

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
AL. 1313. 1315

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

Promozione e tutela della salute psicosessuale in età giovanile

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

- Questa fiducia viene ora incrinata dalle affermazioni di esperti che, basandosi sulle più recenti ricerche, hanno rilevato una maggior frequenza di tromboembolie venose profonde fra le utilizzatrici di pillole contenenti progestinici di *terza generazione*.
- La trombosi venosa profonda è la formazione di coaguli nelle vene, prevalentemente degli arti inferiori e del bacino. A volte essa si complica con il distacco di un embolo, che va ad occludere un'arteria (embolia). Quando il processo interessa il cuore, il polmone o il cervello si tratta di un'evenienza molto grave.
- Gli studi citati in questi giorni dalle fonti di informazione rilevano che i progestinici di *terza generazione* (*gestodene e desogestrel*) aumentano effettivamente il rischio di trombosi venosa profonda, ma nello stesso tempo precisano che si tratta di un evento raro.

Possibili rischi associati ai contraccettivi orali

La pillola aumenta il rischio vascolare arterioso?

- I risultati degli studi condotti negli ultimi sette anni su contraccettivi orali (OC), infarto miocardico e attacco ischemico cerebrale sono conflittuali. Le stime variano da rischio relativo di 1 a rischio relativo compreso fra 2 e 5. Queste differenze sono probabilmente dovute a una maggiore prevalenza, negli studi con i rischi relativi maggiori, di fumatrici e di ipertese non diagnosticate o non trattate.

Un aumento considerevole (da 7 a più di 100) del rischio relativo di infarto miocardico e attacco ischemico cerebrale è stato osservato tra le utilizzatrici di CO che fumano o soffrono di ipertensione arteriosa.

E' stato proposto che il tipo di progestinico impiegato possa modificare il rischio vascolare arterioso associato all'uso di CO. In realtà, quando la dose di estrogeni è inferiore a 50 mcg, il rischio di attacco ischemico non differisce fra le donne che assumono CO contenenti desogestrel o gestodene e le donne che assumono CO contenenti levonorgestrel o norethindrone.

Identificare le donne che non dovrebbero utilizzare la contraccezione ormonale (neoplasie mammarie)

- Il timore più consistente è di *somministrare contraccettivi ormonali a donne portatrici di neoplasie mammarie non riconosciute*. Il cancro mammario, tuttavia, è particolarmente raro tra le donne di età inferiore ai 30 anni (4 casi per 100.000 donne negli stati Uniti), mentre nelle donne di età superiore il rischio è più elevato (per donne di età 40-44 anni l'incidenza è di 62 casi per 100.000 donne, mentre per età 45-49 anni l'incidenza ammonta a 101 casi per 100.000 donne). Mancano, inoltre, prove dell'efficacia dell'esame senologico nel ridurre la mortalità per questa patologia.

Identificare le donne che non dovrebbero utilizzare la contraccezione ormonale(2)

- La raccolta dell'anamnesi (età superiore a trenta anni e storia familiare con due parenti di primo grado affette) identifica le donne ad aumentato rischio di cancro mammario, che possono beneficiare di un esame delle mammelle prima della somministrazione di contraccettivi ormonali
Per le *giovani donne*, un cancro mammario non riconosciuto è una probabilità remota; l'efficacia dell'esame mammario in questo gruppo non è chiara, mentre il rischio di gravidanza è elevato: il beneficio atteso con l'uso della contraccezione appare ben più consistente del teorico rischio associato all'esposizione ormonale.
Le *donne d'età superiore ai 40 anni* rappresentano il 7% delle utilizzatrici di contraccettivi ormonali. In questo particolare gruppo, in assenza di familiarità per cancro mammario, non è provata l'utilità dell'esame senologico come requisito per l'inizio della contraccezione ormonale.

Possibili rischi associati ai contraccettivi orali

La pillola aumenta il rischio di tumore al seno?

- La possibile associazione tra utilizzo di contraccettivi orali (CO) e aumento del rischio di tumore al seno è stata valutata in oltre 60 studi osservazionali. I dati di una meta-analisi pubblicata in *Lancet* nel 1996 - che comprende 54 studi e include i dati relativi a 53.297 donne con cancro al seno e oltre 100.000 donne senza cancro (controlli) - indicano che le donne utilizzatrici di CO e quelle che ne hanno terminato l'assunzione da non più di 10 anni **hanno un rischio di avere una diagnosi di tumore al seno 1.24 volte superiore (rischio relativo)** a chi non ha mai utilizzato questi farmaci (con intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.15 e 1.33). A 10 anni di distanza da quando è terminata l'assunzione di CO, il rischio diventa simile a quello di coloro che non li utilizzano.

Possibili rischi associati ai contraccettivi orali

La pillola aumenta il rischio di tumore al seno?

Uno studio caso controllo apparso successivamente (*The Women's Contraceptive and Reproductive Experiences - Women's CARE Study*), condotto in cinque stati degli Stati Uniti, ha coinvolto 4575 donne con cancro al seno e 4682 controlli di età compresa fra 35 e 64 anni. **Non è stata identificata nessuna associazione statisticamente significativa fra utilizzo di CO e tumore mammario.** Anche l'analisi per sottogruppi (che ha tenuto conto di utilizzo attuale o in passato di CO, dosaggio estrogenico, durata dell'assunzione, età alla prima assunzione e intervallo di tempo dall'ultima assunzione) non ha evidenziato nessuna associazione fra CO e cancro mammario. I risultati sono sovrapponibili fra le due fasce di età 35-44 anni e 45-64 anni.

Non è possibile escludere che donne con una storia familiare di cancro mammario o con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 possano avere, in seguito all'assunzione di CO, un rischio per tumore mammario maggiore di quello di altre donne

T.O.S. e CA Mammario

- Donne di età superiore ai 50 anni:
5-6 casi x 1000 donne x anno
- Donne di età superiore ai 50 anni in T.O.S. da 5 anni: 7
casi x 1000 donne x anno
- Rischio relativo (R.R.) = 1,20-1,22
Incremento del 20-22% del Rischio di CA Mammario,
equivalente ad 1 caso in più
x 1000 donne x anno

La posizione della Organizzazione Mondiale della Sanità

- IARC convoca regolarmente gruppi internazionali di esperti per valutare il rischio carcinogenico determinato da agenti, combinazioni di agenti ed esposizioni. È importante rilevare che IARC **non valuta il profilo rischi-benefici complessivo** in termini di salute pubblica e neppure in termini di rischio complessivo di cancro per composti che hanno un effetto protettivo nei confronti di alcune neoplasie e aumentano il rischio di altre. **Nella revisione IARC, l'utilizzo di CO combinati risulta modificare in piccola misura il rischio di neoplasia, aumentandolo in alcuni organi o tessuti (cervice uterina, mammella, fegato) e diminuendolo in altri (endometrio, ovaio).** Alcuni dei dati disponibili sono stati desunti da ricerche condotte con preparati contraccettivi combinati di dosaggio superiore a quelli attualmente utilizzati.

Possibili rischi associati ai contraccettivi orali (neoplasia cervicale)

- Una metanalisi di 28 studi osservazionali di coorte e caso-controllo - comprendente i dati relativi a 12.531 donne con cancro cervicale - ha valutato la **possibile associazione tra utilizzo di contraccettivi orali (CO) e aumento del rischio di tale neoplasia. Nella revisione si conclude che il rischio relativo (RR) di cancro cervicale aumenta nelle donne utilizzatrici di CO rispetto alle donne che non ne hanno mai fatto uso. L'aumento risulta proporzionale alla durata dell'utilizzo: per assunzioni di durata minore ai 5 anni, tra 5 e 9 anni o di almeno 10 anni, il RR è risultato rispettivamente di 1.1 (95% CI 1.1-1.2), 1.6 (95% CI 1.4-1.7), 2.2 (95% CI 1.9-2.4). Gli stessi dati, aggiustati per presenza di HPV, abitudine al fumo, numero di partner, utilizzo di metodi contraccettivi di barriera e esecuzione di screening citologico, sono risultati simili per tutte le donne, sia per il carcinoma squamoso che per l'adenocarcinoma della cervice.**
Quando si considerano solamente i dati degli studi su donne HPV positive, i risultati sono simili a quelli ottenuti senza questa restrizione. L'aumento di RR di neoplasia cervicale nel tempo è presente anche nelle donne HPV negative, ma l'effetto risulta meno marcato e comunque statisticamente non significativo rispetto alle donne non utilizzatrici (dopo almeno 10 anni di assunzione: RR 1.3, 95% CI 0.9-1.9).

Valutare l'impatto della contraccezione ormonale su altre condizioni di rischio per la salute

- La contraccezione ormonale esporrebbe al rischio di **comparsa di patologie del tratto biliare e tumori epatici benigni**. Attualmente non esistono indicazioni al loro screening tra le utilizzatrici di contraccettivi ormonali.
Non sono stati convalidati i timori insorti in passato a proposito del rischio di comparsa di tumori epatici maligni o di accrescimento di leiomiomi uterini. In particolare i fibromi, anche se documentati precedentemente, non costituiscono controindicazione all'uso di metodi ormonali.

Le utilizzatrici di contraccettivi ormonali sono a **maggior rischio per malattie sessualmente trasmesse: chlamydia e HPV**, mentre non sarebbero conclusive le osservazioni sull'HIV. D'altra parte, queste pazienti ricorrono probabilmente meno di altre all'uso del preservativo. E' quindi importante sensibilizzare in ogni caso le pazienti che usano contraccettivi ormonali alla prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse. Sottoporre le giovani donne a screening annuale per chlamydia e gonorrea, se indicato dalla presenza d'altre condizioni di rischio, è importante a prescindere dall'uso di contraccettivi ormonali.

Valutare l'impatto della contraccezione ormonale su altre condizioni di rischio per la salute(2)

In teoria l'uso di contraccettivi ormonali **potrebbe influenzare la progressione del cancro cervicale**. L'adesione ai programmi di screening triennali con Pap test può efficacemente identificare i precursori della neoplasia cervicale. Tra le adolescenti l'incidenza di cancro cervicale si aggira su 2 casi per 1.000.000 donne, mentre tra loro si potranno verificare 175.000 gravidanze indesiderate. Negare l'accesso alla contraccezione ormonale alle giovani donne che non aderiscono al Pap test può comportare un aumento delle gravidanze indesiderate, non compensato dal riconoscimento di un numero significativo del ca cervicale.

L'esplorazione pelvica bimanuale in una donna che richiede contraccezione ormonale può portare alla fortunata scoperta di una neoplasia ovarica, ma questo tipo d'esame non si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità da cancro ovarico.

Formulazioni orali con solo progestinico in commercio in italia

CERAZETTE
NACREZ
AZALIA

} EE = 0 µg Desogestrel = 75 µg

Unica pillola a base di solo progestinico
attualmente in commercio in Italia

Cerazette, Nacrez, Azalia



Pillole a base di solo progestinico oggi (POPs)

**Inibizione dell'ovulazione
Modifiche del muco cervicale e
dell'endometrio**

1 cpr al giorno per 28 gg, senza intervallo

Pillole a base di solo progestinico (POPs)

**Possibile l'utilizzo in allattamento
e nelle donne che non possono assumere
estrogeni**

Pillole a base di solo progestinico

Effetti collaterali

- **Profilo mestruale imprevedibile (amenorrea, bleeding/spotting)**
- **L'incidenza degli effetti collaterali (tensione mammaria, cefalea, nausea) è più bassa di quella osservabile con le COCs.**

Contracezione ormonale non orale

Le formulazioni progestiniche iniettabili

I contraccettivi iniettabili con solo progestinico sono composti da uno steroide di sintesi che dalla sede di iniezione viene lentamente rilasciato in circolo, offrendo una efficacia contraccettiva della durata di 2 o 3 mesi a seconda della molecola utilizzata:

- **medrossiprogesterone acetato (MPA)**: la singola dose è di 150mg, da ripetere ogni tre mesi
- **noretisterone enantato (NET-EN)**: la singola dose è di 200mg, da ripetere ogni due mesi

E' un metodo altamente efficace (indice di Pearl <1). L'effetto contraccettivo è multiplo e si deve all'azione sul muco cervicale, all'inibizione della secrezione ipofisaria gonadotropinica e all'atrofia endometriale

Contracezione ormonale non orale

Le formulazioni progestiniche iniettabili

• Può essere un metodo contraccettivo appropriato per donne che:

- stanno allattando;
- non desiderano un contraccettivo ad assunzione quotidiana per paura di dimenticarlo;
- non possono utilizzare preparati estroprogestinici (ad esempio le fumatrici di oltre 35 anni di età).

In caso di allattamento, la prima dose va somministrata non prima di 6 settimane dal parto. La quota di molecola attiva che passa nel latte materno in seguito all'assunzione di contraccettivi progestinici è maggiore per le formulazioni iniettabili rispetto a quelle orali.

Al di fuori dell'allattamento, la prima iniezione si effettua entro il 7° giorno di un ciclo mestruale. Nell'eventualità di prima somministrazione in un periodo diverso del ciclo, o di ritardo oltre le due settimane nelle somministrazioni seguenti, una copertura contraccettiva addizionale va prevista nei 7 giorni successivi all'iniezione

Contracezione ormonale non orale

Le formulazioni progestiniche iniettabili

• **La contraccezione iniettiva con MPA, riducendo i livelli sierici di estrogeni, può associarsi a una riduzione della densità minerale ossea, in maniera direttamente proporzionale alla durata di utilizzo.**

• **Esistono quindi riserve sull'impiego di MPA come contraccettivo nelle donne sotto i 18 anni di età e, per lo stesso motivo, nelle donne sopra i 45 anni o in quelle che presentano, indipendentemente dall'età, un rischio aumentato di osteoporosi (familiarità, assunzione a lungo termine di corticosteroidi, eparina o anticonvulsivanti, malassorbimento intestinale, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, fumo, abuso di alcool o caffeina, anoressia o bulimia).**

L'utilizzo a lungo termine (oltre i due anni) non è consigliabile e va considerato solo se altri metodi risultano inadeguati

Contracezione ormonale non orale

I contraccettivi iniettabili combinati

- I contraccettivi iniettabili combinati (CIC) contengono una molecola estrogenica a breve durata d'azione e un progestinico a lunga durata d'azione. L'iniezione intramuscolare, nel muscolo deltoide o gluteo, va effettuata entro il 5° giorno di un ciclo mestruale spontaneo e ripetuta mensilmente (ogni 28-33 giorni). Due tipi di formulazioni sono disponibili attualmente (nessuna in commercio in Italia):
 - 25mg medrossiprogesterone acetato/5mg estradiolo cipionato
 - 50mg noretisterone acetato/5mg estradiolo cipionato

Il meccanismo contraccettivo è da attribuire all'inibizione dell'ovulazione e all'azione sul muco cervicale, con efficacia contraccettiva molto alta (indice di Pearl <1)

Contracezione ormonale non orale

Gli impianti sottocutanei

- Sono costituiti da un vettore polimerico flessibile non biodegradabile (capsule o bastoncini) inserito nel tessuto sottocutaneo, che diffonde lentamente un progestinico nei tessuti circostanti, assorbito poi dal sistema circolatorio e distribuito sistematicamente, evitando elevate concentrazioni iniziali a livello epatico.
I progestinici utilizzati sono diversi a seconda della formulazione:
 - **Impianti con levonorgestrel**
 - **Impianti con etonogestrel**
 - **Impianti con nestorone**
 - **Impianti con nomegestrolo**

IMPLANON O NEXPLANON

Metodo di contraccezione a regolazione ormonale.

Si tratta di un filo di 4 cm di lunghezza e dello spessore di 2 mm, è un impianto non biodegradabile che contiene 68 mg di etonogestrel (progestinico), che viene applicato chirurgicamente nel braccio non dominante sotto la cute.

L'impianto funziona a rilascio graduale, deve essere inserito nell'organismo entro cinque giorni dall'inizio del ciclo e ha una funzionalità di 3 anni.

Questo impianto comporta una serie di vantaggi rispetto alla pillola convenzionale, innanzitutto garantisce una minor fallibilità nelle donne in evidente sovrappeso, ed è maggiormente tollerato dalle utenti con problemi cardiovascolari.



La sua efficacia è molto alta come nel caso dei coc e anche se comporta una serie maggiore di controindicazioni, viene comunque consigliata (in alcuni casi si è riscontrata amenorrea permanente evento che sul piano medico è ininfluente ma che su quello psicologico ha creato qualche problema alle donne, le quali si sono sentite private della propria femminilità).

Il vantaggio principale di questo metodo contraccettivo è che non si rischia di dimenticare di assumere la dose quotidiana di anticoncezionale, come invece può accadere con la pillola, e riduce quindi al minimo il rischio di una gravidanza.

L'applicazione deve essere fatta da medici competenti e anche la sua rimozione deve essere seguita da uno specialista, può essere richiesta in un qualunque momento, ma al termine dei tre anni deve assolutamente essere eseguita.

Il passaggio da un impianto all'altro è immediato e garantisce la totale copertura contraccettiva, nelle donne molto in sovrappeso è consigliabile far rimuovere l'impianto dopo due anni, ma tale decisione seguirà ovviamente i consigli del medico.

Contracezione ormonale con progestinici

Controindicazioni

- presenza di sanguinamenti non indagati
- presenza o storia recente di carcinoma della mammella
- storia personale o presenza di cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari
- trombosi venosa profonda in atto
- malattie epatiche: epatite virale in fase attiva, cirrosi non compensata, adenoma o carcinoma epatico
- emicrania con aura
- allattamento, prima di 6 settimane dopo il parto

Pillola e allattamento

Contracezione progestinica

- I metodi progestinici sono considerati compatibili con l'allattamento. Gli studi osservazionali condotti sul loro impiego non hanno registrato conseguenze su volume e composizione del latte materno o hanno rilevato un lieve aumento della produzione di latte e della durata dell'allattamento, ma ulteriori ricerche sono necessarie per precisare se e quali sono gli effetti della contraccezione ormonale su qualità e quantità del latte materno.

Non sono state osservate differenze sull'accrescimento del bambino, anche se gli studi non distinguono tra allattamento materno esclusivo e parziale. Un unico studio ha mostrato per i metodi progestinici una parziale protezione da perdita di massa ossea per la madre.

La maggior parte degli autori propongono di iniziare la contraccezione progestinica sei-otto settimane dopo il parto, a lattazione stabilizzata, anche se un'introduzione precoce non avrebbe effetti sull'allattamento e sul neonato. I metodi progestinici sono considerati compatibili con l'allattamento dalla *American Academy of Pediatrics*.

CONTRACCZIONE D'EMERGENZA

CPC

“.....utilizzo di tutti quei metodi contraccettivi in grado di fornire alla donna un mezzo privo di rischio per prevenire una gravidanza indesiderata dopo un rapporto sessuale non protetto, o in caso di fallimento del metodo contraccettivo”.

OMS 2005

Position paper sulla contraccezione d'emergenza per via orale

6 Giugno 2011

S.I.C Società italiana della contraccezione

SMIC Società Medica Italiana per la contraccezione

Si definisce contraccezione d'emergenza una metodica di contraccezione di supporto da utilizzare, prima possibile, a seguito di un rapporto sessuale non protetto. La contraccezione d'emergenza si definisce come “metodica contraccettiva”, poiché può solo prevenire e non interrompere una gravidanza già in atto. Inoltre si definisce come “metodica di supporto” in quanto il suo utilizzo non è da considerarsi come metodo contraccettivo abituale o di prima scelta, ma solo quando altri metodi non siano stati del tutto o correttamente utilizzati. Infine il termine complementare di “emergenza” suggerisce la necessità dell'uso tempestivo, dopo un rapporto non adeguatamente protetto, per massimizzarne l'efficacia, e sottolinea ulteriormente che tali regimi non sono proposti per un uso abituale, ma esclusivamente sporadico.

- La contraccezione d'emergenza è un **metodo contraccettivo di scorta**, che le donne possono utilizzare nei primi giorni dopo un rapporto non protetto per prevenire la gravidanza.
- La Contraccezione d'emergenza **non** è destinata ad un uso regolare.

INDICAZIONI

- Rapporto senza alcuna protezione contraccettiva
- Rottura o sfilamento del condom
- 3 o più pillole contraccettive consecutive dimenticate (2 o più se dosaggio di EE ≤ 20mcg)
- Assunzione con più di 12 ore di ritardo della pillola a base di solo desogestrel (minipillola)
- Più di 2 settimane di ritardo per l'iniezione contraccettiva di progestinico
- Distacco o prematura rimozione del cerotto contraccettivo, espulsione o anticipata rimozione dell'anello vaginale
- Fallito coitus interruptus
- Errore nel calcolo del periodo ovulatorio
- Espulsione parziale o completa di uno IUD con rapporto intervenuto negli ultimi 7 giorni
- Violenza sessuale in assenza di protezione contraccettiva

IN PASSATO

1960..... Metodo Morris massicce dosi di estrogeni

Morris JM, Van Wageningen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. The role of estrogens. Am J Obstet Gynecol 1966

1974: Regime Yuzpe 100 mcg Ethinilestradiolo + 0,5 mg levonorgestrel, ripetuto dopo 12 h

Yuzpe AA, Lances WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. Fertil Steril 1977

1976: The copper intrauterine device

Lippes J., Malik T., Tatum HJ. The postcoital copper-T. ADV Plan Parent 1976

**1999: FDA approva una pillola
a base di solo levonorgestrel
0,75 mg**

1999: Mifepristone

Von Hertzen H, Van Look PFA, Research on new methods of emergency contraception. Int Fam Plann Perspect 1996

2009: Ulipristal acetato

Glasier AF, Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010

Contraccezione d'emergenza: opzioni presenti in Italia

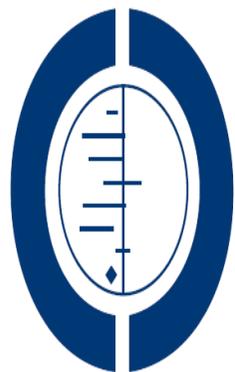
- PREPARATI A BASE DI SOLO LEVONORGESTREL 1.5 mg (i soli con autorizzazione AIFA)
 - L'efficacia è del'88-95%

*In Europa (2009) approvato un nuovo contraccettivo d'emergenza, l'**Ulipristal Acetato (ellaOne®)** al dosaggio di una compressa da 30 mg entro 120 ore da un rapporto non protetto, ora recepito anche in Italia.*

- PREPARATI ESTRO/PROGESTINICI (off label)
 - metodo YUZPE(200mcg di EE i+1.0mg di LNG, in due somministrazioni, entro 72 ore dal rapporto a rischio e a distanza di 12 ore):
 - L'efficacia dello Yuzpe è del 75%.
- IUD
 - IUD al rame entro 5 giorni dal rapporto non protetto.
 - L'efficacia è del 98%.

Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (Review)

Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Gli autori hanno concluso che la somministrazione di CE:

- **non incrementa il tasso di malattie sessualmente trasmesse**
- **non diminuisce l'uso di contraccezione di barriera (condom)**
- **non incoraggia all'uso lassista della contraccezione**
- **non ha impatto negativo su comportamenti sessuali o riproduttivi.**
- **il dare in anticipo la CE ne aumenta l'uso e diminuisce il tempo di latenza nell'assunzione.**

NG (Norlevo, Lonel,Levonelle)

me all'Ulipristal acetato sono i soli
arati approvati dall'AIFA per l'uso
e contraccettivi d'emergenza.

l loro utilizzo è necessaria la
crizione medica??!!

onfezione consiste in una compressa
5 mg da assumere una sola volta.

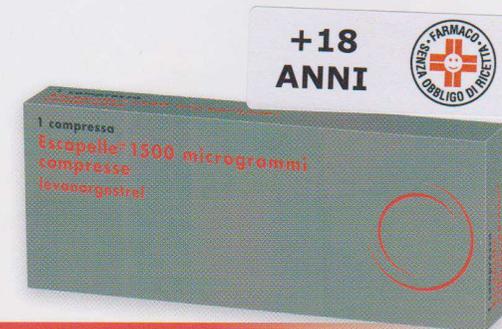
Escapelle®

1500 mcg

Levonorgestrel

* La pillola per la contraccezione di emergenza ⁽²²⁾

- Studi clinici hanno dimostrato che previene le gravidanze attese fino all'85% dei casi ⁽²²⁾
- La compressa deve essere presa non più tardi di 72 ore dal rapporto sessuale non protetto ⁽²²⁾
- Non ha effetto abortivo ⁽²²⁾
- Ai dosaggi indicati non si ritiene che il levonorgestrel possa indurre significative modifiche dei fattori della coagulazione, del metabolismo lipidico e dei carboidrati. ⁽²²⁾



1 compressa
1500 mcg levonorgestrel

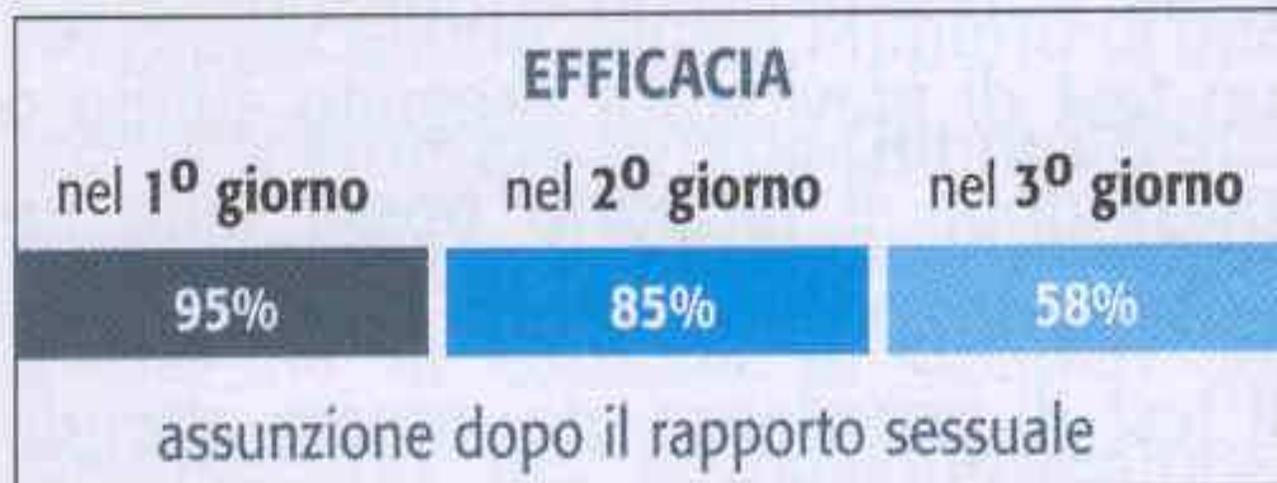
★ Classe SSN: C
P.P. 13,30 €

Da vendersi dietro presentazione
di ricetta medica non ripetibile

Il LNG, utilizzato nel dosaggio di 1,5 mg in unica somministrazione riduce complessivamente il rischio di gravidanza dell'88%. L'efficacia è massima entro le prime 24 ore (riduzione del rischio del 95%) e diminuisce progressivamente con il ritardo nell'assunzione del farmaco.

In particolare la percentuale di successo è pari all'85% con assunzione tra 25 e 48 ore ed al 58% tra 49 e 72 ore.

E' da ricordare che l'OMS raccomanda l'utilizzo della dose singola da 1.5 mg.



MECCANISMO D'AZIONE

- Incremento della viscosità del muco cervicale
- Diminuzione del Ph del fluido intrauterino
- Diminuzione del numero di spermatozoi in utero

Kesseru E. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. Contraception 1974

Nessuna interferenza sul muco cervicale

Do Nascimento JA. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeilin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. Hum Reprod. 2007

Nessuna modificazione istologica sull'endometrio e sulla sua maturazione

Nessuna modificazione al microscopio elettronico

Durand M. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception 2001

Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstet Gynecol 2002

Raymond EG, Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception of markers of endometrial receptivity. Hum Reprod 2000

Do Nascimento, In vivo assessment of human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeilin-A in human endometrium after levonorgestrel- emergency contraceptive pill administration. Human Reprod 2007

Inibizione del picco di LH o ritardata dismissione

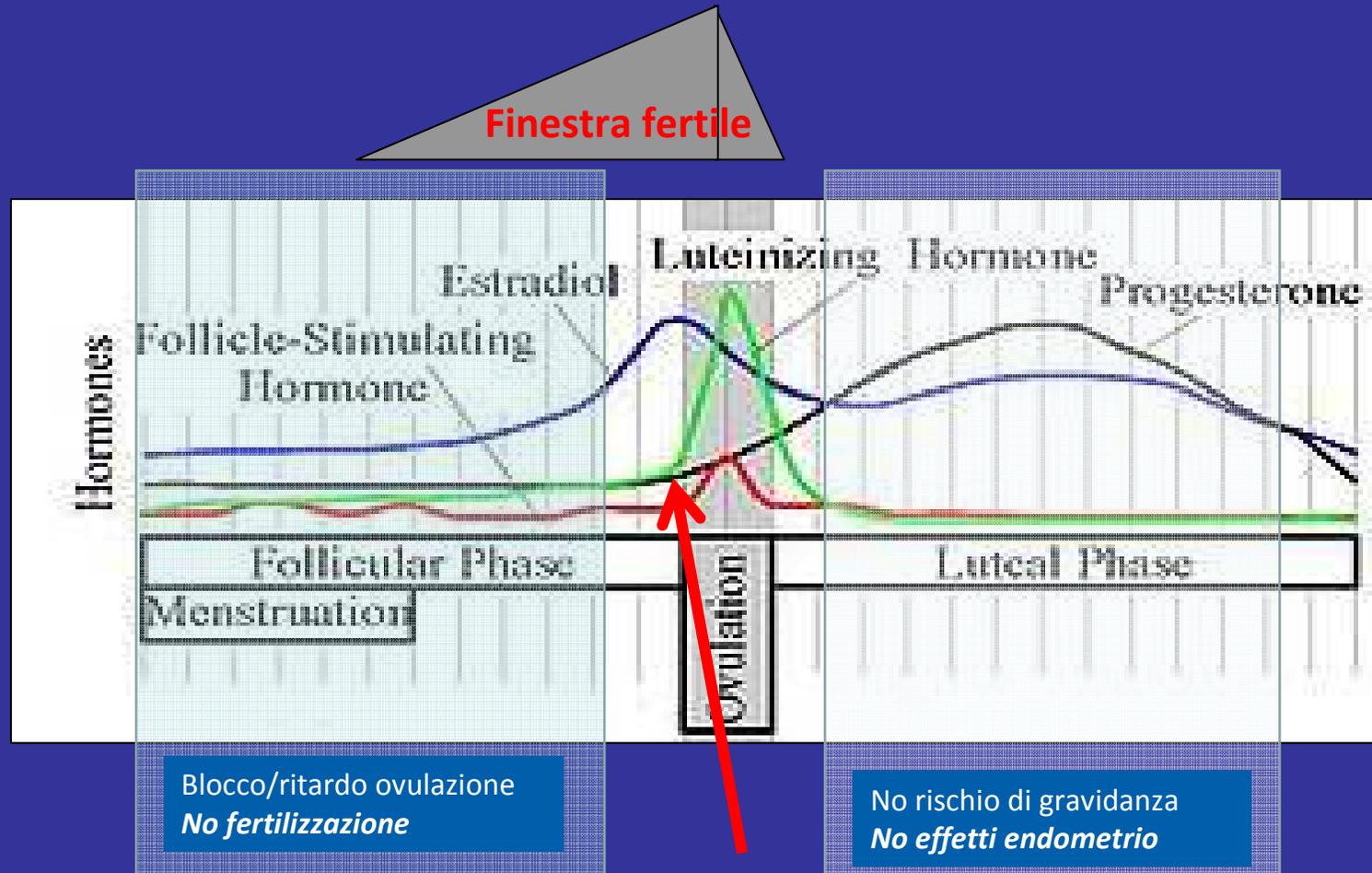
Hapangama D. The effects of preovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001

Durand M. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001

Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obst Gynec* 2002

Croxatto HB. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004.

Inibizione del picco di LH o ritardata dismissione



il levonorgestrel non riesce ad inibire l'ovulazione quando la salita dell'LH è già cominciata.

Nel 2011 la FIGO (Federazione Internazionale Ginecologi ed Ostetrici) e l'ICEC (Consorzio Internazionale sulla Contraccezione d'emergenza) hanno rinnovato lo statement sul meccanismo d'azione che riporta:

1. L'inibizione o il ritardo dell'ovulazione sono i principali e possibilmente i soli meccanismi d'azione del LNG come contraccettivo d'emergenza (CE);
2. Revisioni delle evidenze suggeriscono che il LNG NON può prevenire l'impianto di un ovocita fertilizzato. Quindi, termini relativi ad un ruolo sull'impianto non dovrebbero essere utilizzati negli stampati dei prodotti a base di LNG come contraccettivo d'emergenza;
3. Il fatto che il LNG come contraccettivo d'emergenza non abbia dimostrato effetti sull'impianto spiega perché tali contraccettivi non siano al 100% efficaci nel prevenire la gravidanza, e che siano meno efficaci se presi con ritardo. Alle donne deve essere fornito un chiaro messaggio che la contraccezione d'emergenza è più efficace, quanto prima è assunta;
4. La contraccezione d'emergenza orale non interrompe la gravidanza (qualsiasi definizione di gravidanza si utilizzi). Tuttavia, la contraccezione d'emergenza per via orale può prevenire il numero degli aborti volontari riducendo le gravidanze non desiderate.

EFFICACIA

Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception
for prevention of pregnancy (Review)

Halpern V, Raymond EG, Lopez LM



THE COCHRANE
COLLABORATION®

L'efficacia del LNG sembra
essere stata sovrastimata

Attualmente si ritiene che
essa prevenga l'87% delle
gravidanze indesiderate

entro le 24 h

EFFETTI COLLATERALI

Nausea	16%
Vomito	4 %
Cefalea	16%
Tensione mammaria	17
Astenia	17
Sanguinamento irregolare	16%
Dolore addominale lieve	17%
Mestruazione anticipata	15%
Mestruazione ritardata	18%

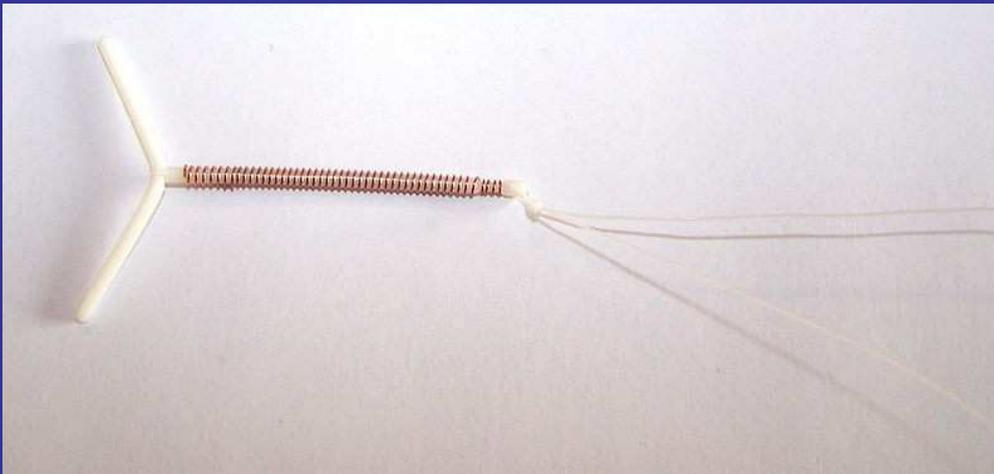
CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità verso il composto
 - Gravidanza

Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception; notice. Fed Regist 1997

IUD

- Efficacia dal 94% al 98% se inserito entro
120 h
- Poco tollerato
- Rapporto costo/beneficio sfavorevole



Zhou L. Emergency contraception with multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. Contraception 2001

Lo IUD al rame è appropriato per la contraccezione d'emergenza in quelle donne che soddisfano i criteri per l'inserimento dello IUD ed è il metodo più efficace se inserito fino a 5 giorni dopo un rapporto non protetto

ACOG 2010

MIFEPRISTONE

In vitro inibisce la reazione di
capacitazione degli spermatozoi umani

Yang J. Progesterone and RU486: opposing effects in human sperm.
Proc. Nat Acad Sci 1994

Ha un effetto dose-dipendente nel bloccare
e/o ritardare l'ovulazione

Marions L. Emergency contraception with mifepristone and
levonorgestrel: mechanism of action. Ob Gyn 2002

Aumento dose-dipendente dell'espressione dei
recettori steroidei nelle cellule dell'endometrio e
della tuba.

Inibizione dello sviluppo endometriale

*Efficacia contraccettiva dell'87% entro 72 h e del
61% entro le 120 h*

Effetti collaterali comparabili
al LNG

10 mg rappresenta
la dose più
equilibrata

Efficacia
comparabile al
LNG

Scarsi effetti
collaterali

**Von Hertzen, Lancet
2002**



La contraccezione d'emergenza deve essere resa disponibile anche per quelle donne che presentano controindicazioni all'uso dei contraccettivi orali convenzionali

ACOG 2010

Non è in assoluto necessario né un esame clinico né un test di gravidanza prima della prescrizione ed assunzione della contraccezione d'emergenza con LNG

Il trattamento dovrebbe essere iniziato il prima possibile dopo un rapporto non protetto

Non esistono dati sulla sicurezza dei regimi per la contraccezione d'emergenza se usati di frequente per lunghi periodi.. Tuttavia sembra che il maggiore effetto collaterale in cui si può incorrere siano le irregolarità mestruali

Non è necessario seguire un follow-up dopo l'assunzione del contraccettivo. La pz però deve essere informata sugli eventuali effetti collaterali e del fatto che un eventuale ritardo del flusso mestruale superiore a 7gg richiede un accertamento clinico perché potrebbe essersi instaurata una gravidanza

ACOG 2010

Un metodo contraccettivo a lungo termine può essere iniziato dopo l'utilizzo di un contraccettivo d'emergenza; da iniziare dopo il successivo flusso mestruale in modo da escludere una gravidanza

Unione europea

- Dal 2002 una Risoluzione del Parlamento europeo sulla salute e i diritti sessuali e riproduttivi raccomanda ai governi degli Stati membri e dei paesi candidati di agevolare l'accesso alla contraccezione d'emergenza a prezzi accessibili

Stati Uniti

- Dal 2006, per decisione della Food and Drug Administration, la pillola del giorno dopo è liberamente venduta tra i medicinali da banco e quindi non solo nelle farmacie ma anche nei supermercati. Tutte le donne che abbiano compiuto i 18 anni possono acquistarla senza prescrizione medica. Permane per le minorenni l'obbligo di presentazione della ricetta. Dal 2009 l'acquisto senza ricetta è stato esteso anche alle ragazze diciassetenni

Francia

- È disponibile nelle farmacie senza la necessità di prescrizione medica. È inoltre disponibile gratuitamente nelle scuole anche per ragazze minorenni, senza l'obbligo di dichiarare la propria identità

Spagna

- Dal 2009 la pillola del giorno dopo è acquistabile in tutte le farmacie senza ricetta, anche dalle minorenni. In precedenza la pillola richiedeva la prescrizione medica, tuttavia poiché la legge spagnola permette ai Comuni libertà di scelta rispetto a tali ambiti regolamentari, in alcuni centri la distribuzione della pillola del giorno dopo era già libera e gratuita.

Svizzera

- Dal 2002 è disponibile nelle farmacie senza la necessità di prescrizione medica.

Regno Unito

- È disponibile senza la prescrizione medica in tutto il territorio britannico, alcune città come Manchester hanno iniziato in via sperimentale la distribuzione gratuita.

Italia

- La pillola del giorno dopo può essere venduta dietro prescrizione medica con ricetta non ripetibile. Per poter assumere il farmaco è quindi necessario rivolgersi a un consultorio, (presidio istituzionalmente deputato ai temi della contraccezione e della procreazione responsabile), al proprio medico di famiglia, a un ginecologo, al pronto soccorso oppure a un presidio di guardia medica.
- La pillola del giorno dopo è prescrivibile anche a minorenni, considerate dalla legge 194/78 "sessualmente emancipate" dal momento del compimento del sedicesimo anno di età.
- Il personale sanitario è tenuto al segreto professionale, e la prescrizione relativa è considerata prestazione d'urgenza, perché eventuali ritardi potrebbero correlarsi ad un maggior rischio di gravidanza indesiderata.

Altri Stati

- La pillola del giorno dopo è disponibile senza prescrizione medica nei seguenti paesi: Sudafrica, Albania, Algeria, Australia, Belgio, Canada (Québec), Cile, Danimarca, Finlandia, Grecia, Israele, Messico, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo Svezia, Romania e Brasile

- La Chiesa cattolica ha mosso numerose obiezioni all'utilizzo della pillola del giorno dopo sostenendo che la sua commercializzazione come contraccettivo d'emergenza non sia moralmente accettabile. sostenendo che una «azione "antinidatoria" della pillola del giorno dopo, in realtà, nient'altro [sarebbe] se non un aborto realizzato con mezzi chimici».
- Secondo la Chiesa, infatti, «la gravidanza [...] comincia dalla fecondazione e non già dall'impianto della blastocisti nella parete uterina, come invece si tenta di suggerire implicitamente». Tale posizione non tiene conto degli studi più recenti che escludono l'effetto abortivo qualunque definizione di gravidanza si utilizzi. Ritenendo la pillola del giorno dopo un farmaco abortivo ed in considerazione del fatto che «il risultato finale [dell'utilizzo del farmaco] sarà [...] l'espulsione e la perdita di questo embrione», la Chiesa ha esortato «vivamente tutti gli operatori del settore a mettere in atto con fermezza un'obiezione di coscienza *morale* [...] di fronte a nuove forme nascoste di aggressione agli individui più deboli ed indifesi, come è il caso dell'embrione umano», benché in molti paesi l'obiezione di coscienza contro questo farmaco sia illegale.

- **Considerando la contraccezione di emergenza una forma di aborto gli ambienti cattolici italiani vorrebbero, se non vietarla esplicitamente, farla rientrare nell'ambito della Legge n.194 del 22 maggio 1978, ovvero sottoporre le donne che vorrebbero assumerla a tutti i controlli e le procedure previste in quel caso. In tal modo il farmaco diverrebbe di fatto inutilizzabile visto che la legge 195/78 prevede un tempo di attesa di almeno 7 giorni dalla richiesta di aborto all'intervento contro il limite di 48-72 ore dal rapporto sessuale previsto per l'assunzione della pillola del giorno dopo.**
- **La legge 194 del 22 maggio 1978 prevede l'obiezione di coscienza esclusivamente nei confronti dell'aborto, pertanto la prescrizione e la fornitura della pillola del giorno dopo rientrano nella normale giurisdizione del rapporto medico-paziente, che non prevede che il medico possa negare un trattamento richiesto dal paziente sulla base di convinzioni morali personali. Nonostante ciò si è sviluppato un dibattito intorno all'esistenza o meno del diritto da parte degli operatori sanitari cattolici di ricorrere all'obiezione di coscienza, cioè di rifiutarsi di prescrivere la pillola alle donne che la richiedono, basata sull'interpretazione della pillola del giorno dopo come farmaco abortivo.**

- **Nei primi mesi del 2008 si è nuovamente sviluppata la polemica intorno all'illegittimità dell'obiezione di coscienza nel caso della pillola del giorno dopo. A tal proposito l'allora Ministro della Salute Livia Turco ha dichiarato che «La pillola del giorno dopo e la contraccezione d'emergenza vanno garantite in consultori, pronto soccorso e presidi di guardia medica» invitando «a segnalare tutti i casi nei quali nelle strutture del servizio sanitario nazionale si incontrino difficoltà per ottenere la prescrizione della “pillola del giorno dopo”»**
- **Gli articoli del "Codice di deontologia medica", emanato il 16 dicembre 2006 dalla "Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici chirurghi e degli Odontoiatri", cui si fa riferimento in questo dibattito sono l'art. 8 sull'Obbligo di intervento in cui si dice che "il medico, indipendentemente dalla sua abituale attività, non può mai rifiutarsi di prestare soccorso o cure d'urgenza e deve tempestivamente attivarsi per assicurare assistenza" e l'art. 22 secondo il quale "il medico al quale vengano richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico, può rifiutare la propria opera, a meno che questo comportamento non sia di grave e immediato nocimento per la salute della persona assistita e deve fornire al cittadino ogni utile informazione e chiarimento".**

Se è da ritenersi ormai accertata la possibilità di somministrare la contraccezione d'emergenza alle minori che la richiedono anche in assenza dei legali rappresentanti (purché ne siano acquisite la conoscenza della maturità psichica raggiunta, le condizioni di salute e le motivazioni che le inducono alla scelta indicata), e tutt'ora dibattuta l'età minima. Molti ritengono essere i 13 anni il limite minimo per la liceità prescrittiva desumendolo dall'art. 5 della legge 66/1996 "Norme contro la violenza sessuale" secondo cui *"non è punibile il minore che, al di fuori delle ipotesi previste nell'art. 609-bis, compie atti sessuali con un minore che abbia compiuto gli anni 13, se la differenza di età tra i soggetti non è superiore ai tre anni"*.

7) Sintesi del counseling sulla contraccezione d'emergenza

La contraccezione d'emergenza, per le sue stesse caratteristiche, viene per lo più prescritta in situazioni in cui non vi è tempo per effettuare un counseling adeguato e completo.

Quindi è opportuno che il medico, al di là di fornire le dovute informazioni pratiche relative all'uso del farmaco prescritto, colga l'occasione della richiesta della contraccezione d'emergenza per indirizzare la donna/la coppia, verso momenti successivi di riflessione finalizzata a:

- farle comprendere chiaramente l'importanza di utilizzare un metodo contraccettivo stabile, efficace e sicuro;
- motivarla alla scelta del metodo contraccettivo più idoneo al suo caso specifico.

Inoltre, sarebbe auspicabile che il medico, nel colloquio che effettua con le proprie pazienti in occasione della loro scelta contraccettiva, precisi che, tra le altre possibili metodiche contraccettive a disposizione della coppia, la contraccezione d'emergenza rappresenta un'opzione di supporto. Ciò assume maggiore rilievo se la coppia utilizza metodi a bassa affidabilità/efficacia o suscettibili di errore nell'uso.

Nell'ambito della contraccezione, infatti, vanno considerate sia le metodiche di vera prevenzione primaria (prima dei rapporti o durante i rapporti) sia quelle di prevenzione secondaria, come appunto la contraccezione d'emergenza. Non considerare quest'ultima nel colloquio del medico per la pianificazione familiare con la donna/coppia, determina una carenza informativa importante.

Inoltre, definire la contraccezione d'emergenza come contraccezione di supporto implica il sottolineare durante il colloquio che la contraccezione d'emergenza non deve mai sostituire le metodiche contraccettive primarie, evitando che tale mezzo anticoncezionale perda il suo ruolo di rimedio d'emergenza per assumere quello improprio di metodo ripetitivo e abituale di contraccezione.

Vanno cioè sempre enfatizzati l'occasionalità e specificità della sua indicazione ed il reale meccanismo d'azione, facendo comprendere alla donna la necessità di utilizzarla il più presto possibile dopo un rapporto non protetto.

L' Ulipristal acetato :

(commercializzato come **Ellaone**) è un farmaco utilizzabile come metodo di contraccezione d'emergenza durante le 120 ore (5 giorni) successive ad un rapporto sessuale.

- E' attualmente in vendita in Regno Unito, Francia, Germania , Spagna e Italia .
- Ellaone va assunto nella quantità di una compressa non appena possibile e comunque non oltre cinque giorni dal rapporto non protetto dopo aver eseguito un test di gravidanza
- La compressa può essere assunta a stomaco pieno o vuoto. Se subentra vomito nelle tre ore successive all'assunzione, va assunta un'altra compressa.
- Il principio attivo di Ellaone, l'ulipristal acetato, agisce da modulatore del recettore del progesterone, legandosi ai recettori ai quali normalmente si lega il progesterone e inibendo così l'azione dell'ormone. Grazie alla sua azione sui recettori del progesterone, Ellaone impedisce l'instaurazione della gravidanza intervenendo nell'ovulazione e con possibili modificazioni della maturazione e spessore endometriale.
- Esercita un blocco della crescita preovulatoria di LH e quindi ad un ritardo dell'ovulazione.

ULIPRISTAL ACETATO

- APPARTIENE ALLA CLASSE DEI MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE DEL PROGESTERONE , DERIVATO DAL 19-NORPROGESTERONE E AD OGGI E' APPROVATO PER LA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA
- IN EUROPA COMMERCIALIZZATO DAL 2009, IN ITALIA DAL 2011

Modulatori selettivi del recettore

- Farmaci che agiscono attraverso il recettore nucleare e mostrano **un'azione agonista o antagonista**
- a seconda di diversi tessuti
- Molti SRMs agiscono attraverso una conformazione del recettore che è strettamente bilanciata tra agonismo e antagonismo.
 - Agonismo: in tessuti in cui la concentrazione di coattivatori è maggiore dei corepressori
 - Antagonismo: in quei tessuti dove predominano i corepressori.

Applicazioni in contraccezione degli SPRM

Meccanismi studiati:

- Inibizione del picco LH e ovulazione
 - Ottenibile con **posologie a basse dosi per singola somministrazione** (come per **contraccezione d'emergenza**) sia con posologie a bassissime dosi continue
- Prevenzione trasformazione secretoria:
 - ottenibile o con posologie ad alte dosi singole o con bassissime dosi per una settimana
- Mestruazione anticipata:
 - Ottenibile con posologie ad alte dosi giornaliere per almeno 4-5 giorni
- In associazione a POP per controllo del bleeding
 - Ottenibile con posologia a dosaggio elevato, dose singola
- Azioni sulla motilità tubarica?
 - Non vi sono dati

Razionale d'azione della contraccezione d'emergenza orale

Possibilità di gravidanza

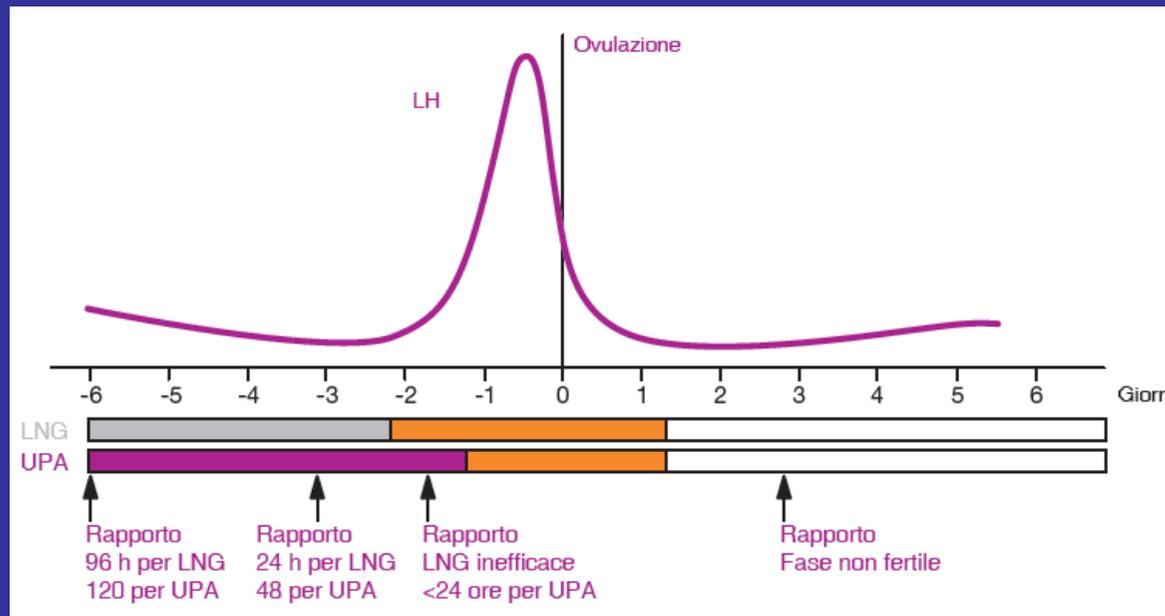
Sicurezza!



Ritardare l'ovulazione di almeno 5 giorni rende non fertilizzabile l'ovocita e infertile lo sperma, quindi, non può instaurarsi una gravidanza.

UPA: Inibizione della rottura follicolare a 5 giorni dal trattamento in base ai livelli di LH

Meccanismo d'azione differenza tra UPA e LNG



UPA è efficace nello spostare l'ovulazione anche quando i livelli di LH hanno iniziato a salire

Razionale d'azione della contraccezione d'emergenza orale

Ritardare l'ovulazione di almeno 5 giorni rende non fertilizzabile l'ovocita e infertile lo sperma, quindi, non può instaurarsi una gravidanza.

QUINDI

- -Ulipristal acetato come opzione contraccettiva d'emergenza è attivo anche quando somministrato in fase follicolare estremamente tardiva
 - ossia se i livelli di LH hanno già cominciato a salire,
- - in momenti in cui i contraccettivi d'emergenza a base di levonorgestrel non sarebbero più efficaci.

UPA è efficace quanto il LNG entro 72 h dal rapporto non protetto

UPA somministrato entro 48–120 ore per la contraccezione d'emergenza

SICUREZZA E TOLLERABILITA'

- 876 donne trattate(61.4%) ha riferito un totale di 2,232 eventi avversi, di cui il 49.6% sono stati considerati possibilmente correlati al trattamento
- La maggior parte degli EA (89.1%) era lieve o moderato come intensità e si è risolto spontaneamente.

UPA somministrato entro 48–120 ore per la contraccezione d'emergenza: Conclusioni

- I risultati di questo studio dimostrano che ulipristal acetato è un efficace contraccettivo d'emergenza fino a 120 ore dal rapporto non protetto, essendo quindi il primo EC con solide evidenze di efficacia anche per un utilizzo tardivo.
- Il farmaco inoltre è ben tollerato.

Ulipristal acetato in confronto a levonorgestrel per la Contraccezione d'emergenza.

Trial randomizzato e metanalisi

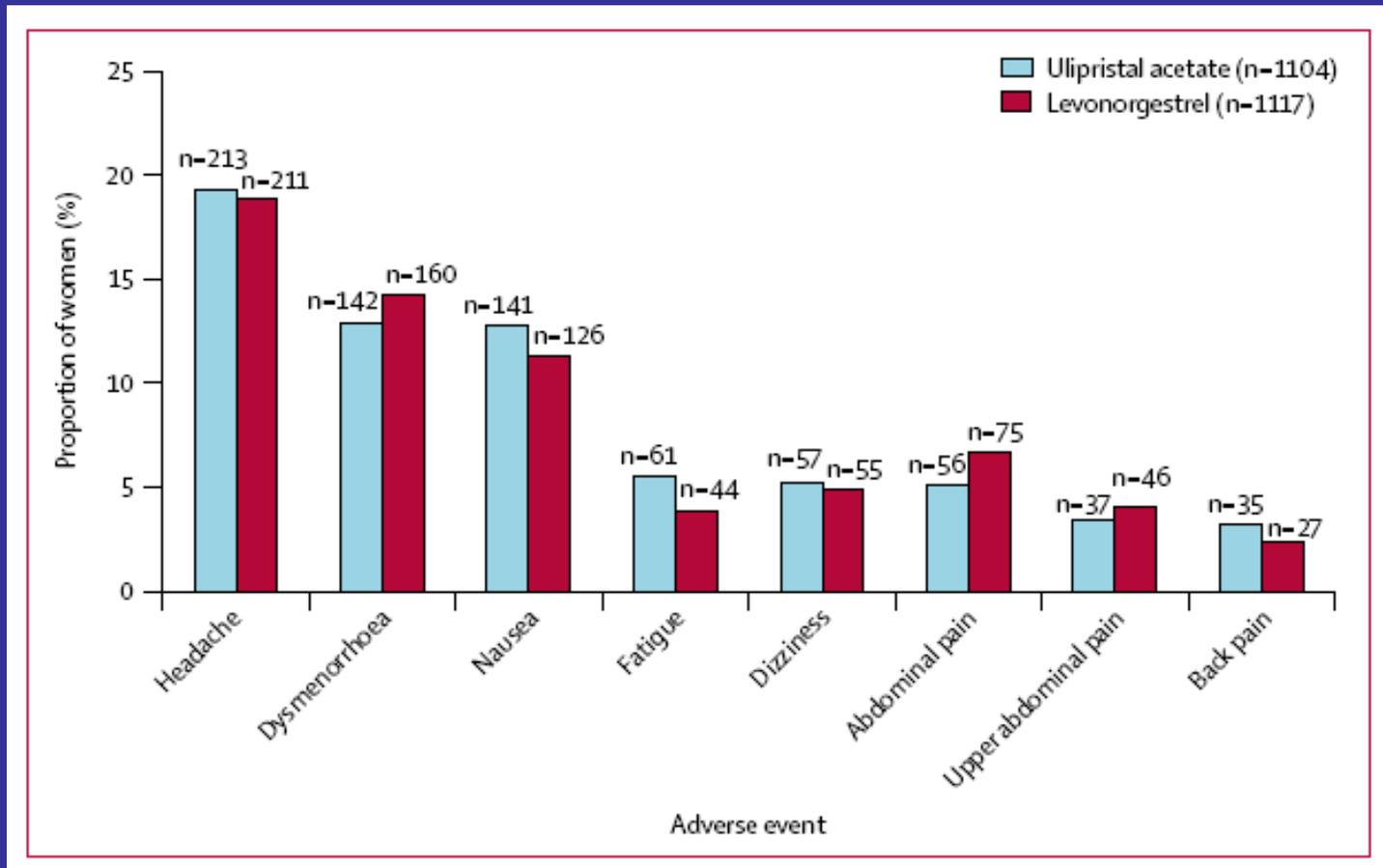
Risultati end point secondario di efficacia

- 203 donne hanno assunto EC tra 72 e 120 h dopo un rapporto non protetto (ulipristal acetato n=97; levonorgestrel n=106).
 - Tutte e 3 le gravidanze riscontrate si sono avute nel gruppo levonorgestrel
- In donne che hanno assunto EC tra 72-120 h, sono risultate prevenute, in maniera statisticamente significativa, più gravidanze nel gruppo ulipristal che nel gruppo levonorgestrel, ($p=0.037$).
- L'Odds ratio per il tasso di gravidanza in tale gruppo è stato 0,57 (IC95% 0,29–1,09).

Ulipristal acetato in confronto a levonorgestrel per la Contraccezione d'emergenza: Metanalisi

- Ulipristal acetato ha quasi **dimezzato il rischio di gravidanza** rispetto al levonorgestrel, entro 120 h dal rapporto non protetto (**OR 0,55**, 95% CI 0,32–0,93).
 - Nel caso che l'EC fosse assunto **entro le 24 ore** dal rapporto non protetto, **il rischio di gravidanza è risultato diminuito di due terzi** rispetto al levonorgestrel (**OR 0,35**, 0,11–0,93).

Ulipristal acetato in confronto a levonorgestrel per la Contraccezione d'emergenza. Trial randomizzato e metanalisi



- Eventi avversi (EA) sono stati riportati in 597(54%) delle 1104 donne nel gruppo ulipristal e in 626 (56%) delle 1117 donne del gruppo levonorgestrel.
- 94% degli eventi nel gruppo ulipristal e nel gruppo levonorgestrel sono stati valutati come lievi o moderati
- Gli EA più frequentemente riportati sono risultati simili nei due gruppi

Le diverse opzioni contraccettive d'emergenza orali secondo i tempi di somministrazione

0–24 ore: frequenza di gravidanza (per 1.000 donne) (Glasler, 2010)

Cifre stimate senza alcun intervento

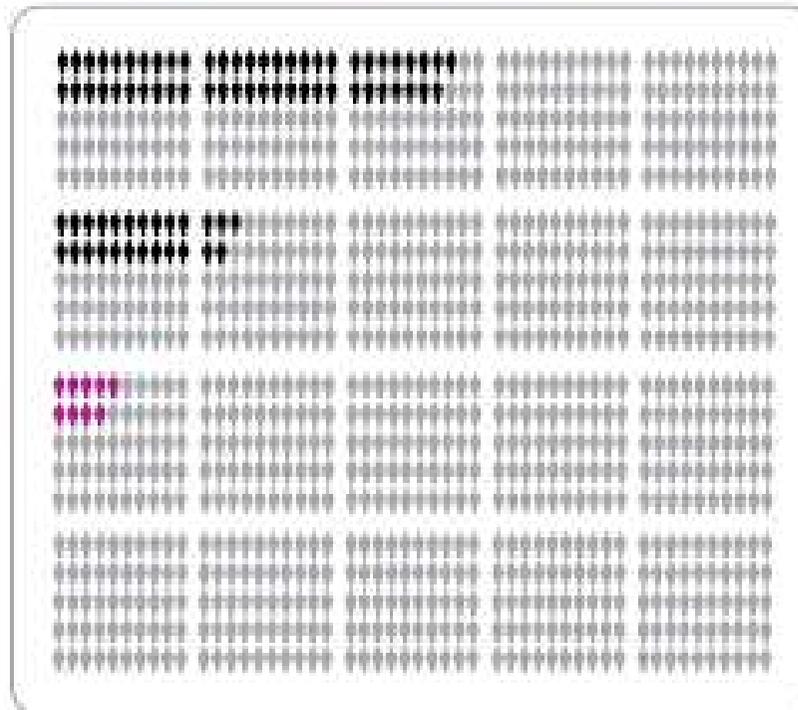
55 su mille

Con levonorgestrel

25 su mille

Con ellaOne

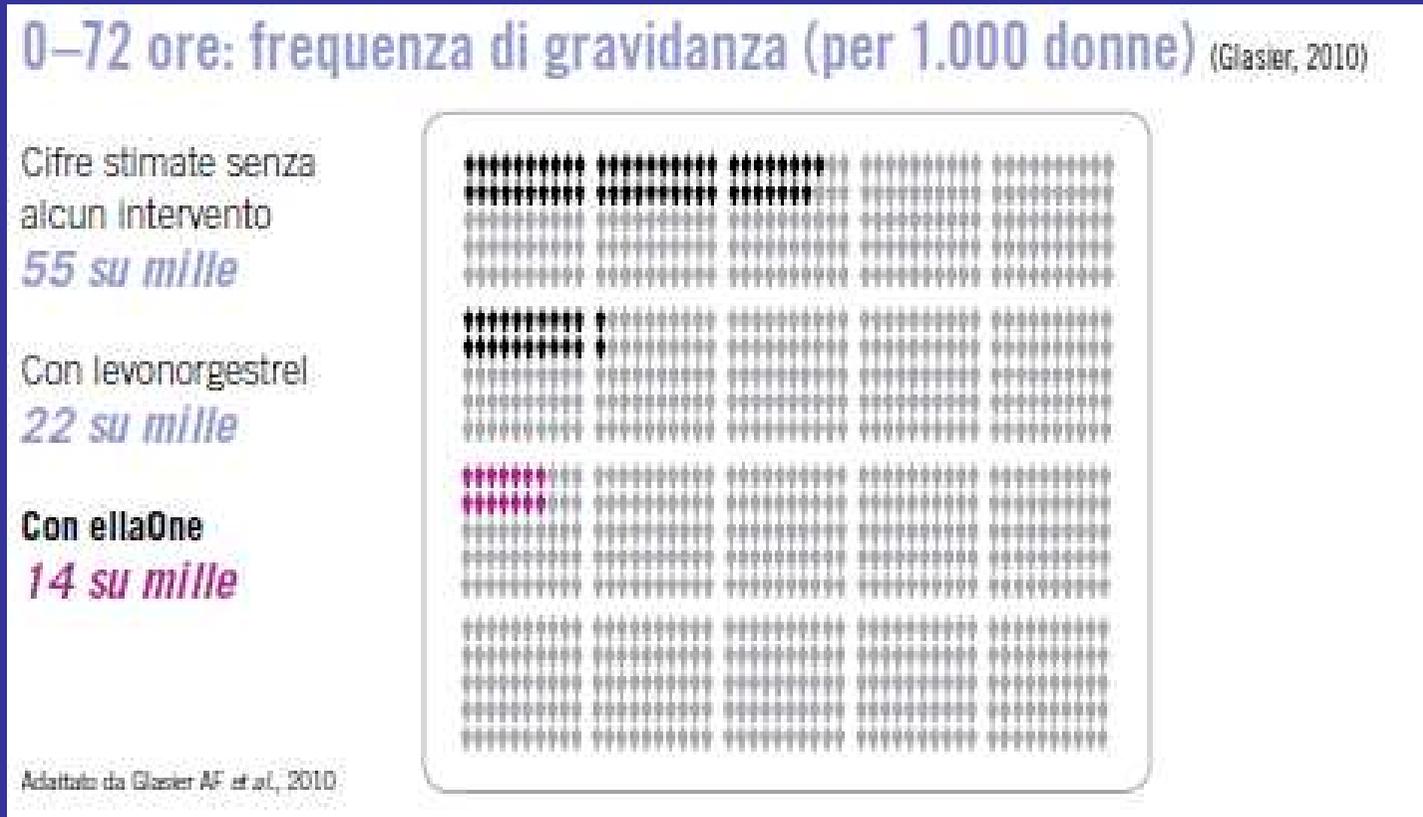
9 su mille



Adattato da Glasler AF et al., 2010

Il rischio di gravidanza si abbassa di circa 2/3 con ellaOne, rispetto a levonorgestrel, già nelle prime 24 ore

Le diverse opzioni contraccettive d'emergenza orali secondo i tempi di somministrazione



Il rischio di gravidanza è circa la metà con ellaOne, rispetto a levonorgestrel, nelle 0-72 ore

CONCLUSIONI

- ULIPRISTAL ACETATO COME CONTRACCETTIVO D'EMERGENZA HA UNA SOLIDA LETTERATURA CHE NE DIMOSTRA L'EFFICACIA CLINICA E L'OTTIMA TOLLERABILITA'
- AD OGGI ALTRI IMPIEGHI CLINICI DI QUESTA MOLECOLA IN GINECOLOGIA DEVONO ESSERE ANCORA ATTENTAMENTE VALUTATI E TESTATI.

IL FARMACO: ITER REGOLATORIO

- Ulipristal acetato è ad oggi autorizzato in tutti e 27 paesi UE e anche in Norvegia, Islanda, Liechtenstein, Serbia, Croazia, Bosnia, Djibouti, Gabon, Israele, Singapore, Sud Corea e Stati Uniti; il prodotto è di fatto commercializzato in 28 paesi.
- Con determina Aifa dell'8 novembre 2011, l'organismo regolatorio italiano ha classificato il farmaco nella classe di rimborsabilità C (a carico del cittadino), e con fornitura di ricetta non ripetibile.

IL FARMACO: NORMATIVA ITALIANA

- All'articolo 3 di tale determina si specifica che “Il farmaco può essere utilizzato come contraccettivo di emergenza, fermo restando l'esclusione di una gravidanza in atto prima della somministrazione; la prescrizione del farmaco è dunque subordinata alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta. Si condiziona l'immissione in commercio all'attivazione e al mantenimento, da parte della ditta, di un registro delle eventuali gravidanze occorse in costanza di assunzione del farmaco”.
- La richiesta di effettuare obbligatoriamente un test di gravidanza prima della prescrizione del prodotto è prevista solo in Italia.
- Gli altri paesi lasciano interamente al medico la scelta dell'iter diagnostico clinico e/o strumentale più adeguato per escludere una gravidanza in atto.

ITER PRESCRITTIVO

- Per la prescrizione di Ulipristal acetato, in Italia, è richiesta “la presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell’HCG beta”.
- I test di gravidanza attualmente in uso sono basati sull’utilizzo di anticorpi monoclonali diretti verso la sub unità β del HCG, più specifici rispetto ai precedenti perché non cross-reagiscono sensibilmente con la molecola di LH.
- **Il dosaggio del β -HCG può essere eseguito su un campione ematico estemporaneo o su un campione di urine estemporaneo.**
- Il cut-off per la risposta varia a seconda del tipo di test utilizzato.
- **Il test urinario è il test di prima scelta per diagnosticare una gravidanza in fase iniziale.**
- L’uso del test ematico è normalmente riservato ad un dubbio relativo alla risposta del test urinario o al successivo monitoraggio della gravidanza, soprattutto quando si vuole avere un’idea della sua evolutività.
- Oggi anche alcuni test urinari sono in grado di fornire indicazioni quantitative e addirittura di datare la gravidanza.

LA CONSEGNA DELLA PRESCRIZIONE E IL COUNSELLING

- La prescrizione di Ulipristal acetato va quindi effettuata su ricetta nominale non ripetibile.
- Una volta tranquillizzata la donna circa la prescrizione e dopo aver fornito tutte le informazioni pratiche sull'assunzione, sul livello e le percentuali di efficacia e sugli eventuali effetti avversi, il medico deve quindi cogliere l'occasione per indurre nella donna una riflessione sull'importanza di utilizzare un metodo contraccettivo sicuro in maniera stabile, e per indirizzarla verso la scelta del metodo contraccettivo più adatto a lei.
- E' importante che prima di congedarla il medico abbia ribadito alla donna il concetto che la contraccezione d'emergenza non può in alcun modo sostituire le metodiche contraccettive "primarie", avendo un'indicazione specifica all'emergenza.

ASPETTI MEDICO LEGALI

- Relativamente all'eventuale necessità di mantenere traccia del risultato negativo del test, risultando non necessario e non praticabile la conservazione degli stick e/o dei campioni di urina, è obbligatorio, per i medici operanti in strutture pubbliche e per i medici di medicina generale, mantenere traccia scritta dei risultati del test.
- Per i medici operanti in regime di libera professione pur in assenza di una norma che obblighi alla conservazione della documentazione clinica, ciò è fortemente raccomandato.
- Non si ritiene necessaria la segnalazione, da parte del medico, della negatività del test di gravidanza nella prescrizione di Ulipristal acetato
- Qualora la paziente si presenti con un test già eseguito, rientra nella discrezionalità del medico accettare la responsabilità di un'autodichiarazione da parte della donna, ma è in ogni caso consigliabile che tale "documento" venga conservato dal medico.
- Nell'atto stesso di recarsi dal medico e richiedere la prescrizione di un contraccettivo di emergenza è evidente che vi è, da parte della donna, un implicito consenso alla prescrizione. Di conseguenza, anche l'effettuazione del test urinario, che non è un atto medico, non crea problematiche di consenso.

CONCLUSIONI

- Ulipristal A. preso con dose singola è una valida alternativa a levonorgestrel.
- Ulipristal rispetto a levonorgestrel si è dimostrato, a parità di tolleranza, molto più efficace nell'evitare gravidanze indesiderate perché agisce in una finestra più ampia 0-120 ore e soprattutto perché è in grado di impedire l'ovulazione anche quando i livelli di LH hanno iniziato l'ascesa.

Ginecorama Febb. 2012

**Criteria di eligibilità per l'impiego dei
contraccettivi ormonali
WHO 2004**

CATEGORIE DI RISCHIO (CLASSIFICAZIONE)

Cat. 1 → Condizioni in cui non ci sono limitazioni all'utilizzo dei COC

Cat 2 → Condizioni in cui i vantaggi di usare i COC superano i rischi

SI
(usare il metodo)

La cat. 2 indica che generalmente il metodo si può utilizzare ma può essere necessario un attento follow-up

Cat 3 → Condizioni in cui i rischi teorici o provati di usare i COC superano i vantaggi

Cat 4 → Condizioni in cui l'uso di COC rappresenta un rischio inaccettabile

No
(non usare il metodo)

*La cat. 3 richiede una valutazione clinica accurata; bisognerà tenere conto della gravità delle condizioni e della disponibilità di metodi alternativi.
Necessario un attento follow-up*

Criteria di eligibilità

(abbreviazioni)

COC: contraccettivi ormonali combinati

IMA: infarto miocardico acuto

BMI: body mass index (indice di massa corporea, Kg/m²)

TEV/EP: tromboembolia venosa/ embolia polmonare

CVD: patologie cardiovascolari

HPV: Papilloma Virus

PID: malattia infiammatoria pelvica

MST: malattie sessualmente trasmesse

TP: terapia

POP: contraccettivi ormonali con solo progestinico

CO: contraccettivi ormonali (in generale)

Criteri di elegibilità 2004

- Non vanno intesi come linee guida, ma come raccomandazioni utili alla razionalizzazione dell'uso dei contraccettivi ormonali, sulla base delle diverse condizioni che si presentano
- Tutte le raccomandazioni si basano su evidenze cliniche (studi clinici, osservazioni dirette, dati indiretti o teorie basate su studi condotti su modelli animali)
- *Ricordare al medico che ogni indicazione non può prescindere dal dare alla donna corrette informazioni sull'efficacia, la correttezza di utilizzo, i comuni effetti indesiderati, i rischi e benefici, le controindicazioni, reversibilità e le informazioni sulle malattie sessualmente trasmesse (scelta libera e consapevole).*

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Età

Dal menarca ai 40 aa

Cat. 1

Il rischio di patologia cardiovascolare aumenta con l'età. In assenza di condizioni di rischio sfavorevoli, i COC

≥ 40 aa

Cat. 2

possono essere utilizzati fino alla menopausa.

Allattamento

Cat. 3 / 4

Nei primi 6 mesi dal parto l'uso di COC riduce la quantità di latte e può avere effetti indesiderati sulla crescita del lattante.

Post-partum

< 21 giorni

Cat. 3

La coagulazione e la fibrinolisi si normalizzano nelle 3 settimane successive al parto

≥ 21 giorni

Cat. 1

Criteria di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Fumo

Se < 35 aa

Cat. 2

Se ≥ 35 aa

Cat. 3

Il rischio di infarto miocardico (IMA)
aumenta con l'età e con l'aumentare
del numero di sigarette.

Cat. 4

Obesità (BMI>30)

Cat. 2

L'obesità è un fattore di rischio di
TEV

Fattori di rischio CVD

(età, fumo, diabete,
ipertensione)

Cat. 3 / 4

La presenza di fattori di rischio
multipli potrebbe aumentare il
rischio CVD a livelli inaccettabili.

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

IPERTENSIONE

Per tutte le categorie d'ipertensione, le classificazioni si basano sull'assunto che non ci siano altri fattori di rischio cardiovascolare. Quando sono presenti fattori di rischio multipli, il rischio cardiovascolare può aumentare sostanzialmente. Una sola rilevazione della pressione arteriosa NON è sufficiente a classificare una donna come "ipertesa". Si raccomanda sempre di stabilire le eventuali cause ed il grado di ipertensione.

Criteria di eligibility

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Iperensione

adeguatamente controllata	Cat. 3	Le donne con ipertensione adeguatamente trattata hanno un rischio minore di IMA ed ICTUS.
moderata (140-159/90-99)	Cat. 3	Le donne ipertese che usano COC hanno un aumentato rischio di ictus, Ima e patologie arteriose periferiche, rispetto alle ipertese non utilizzatrici di COC.
severa ($\geq 160 \geq 100$)	Cat. 4	

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Tromboembolia (TEV/EP)

In atto o pregressa

Cat. 4

Chirurgia maggiore

Cat. 4

Mutazioni trombogeniche

Cat. 4

Familiarità (di I° grado)

Cat. 2

Alcune condizioni che aumentano il rischio di TEV/EP sono ereditarie. Il rischio associato agli interventi chirurgici dipende dalla durata dell'immobilizzazione. Interrompere l'uso almeno un mese prima.

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Trombosi venosa superficiale

Varici

Cat. 1 Le varici non rappresentano un fattore di rischio per TEV/EP

Tromboflebiti superficiali

Cat.2

ICTUS CEREBRALE

Cat. 4 La categoria di rischio va stabilita in funzione della gravità e della presenza di altri fattori di rischio

IPERLIPIDEMIE

Cat.2 / 3

Patologie valvolari cardiache

- Non complicate
- complicate

Cat. 2

Cat. 4

Le forme complicate (fibrillazione atriale, ipertensione polmonare) hanno un rischio maggiore di TEV

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Cefalea

Moderata o severa

Cat. 1 / 2

Eemicrania senza aura

Cat. 2 / 3

Eemicrania senz'aura ≥ 35 aa

Cat. 3 / 4

Eemicrania con aura

Cat. 4

Necessaria una corretta diagnosi delle forme di cefalea e di ogni nuovo episodio o cambiamento. L'aura è uno specifico sintomo neurologico focale. Le donne che soffrono di emicrania con aura hanno un maggiore rischio di ictus.

Epilessia

cat. 1

Prestare attenzione all'interazione tra alcuni farmaci e COC

Depressione

Cat. 1

Potenziale interazione tra alcuni antidepressivi e COC

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Patologie Ginecologiche

Sanguinamenti vaginali	Cat. 1
Endometriosi	Cat. 1
Tumori ovarici benigni	Cat. 1
Dismenorrea severa	Cat. 1
Patologie trofoblastiche	Cat. 1
Ectropion cervicale	Cat. 1
Neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN)	Cat.2

Nessuna condizione responsabile di sanguinamenti vaginali può aggravarsi nel breve termine con l'uso di COC.

Necessario fare una attenta valutazione dell'emorragia per escludere cause patologiche.

La sintomatologia dell'endometriosi può essere migliorata con l'uso di COC.

Nelle donne con infezione persistente da HPV (≥ 5 aa) può aumentare il rischio di carcinoma in situ o invasivo

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Patologie Ginecologiche

Cancro della cervice
(in attesa di intervento)

Cat. 2

Ci sono diverse teorie sulla possibilità che l'uso di COC possa influenzare la prognosi del cancro cervicale. In attesa di trattamento il loro utilizzo possibile.

Cancro endometriale

Cat. 1

Cancro dell'ovaio

Cat. 1

L'uso di COC riduce il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio.

Fibromi uterini

Cat. 1

PID

Cat. 1

I COC non favoriscono lo sviluppo di fibromi uterini.

Malattie sessualmente trasmesse

Cat. 1

I COC possono ridurre il rischio di PID, ma non proteggono dal rischio di malattie sessualmente trasmesse

(MST).

Criteria di eligibility

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Patologie mammarie

Massa non diagnosticata
Patologia mammaria benigna
Famigliarità per Ca mammario

Cancro mammario in atto
Cancro mammario pregresso
(in remissione da 5 aa)

Cat. 2

Cat. 1

Cat. 1

Cat. 4

Cat. 3

la valutazione di eventuali masse va fatta prima possibile. Nelle users di COC con familiarità per cancro mammario non è stato evidenziato un aumento di rischio di cancro. Le users con mutazione del gene BRCA1 hanno un lieve aumento del rischio di cancro mammario. Molte donne con familiarità non hanno queste mutazioni.

Il cancro mammario è un tumore ormono-dipendente; la prognosi delle donne con cancro in atto o recente può peggiorare con l'uso di COC.

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

HIV

Alto rischio	Cat. 1	Nelle donne in terapia con antivirali vanno considerate le possibili interazioni farmacologiche
Sieropositività	Cat. 1	
AIDS in tp. con antivirali	Cat. 2	

Tubercolosi

Cat. 1	Vanno considerate le possibili interazioni farmacologiche (rifampicina).
--------	--

Malaria

Cat. 1

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Diabete

Storia di diabete gravidico	Cat.1	
Senza complicanze vascolari	Cat. 2	
Nefro-retino-neuropatia	Cat. 3 / 4	La categoria di rischio deve essere valutata in funzione della gravità delle condizioni.
Altre vasculopatie o diabete > 20 aa	Cat. 3 / 4	

Patologie Tiroidee

Cat. 1

Criteria di eligibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Patologie della colecisti

Trattate chirurgicamente	Cat.2
Trattate con tp. medica	Cat. 3
In atto	Cat. 3
Asintomatiche	Cat. 2
Colesteasi gravidica	Cat. 2
Colestasi con pregresso uso di COC	Cat. 3

L'uso di COC può causare un lieve aumento del rischio di patologie colecistiche o peggiorare una colecistopatia preesistente.

Una pregressa colestasi in gravidanza o durante l'uso di COC può essere indicativa di un aumentato rischio di colestasi in caso di utilizzo di COC.

Patologie del fegato

Epatite virale attiva	Cat. 4
Cirrosi epatica lieve/severa	Cat. 3 / 4
Tumori epatici benigni e maligni	Cat. 4

I COC sono metabolizzati dal fegato ed il loro uso può avere effetti negativi su una funzionalità compromessa. L'uso di COC può stimolare la proliferazione tumorale.

Criteria di eligibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Anemie

Talassemia	Cat. 1	L'uso di COC non peggiora le condizioni cliniche e riduce la quantità di perdite ematiche mestruali.
A. Cellule falciformi	Cat. 2	
A. sideropenica	Cat. 1	

Criteri di elegibilità

COC a basso dosaggio (≤ 35 mcg EE; cerotto; anello)

Interazioni farmacologiche

Rifampicina

Cat. 3

Antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone, topiramato, oxacarbazepina)

Cat. 3

Greseofulvina

Cat. 2

Altri antibiotici

Cat. 1

Antiretrovirali

Cat. 2

Questi farmaci possono ridurre l'efficacia contraccettiva. Si dovrebbe consigliare l'uso di altri metodi alle donne sottoposte a terapia a lungo termine con questi farmaci. L'efficacia contraccettiva non è influenzata dalla somministrazione di molti antibiotici a largo spettro. I pochi dati disponibili indicano le potenziali interazioni tra antiretrovirali e COC possono alterare la sicurezza e l'efficacia sia dei COC che degli stessi antiretrovirali. raccomandare l'uso del condom per prevenire il contagio.

- La **pillola maschile**, a volte detta **pillolo**, è uno strumento di contraccezione farmacologico per uso orale.
- È uno dei pochi metodi di contraccezione maschile, insieme al profilattico e alla vasectomia.
- Il farmaco è ancora in fase sperimentale e si basa su una somministrazione combinata di testosterone e progestinico, in modo analogo a quanto avviene per la pillola femminile. I pazienti che assumano regolarmente la pillola possono beneficiare degli effetti contraccettivi dopo circa tre mesi dalla prima somministrazione.
- Essendo in sperimentazione da più gruppi di ricerca nel mondo, esistono alcune differenze tra le varie soluzioni proposte. Una via alternativa per assumere il testosterone è basata su iniezioni intramuscolari da effettuarsi ogni 2 mesi circa, che in tal caso vanno ad affiancarsi alla pillola da prendersi quotidianamente.
- Esistono in aggiunta alternative sostanzialmente differenti, che non si basano su dosaggi ormonali e che sono in grado di agire entro poche ore dall'assunzione, ostacolando direttamente l'ejaculazione. Uno dei più recenti studi propone invece una pillola che opera tramite una molecola che neutralizza direttamente una specifica proteina, rendendo gli spermatozoi incapaci di fecondare l'ovulo femminile.
- I tempi di recupero della fertilità nei soggetti che hanno assunto la pillola maschile sono allo studio, attualmente sembrano attestarsi intorno ai tre mesi. Sono inoltre sotto attenzione gli eventuali effetti su fegato, reni e prostata, con esiti finora confortanti.

Affinché **la prima volta** sia un'esperienza piacevole e non traumatica è necessario tenere conto di tre momenti fondamentali: **informazione, prevenzione e contraccezione.**

Informarsi significa anche prendere coscienza del proprio corpo, di come si è fatti dentro e fuori, di ciò che si desidera veramente in merito alla vita sessuale. In tal modo si potrà sgombrare il campo da ansie e paure, che potrebbero minacciare la bellezza dell'intimità vissuta per la prima volta con il proprio partner, generando dolore e fastidio. Capire quale ruolo possa avere l'imene nel corso del primo rapporto sessuale. Essere consapevoli significa anche valutare le proprie aspettative e rapportarle con ciò che è realistico attendersi dalla "prima volta": molte ragazze, per esempio, si aspettano dal loro primo rapporto qualcosa che poi potrebbero non ottenere, e la delusione è sempre in agguato, trasformando un momento quasi magico in un evento deludente. I falsi miti, spesso veicolati dai media, andrebbero spazzati via per fare spazio al gioco, alla tenerezza, all'amore ed alla curiosità, tenendo presente che il piacere che viene dai rapporti è come un'arte che si apprende con il tempo e l'esperienza.

La prevenzione e la contraccezione vanno tenute in gran conto, come sempre, affinché la felicità che viene dalla scoperta di una dimensione appagante, quale può essere quella sessuale, non si trasformi nell'incubo di una gravidanza indesiderata, o peggio, nel sospetto di un pericoloso contagio.

Anni di campagne di sensibilizzazione e di prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse tra gli adolescenti olandesi, hanno portato ad un ricorso sempre maggiore al cosiddetto metodo del "doppio olandese". Consiste nell'utilizzo contemporaneo di due sistemi contraccettivi: la **contraccezione ormonale** per evitare il rischio di gravidanze indesiderate e il preservativo, per proteggere lui e lei dalla trasmissione di infezioni.

Prontuario

sui farmaci impiegati nella TOS

Analisi del mercato italiano
aggiornato al **30 novembre 2013**

TEVA

CO₂THERAMEX

Via vaginale

Via transdermica - cerotti

Via transdermica - gel

Via orale

Introduzione

La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) resta, ancora oggi, tempo di numerose terapie alternative, il riferimento nel trattamento della sintomatologia menopausale. Sintomatologia menopausale – deve essere ricordato una volta ancora – che non comprende soltanto le classiche, ben conosciute vampate di calore e sudorazioni notturne, ma anche la secchezza vaginale, i disturbi del sonno e del tono dell'umore, ed anche le artralgie (sintomo spesso riferito ad una non ben identificata "artrosi" o "artrite").

Evidentemente, in accordo con le linee guida di tutte le Società Scientifiche e con la letteratura, la TOS deve essere utilizzata al dosaggio minimo efficace, concetto classico della farmacologia, che rappresenta il *gold standard* del trattamento, ricordando che non esiste la terapia adeguata per tutte le donne, in conseguenza di una variabilità interindividuale nella risposta ad uno stesso dosaggio o schema di somministrazione, o in base alla via di somministrazione.

Nasce, quindi, questo breve prontuario sulla TOS, con dosaggi, nomi e vie di somministrazione delle varie molecole ed associazioni disponibili attualmente in Italia sul mercato farmaceutico.

È questo uno strumento costruito con semplicità, lineare e di agile consultazione, non solo come richiamo mnemonico dei nomi commerciali, ma anche per avere a disposizione un confronto rapido tra le varie opzioni terapeutiche, base per la personalizzazione della terapia.

Sono presentate le vie topiche di somministrazione, così come la via transdermica e quella orale, vie di somministrazione che non debbono essere considerate in un'ottica di contrapposizione farmacologica, ma come opportunità per differenziare un trattamento che, in tal modo, potrà ottenere il massimo del beneficio e della aderenza alla terapia in ogni singola paziente.

Stefano Lello
Ginecologia Endocrinologica, Fisiopatologia della Menopausa ed Osteoporosi
Istituto Dermatologico dell'Immacolata-IRCCS, Roma

Glossario

Promestriene	PM	estrogeno di sintesi
Estradiolo	E2	estrogeno naturale
Estriolo	E3	estrogeno naturale
Estrogeni coniugati equini	CEE	estrogeni coniugati
Estradiolo emiidrato	E2	estrogeno naturale
Estradiolo valerato	EV	estrogeno naturale
Tibolone	TB	steroidi di sintesi
Noretisterone acetato	NETA	progestinico
Levonorgestrel	LNG	progestinico
Drospirenone	DRSP	progestinico
Medrossiprogesterone acetato	MAP	progestinico
Nomegestrolo acetato	NOMAC	progestinico
Diidrogesterone	DYD	progestinico
Progesterone micronizzato	P	progestinico

*L'è
su*

Terapia ormonale sostitutiva

Denominazione	Confezione	Modalità di somministrazione
Colpotrophine® (Theramex)	Crema vaginale 1% 30 g	Vaginale
	Capsule vaginali 10 mg 20	Vaginale
Vagifem® (Novo Nordisk)	Sistemi vaginali 0,25 mg 15	Vaginale
Colpogyn® (Angelini)	Crema vaginali 12,5 mg 30 g	Vaginale - 6 applicatori
	Ovuli 1 mg 20	Vaginale
Ortho Gynest Depot® (Janssen)	Ovuli 3,5 mg 15	Vaginale
Trofogin® (Alfa Wassermann)	Crema vaginale 0,5 mg 30 g	Vaginale - 6 applicatori
Gelistrol® (Lifepharm)	Gel vaginale	Vaginale
Donafior® (Bruno Farmaceutici)	Compresse vaginali 0,03 mg 10 g	Vaginale

vía vaginale

Tipo estrogeno	Dose unitaria/die	Tipo progestinico	Dose unitaria	Schema	Classe
Promestriene*	3-6 mg	No			A
Promestriene*	10 mg	No			A
Estradiolo	0,25 mg	No			A
Estriolo	0,5 mg	No			A
Estriolo	1 mg	No			A
Estriolo	3,5 mg	No			A
Estriolo	0,5 mg	No			A
Estriolo	1 mg	No			C p.p. € 18,00
Estriolo	30 µg	No			C 6 compresse vaginali p.p. € 10,50 C 12 compresse vaginali p.p. € 17,30

* assorbimento sistemico trascurabile <1%
(Friedmann S. Colpotrophine® un estradiol très particulier. La lettre du gynécologue - Hors-série - janvier 1994)

Terapia ormonale sostitutiva

Denominazione	Confezione	Modalità di somministrazione
Sandrena® (Orion Pharma)	28 bustine	Quotidiana 1-2 dosi
Estrodoze® (Pfizer)	Flacone multidoso	Quotidiana 1-2 dosi
Gelestra® (Abiogen)	28 bustine	Quotidiana
Ginalkos® (Abiogen)	28 bustine	Quotidiana
Estreva® (Theramex)	Flacone multidoso	Quotidiana 1-2 dosi

via transdermica - gel

Tipo estrogeno	Dose unitaria/die	Tipo progestinico	Dose unitaria	Schema	Classe
Estradiolo	1 mg	No		Continua	A
Estradiolo	0,75 mg	No		Continua	A
Estradiolo	1,5 mg	No		Continua	A
Estradiolo	1,5 mg	No		Continua	A
Estradiolo	0,50 mg	No		Continua	A

Terapia ormonale sostitutiva

via orale

Denominazione	Confezione	Modalità di somministrazione
Estroprogenitici*/Estrogeni:		
Angeliq® (Bayer)	Compresse 28	Quotidiana
Premia® (Pfizer)	Compresse 28	Quotidiana
Naemis® (Theramex)	Compresse 28 (10 + 14 + 4 placebo)	Quotidiana
Femoston® L 1/10 (Abbott)	Compresse 28 (14 + 14)	Quotidiana
Climen® (Bayer)	Compresse 21 (11 + 10)	Quotidiana
Activelle® (Novo Nordisk)	Compresse 28	Quotidiana
Femoston® 1/5 (Abbott)	Compresse 28	Quotidiana
Femoston® 2/10 (Abbott)	Compresse 28 (14 + 14)	Quotidiana
Filena® (Orion Pharma)	Compresse 21 (11 + 10)	Quotidiana
Progynova®	Compresse 20	Quotidiana
Tibolone:		
Livial® (Merck Sharp & Dohme)	Compresse 30	Quotidiana
Progestinici**:		
Luteny® (Theramex)	Compresse 30	10 giorni/mese
Dufaston® (Abbott)	Compresse 14	14 giorni/mese
Nomegestrol® (Findexm)	Compresse 30	10 giorni/mese
Progefik® (Effic)	Compresse 15	12-14 giorni/mese
Prometrium® (Rottapharm)	Compresse 15	12-14 giorni/mese
Provera G® (Pfizer)	Compresse 12	10 giorni/mese

Tipo estrogeno	Dose unitaria/die	Tipo progestinico	Dose unitaria	Schema	Classe
Estradiolo	1 mg	Drosiprenone (DRSP)	2 mg	Combinata continua	A
Estrogeni coniugati equini	0,30 mg	Medrossiprogesterone acetato (MAP)	1,5 mg	Combinata continua	C p.p. € 26,70
Estradiolo	1,5 mg	Nomegestrol acetato (NOMAC)	3,75 mg	Sequenziale ciclica	A
Estradiolo	1 mg	Diidrogesterone (DYD)	10 mg	Sequenziale continua	A
Estradiolo	2 mg	Ciproterone acetato (CYP)	1 mg	Sequenziale ciclica	A
Estradiolo emidrato	1 mg	Noretisterone acetato (NETA)	0,5 mg	Combinata continua	A
Estradiolo	1 mg	Diidrogesterone (DYD)	5 mg	Combinata continua	A
Estradiolo	2 mg	Diidrogesterone (DYD)	10 mg	Sequenziale continua	A
Estradiolo valerato	2 mg	Medrossiprogesterone acetato (MAP)	10 mg	Sequenziale ciclica	C p.p. € 16,20
Estradiolo valerato	2 mg	No			A
Tibolone					
Tibolone	2,5 mg	No		Combinata continua	A
Progestinici**:					
		Nomegestrol acetato (NOMAC)	5 mg		A
		Diidrogesterone (DYD)	10 mg		A
		Nomegestrol acetato (NOMAC)	5 mg		A
		Progesterone micronizzato (P)	200 mg		A
		Progesterone micronizzato (P)	200 mg		A
		Medrossiprogesterone acetato (MAP)	5-10 mg		A

* I numeri tra parentesi alla voce "confezione" indicano nell'ordine: numero di compresse di solo estrogeno e numero di compresse con estrogeno+progestinico. Le confezioni che non riportano questa indicazione sono da intendere monofasiche (compresse ad identico contenuto di estrogeno+progestinico).