ, WERLER MM, LOUIK C, JONES KL, et al. *Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. New Engl J Med 2006;354:579-87.
- HENDRICK V, SMITH LM, SURI R, HWANG S, HAYNES D, ALTSHULER L. *Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication*. Am J Obstet Gynecol 2003;188:812-5.
- KALLEN B. *Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:312-6.
- NORDENG H, LINDEMANN R, PERMINOV KV, REIKVAM A. *Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors*. Acta Paediatr 2001;90:288-91.

18. GlaxoSmithKline. Study EPIP083 (Preliminary report) 2005. <http://ctr.gsk.com/uk/Summary/paroxetine/studylist.asp>.
19. SURI R, ALTSHULER L, HENDRICK V, RASGON N, LEE E, MINTZ J. *The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome*. Arch Women Ment Health 2004;7:192-200.
20. SANTOR DA, ZUROFF DC, RAMSAY JO, CERVANTES P, PALACIOS J. *Examining scale discriminability in the BDI and CES-D as a function of depressive severity*. Psychol Assess 1995;7:131-9.
21. HAYES RD, SHERBOURNE CD, MAZEL RM. *The RAND 36-Item health survey 1.0*. Health Econ 1993;2:217-27.
22. MARCUS SM, FLYNN HA, BLOW F, BARRY K. *A screening study of antidepressant treatment rates and mood symptoms in pregnancy*. Arch Women Ment Health 2005;8:25-7.
23. ALTSHULER LL, HENDRICK VC. *Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels*. J Clin Psychopharmacol 1996; Feb;16:78-80.
24. WISNER KL, PEREL JM, WHEELER SB. *Tricyclic dosage requirements across pregnancy*. Am J Psychiatry 1993;150: 1541-52.
25. NULMAN I, ROVET J, STEWART DE, WOLKOFF L, PACE-ASCIAK P, SHUHAIBER S, et al. *Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study*. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ LYBELLA compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA Una compressa rivestita con film contiene: clomadinone acetato 2 mg, etinilestradiolo 0,030 mg Per gli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film rotonde, leggermente rosate.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Contraccezione ormonale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

4.2.1 Somministrazione delle compresse Ciascuna compressa deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi. La somministrazione deve essere sospesa per i successivi 7 giorni; una emorragia simil mestruale dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di LYBELLA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora. Le compresse devono essere tolte dal blister e deglutite intere, se necessario con poca acqua, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana. Le compresse vanno assunte giornalmente secondo la direzione della freccia.

4.2.2 Inizio della terapia Quando non sia stato assunto un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale). La prima compressa deve essere assunta il primo giorno della mestruazione. Se la prima compressa è assunta il primo giorno della mestruazione, l'efficacia della contraccezione inizia a partire dal primo giorno di terapia e continua anche durante i 7 giorni di sospensione. La prima compressa può anche essere assunta dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale sia che l'emorragia sia terminata o no. In questo caso occorrerà prendere ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di somministrazione. Se le mestruazioni sono iniziate da più di 5 giorni, occorre attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA.

Passaggio a LYBELLA da un altro contraccettivo ormonale. Passaggio da un contraccettivo ormonale a 22 giorni o a 21 giorni: tutte le compresse del precedente contraccettivo devono essere assunte come di consueto. La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. In questo caso non c'è intervallo fra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Passaggio da un contraccettivo ormonale in confezione da 28 compresse: LYBELLA deve essere iniziato dopo aver terminato l'ultima compressa "attiva" della confezione (cioè dopo aver assunto la 21^a o 22^a compressa). La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. Non deve esserci intervallo tra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola): la prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto: si può iniziare con LYBELLA il giorno della rimozione dell'impianto o il giorno in cui era prevista l'iniezione successiva. Devono essere prese ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre Dopo raschiamento o aborto nel primo trimestre la somministrazione di LYBELLA può essere iniziata subito. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre Dopo il parto, la somministrazione a madri che non allattano può essere iniziata dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di trattamento con LYBELLA. Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza prima di iniziare la terapia o attendere il successivo periodo mestruale.

Allattamento (vedi 4.6) LYBELLA non deve essere impiegato nelle donne che allattano.

Dopo l'interruzione di LYBELLA Dopo aver interrotto la terapia con LYBELLA, il primo ciclo mestruale potrebbe ritardare di circa 1 settimana.

4.2.3 Assunzione non corretta Se si è dimenticato di assumere una compressa, ma la si assume comunque entro 12 ore, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Le successive compresse vanno assunte come di norma. Se sono passate più di 12 ore dalla dimenticanza, l'effetto contraccettivo è ridotto. La compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente. Le compresse successive devono essere assunte all'ora usuale. Inoltre devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio i preservativi, per i successivi 7 giorni. In questi 7 giorni vanno oltre la fine della confezione in uso, la confezione successiva di LYBELLA deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza interruzione alcuna (regola dei 7 giorni). Il flusso mestruale probabilmente non si verificherà se non al termine della seconda confezione. Comunque, una emorragia intermestruale o uno "spotting" potrebbe verificarsi durante l'assunzione delle compresse. Se il flusso manca al termine dell'assunzione della seconda confezione deve essere eseguito un test di gravidanza.

4.2.4 Istruzioni in caso di vomito Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa, la compressa deve essere considerata non assunta e l'assorbimento può essere incompleto e non è assicurata un'adeguata contraccezione. In tal caso devono essere seguite le istruzioni sopra indicate nel paragrafo "Assunzione non corretta". L'assunzione di LYBELLA deve essere continuata. Tuttavia, devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche per il resto del ciclo.

4.3 Controindicazioni I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati nelle condizioni seguenti. Inoltre l'uso di LYBELLA deve essere interrotto immediatamente in caso di gravidanza o una di queste situazioni: - trombosi venosa o arteriosa pregressa o in corso, (per esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, ictus) - prodromi o segni di trombosi, tromboflebiti o sintomi embolici, per esempio attacco ischemico transitorio, angina pectoris - interventi chirurgici programmati (almeno 4 settimane prima dell'intervento) e per i periodi di immobilità, ad esempio dopo incidenti (es. apparecchi gestiti dopo un incidente) - diabete mellito con sofferenza vascolare - diabete non controllato - ipertensione non controllata o aumento significativo della pressione arteriosa (valori costantemente superiori a 140/90 mm Hg) - epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali - prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una precedente gravidanza o terapia estrogenica - sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare - anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto - dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedi sezione 4.8) - inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita) - presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero - gravi alterazioni del metabolismo lipidico - pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave - comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di inusuale intensità - anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali (emicrania accompagnata) - disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito - disturbi motori (in particolare paresi) - aumento di frequenza di crisi epilettiche - depressione di grado severo - otosclerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze - amenorrea da causa non accertata - iperplasia endometriale - sanguinamento genitale da causa non accertata - ipersensibilità al clomadinone acetato, all'etinilestradiolo o agli eccipienti. La presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi venosa o arteriosa possono costituire controindicazione (vedi sezione 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego Avvertenze Il fumo aumenta il rischio di severi effetti collaterali cardiovascolari se associato all'impiego dei contraccettivi orali combinati (COC). Il rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette ed è molto pronunciato nelle donne oltre i 35 anni di età. Le pazienti fumatrici oltre i 35 anni di età devono adottare altri metodi contraccettivi. La somministrazione di COC comporta un rischio aumentato di malattie severe, quali infarto miocardico, tromboem-

bolia, ictus o tumori epatici. Altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e di mortalità. In presenza di una delle condizioni o fattori di rischio di seguito indicati, il beneficio legato alla somministrazione di LYBELLA deve essere valutato in rapporto ai rischi e discusso con la paziente prima di iniziare la terapia. Se durante il trattamento si osserva peggioramento di una di queste forme morbide o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** - I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. - L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se LYBELLA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: - età - anamnesi familiare positiva (es. trombosi venosa o arteriosa in fratelli, o genitori in età relativamente giovane) - Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'uso di COC - immobilizzazione protratta (vedi sezione 4.3) - obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) - il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con l'età - fumo - dislipoproteinemica - obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) - ipertensione - distensione delle valvole cardiache - fibrillazione atriale - anamnesi familiari positive per tromboembolia arteriosa in fratelli o genitori in età relativamente giovane. Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'impiego di COC. Altre condizioni mediche correlate alla circolazione sanguigna sono: - diabete mellito, - S.S. sindrome uremica emolitica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa), anemia a cellule falciformi. In considerazione del rapporto beneficio/rischio si deve tener presente che un adeguato trattamento delle malattie sopra indicate può ridurre il rischio di trombosi. Fattori biochimici, che indicino una predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, sono: resistenza alla APC (proteina C attivata), iperomocitemia, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulanti). Bisogna tenerne in considerazione l'aumentato rischio tromboembolico durante il puerperio. Non esiste un'opinione condivisa sulla possibile relazione fra tromboflebiti superficiali e/o venosatiche e l'etiologia del tromboembolismo venoso. Sintomi di una trombosi venosa o arteriosa possono essere: - dolore e/o gonfiore ad una gamba - improvviso e forte dolore al braccio con o senza irradiazione al braccio sinistro - improvvisa dispnea, improvviso attacco di tosse da causa non nota - inattesa intensa e persistente cefalea - improvvisa perdita parziale o completa della vista, diplopia, disartria o afasia - vertigini, perdita di conoscenza che in alcuni casi può includere un attacco di epilessia focale - improvvisa debolezza o intorpidimento di un lato del corpo o di parte di esso - disturbi motori - dolore addominale acuto. Le donne che assumono COC devono essere informate che devono consultare il loro medico nell'evenienza di possibili sintomi di trombosi. LYBELLA deve essere sospeso in caso di sospetto di comparsa di trombosi. L'aumento della frequenza e dell'intensità di attacchi di emicrania durante l'assunzione di LYBELLA (che può essere segno prodromico di accidente cerebrovascolare) può essere motivo di sospensione immediata dell'uso di COC. **Tumori** Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore della cervice in relazione all'uso prolungato di contraccettivi orali in pazienti con infezioni da papilloma virus umano, ma è discusso il ruolo di altri fattori in tale evenienza (ad es. il numero di partners o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedi anche "Controlli medici"). Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che con l'uso di contraccettivi orali, esiste un lieve incremento del rischio di tumore mammario (RR= 1.24). L'aumento del rischio è transitorio e decresce gradualmente entro 10 anni dopo la sospensione del trattamento. Questi studi non danno indicazione delle cause. Il maggior rischio osservato può essere attribuito alla diagnosi precoce di tumore mammario nelle pazienti che assumono COC, agli effetti biologici dei COC, o ad entrambi i fattori. In rari casi, nelle pazienti che assumono contraccettivi orali, sono stati riscontrati tumori epatici benigni ed, in casi ancora più rari, tumori maligni. In casi isolati questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali. In caso di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, di epatomegalia o di segni di emorragia intra-addominale la possibilità di tumore epatico deve essere presa in considerazione e LYBELLA deve essere sospeso. **Altre condizioni** Sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa in molte pazienti che assumono contraccettivi orali ma gli incrementi clinicamente significativi sono rari. La correlazione fra uso di contraccettivi orali ed ipertensione clinicamente manifesta non è stata finora confermata. Se in corso di trattamento con LYBELLA l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere LYBELLA ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con LYBELLA potrà essere ripresa dopo che la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma. Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi ricidiva durante assunzione di COC. Nelle pazienti con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiari di ipertrigliceridemia aumenta il rischio di pancreatite in trattamento con COC. Disturbi epatici acuti o cronici possono richiedere l'interruzione del trattamento con COC fino a quando i valori di funzionalità epatica non si siano normalizzati. Recidive di ittero colestatico che si sia manifestato precedentemente in gravidanza o con uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione del trattamento con COC. I contraccettivi orali possono modificare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche che utilizzano contraccettivi orali devono essere monitorate attentamente. In rari casi può comparire coasma, in particolare nelle donne con storia di coasma gravidico. Le pazienti con tendenza al coasma devono evitare l'esposizione al sole ed ai raggi ultravioletti durante l'uso di contraccettivi orali. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. **Precauzioni** La somministrazione di estrogeni o COC può avere effetti negativi su alcune condizioni o patologie. Un'attenta osservazione medica è necessaria in questi casi: - epilessia - sclerosi multipla - tetania - emicrania (vedi sezione 4.3) - asma - insufficienza cardiaca o renale - chorea minor - diabete mellito (vedi sezione 4.3) - malattie del fegato (vedi sezione 4.3) - alterazioni del metabolismo lipidico (vedi sezione 4.3) - malattie auto-immuni (incluso il lupus eritematoso sistemico) - obesità - ipertensione (vedi sezione 4.3) - endometriosi - varici - fibriti (vedi sezione 4.3) - disturbi dell'emocoagulazione (vedi sezione 4.3) - mastopatia - miomi uterini - herpes gestazionale - depressione (vedi sezione 4.3) - malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedi sezione 4.3) **Controlli medici** Prima di prescrivere contraccettivi orali, deve essere effettuata una completa anamnesi personale e familiare, prendendo in considerazione le controindicazioni (vedi sezione 4.3) ed i fattori di rischio (vedi sezione 4.4) e deve essere effettuata una visita medica. Il controllo deve essere ripetuto almeno 1 volta l'anno durante l'uso di LYBELLA. È anche importante un controllo periodico dello stato generale di salute in quanto alcune controindicazioni (es. attacchi ischemici transitori) o alcuni fattori di rischio (es. anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta nel corso della terapia con contraccettivi orali. La visita deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, LYBELLA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione dell'efficacia** La dimenticanza di una compressa (vedi "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la sommini-