

CONTRACCEZIONE  
contraccezione e mezzogiorno

## Contraccezione e Mezzogiorno

C'è un "caso meridionale" anche nel campo della contraccezione, alla stregua delle tante emergenze socio - sanitarie, che penalizzano le donne del Sud.

E' vero che in Italia quasi il 50% delle donne non fa contraccezione o ricorre a metodi non affidabili e che l'utilizzazione media della "pillola", certamente il contraccettivo più sicuro, si colloca decisamente al di sotto (19%) della media europea (circa 30%). Tuttavia, a fronte di regioni che presentano diffusione della pillola francamente "europea", le regioni meridionali registrano un tasso di utilizzazione compreso tra l'8 e il 12%. La Campania è al penultimo posto in Italia.

Eppure la moderna contraccezione, la "pillola" in particolare, ha rappresentato una delle più radicali rivoluzioni sociali del XX secolo. Essa infatti, oltre a garantire il diritto di ogni coppia a decidere liberamente come articolare la propria famiglia, sia sotto il profilo numerico che temporale, ha scisso la sessualità dalla riproduzione e ha contribuito alla promozione della condizione femminile, quale strumento della sua emancipazione.

Oggi, peraltro, la "pillola" rappresenta la metodica contraccettiva senz'altro più efficace in tutto il corso della vita riproduttiva. Va perciò sgomberato il campo da ogni residuo pregiudizio e dalle paure per lo più ingiustificate, di suoi effetti negativi che sono solo potenziali.

Il problema contraccezione riguarda particolarmente le adolescenti, in Italia così come in Campania, dove risiede il maggior numero di minorenni. Le nostre ragazze usano poco i contraccettivi, li usano male, e in maniera discontinua. Dati Istat riferiti al 2004, riportano in Italia circa 10.000 parti in età adolescenziale (dei quali ben il 17% in Campania, dove si registra il 12% di tutti i parti italiani) e un tasso ancora elevato di interruzioni volontarie di gravidanza, che contrasta col forte decremento che si registra in tutte le altre fasce d'età. Ne deriva la necessità ineludibile di una seria promozione della cultura contraccettiva e dell'educazione sessuale delle donne e delle adolescenti, non solo dei luoghi di sanità (potenziando i consultori familiari, in primis) ma anche nelle scuole e attraverso i mass media, allargando il target informativo anche agli uomini. L'educazione contraccettiva va naturalmente estesa anche alle straniere che lavorano da noi, troppo spesso confinate nella condizione disperata di dover rinunciare alla gravidanza. In un paese in cui è più facile effettuare l'aborto piuttosto che parlarne, bisogna finalmente dimostrare la nostra capacità di attuare una politica efficace della prevenzione, peraltro già prevista dalla legge di Stato.

Prof. Carmine Nappi

### DIRETTIVO S.I.C.

#### Presidente

A. Volpe

#### Presidenti Onorari

G. Benagiano

P. Crosignani

#### Vice Presidenti

G. B. Melis

G. Scarselli

#### Tesoriere

C. Nappi

#### Segretario

P. Rita

#### Consiglieri

V. Bruni

V. De Leo

F. Fruzzetti

M. Moscarini

F. Vicariotto

### S.I.C. DONNA NEWS

#### Direzione Scientifica

C. Nappi

C. Di Carlo

#### Responsabile

#### Comunicazioni Esterne

A. La Marca

#### Direttore Responsabile

G. Rita

#### Editore

◆ MKT Consulting

info@mkt-consulting.it

www.mkt-consulting.it

#### Stampa

BC Graph • Pomezia

#### Autorizzazione Tribunale

#### di Roma

N. 229 del 12 giugno 2007

Finito di stampare

aprile 2008



Questo periodico è associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

## Policistosi ovarica e contraccettivi ormonali

Gian Benedetto Melis, Anna Maria Paoletti, Roberto Uras, Rossella Etzi, Marisa Orrù, Giangavino Peppi

Dipartimento Chirurgico Materno-Infantile e di Scienze delle Immagini, Sezione di Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Università degli Studi di Cagliari

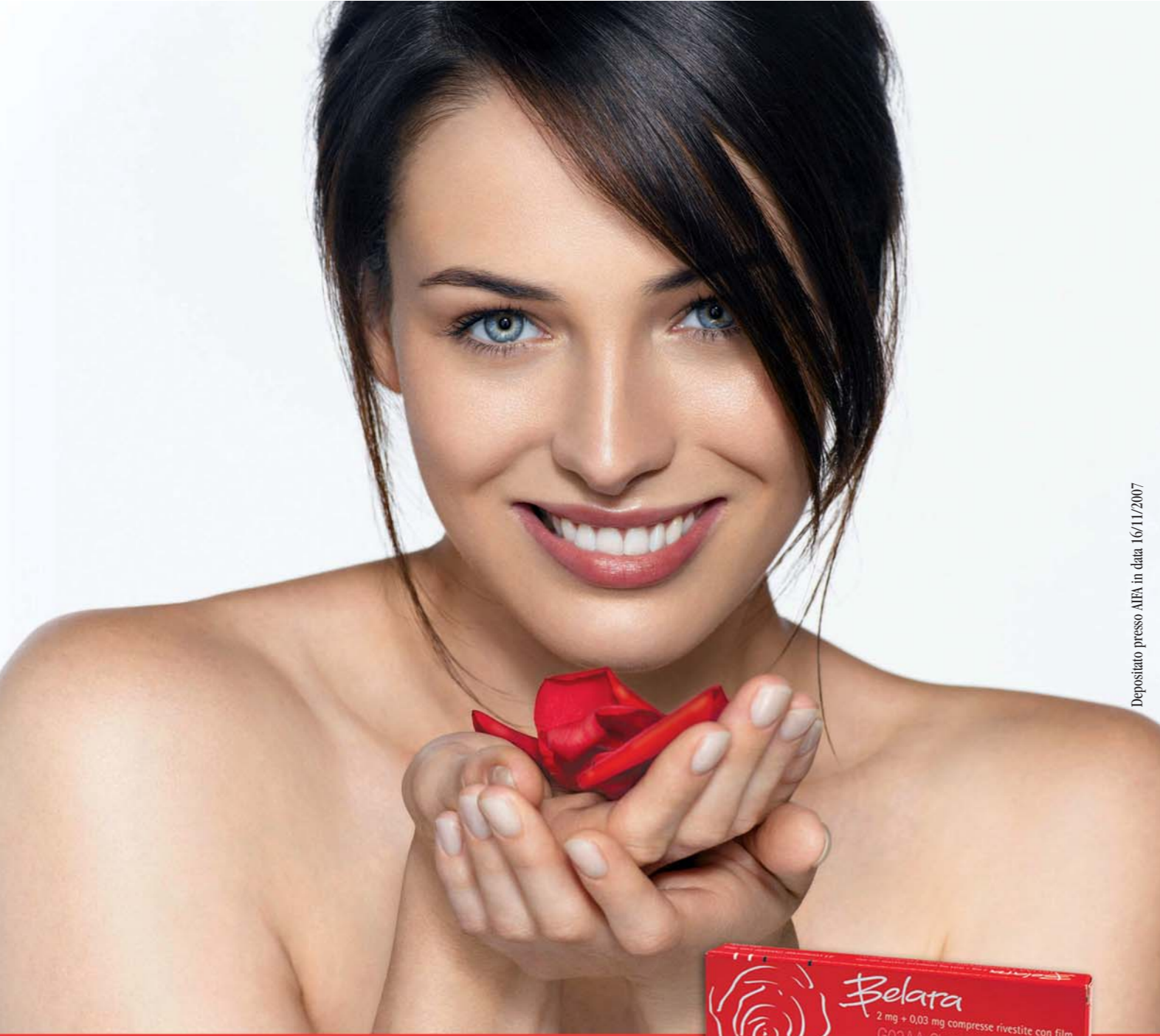
La policistosi ovarica (PCOS) è una condizione di iperandrogenismo ovarico associata ad anovularietà cronica e segni di iperandrogenismo<sup>(1)</sup> che incide nel 5-10% delle donne in età riproduttiva<sup>(2)</sup>. Per porre diagnosi di PCOS, devono essere presenti due delle seguenti alterazioni:

1. ovulazione assente o irregolare, 2. elevati livelli di androgeni, 3. ovaie ecograficamente aumentate di volume e con almeno 12 follicoli di dimensioni pari a 2-9 mm<sup>(3)</sup>. Anche un solo ovaio può presentare queste caratteristiche ecografiche per la diagnosi. Nella PCOS esiste un arresto del processo della follicologenesi allo stadio medio-antrale, verosimilmente indotta dall'aumento degli androgeni (A) prodotti dallo stroma ovarico. Ciò è responsabile della morfologia delle ovaie policistiche, in quanto all'arresto maturativo segue un accumulo di liquido all'interno dei follicoli con espansione dell'antra e conseguente aspetto di follicoli cistici. Con l'aumento volumetrico dei follicoli, le cellule della granulosa sono compresse, e vanno incontro a degenerazione. Lo stroma ovarico è aumentato nella sua porzione centrale e comprime i follicoli cistici alla periferia dell'ovaio<sup>(4,5)</sup>. A conferma che la morfologia ovarica e soprattutto l'aumento dello stroma ovarico siano correlati all'aumentata secrezione di A, un recente studio multicentrico ha trovato un'importante correlazione tra livelli di testosterone (T) e aumento dello stroma ovarico<sup>(6)</sup>. E' anche vero che gli stessi A sono responsabili delle modificazioni morfologiche delle ovaie da normali in policistiche perché, in donne trans-sessuali in corso di trattamento con A<sup>(7)</sup>, oppure in donne in cui l'aumento degli A sia indotto da iperplasia surrenalica<sup>(8)</sup>, o da tumori A-secernti extraovarici<sup>(9)</sup>, si assiste ad una modificazione della morfologia ovarica in senso policistico. Nella scimmia è stato anche dimostrato che l'impianto di T su ovaie normali le trasforma in ovaie policistiche<sup>(10)</sup>. L'iperandrogenismo, caratteristico della PCOS<sup>(11)</sup>, è anche responsabile dell'iperestrogenismo che è presente nelle donne con PCOS, in relazione all'aromatizzazione periferica degli A in estrogeni<sup>(12)</sup>. A livello dell'asse ipotalamo-ipofisario questi ultimi inducono un aumento di LH che fomenta la secrezione di A a livello ovarico, grazie alla sua azione specifica di

stimolo sulle cellule tecali. Nella PCOS è, invece, ridotta la conversione degli A in estrogeni a livello della granulosa. L'eccesso locale di A è responsabile della regressione maturativa dei follicoli (atresia follicolare cronica), con progressiva riduzione delle cellule della granulosa e un'ulteriore riduzione della capacità di sintetizzare estrogeni a livello ovarico. Un'altra caratteristica endocrino-metabolica della PCOS è l'aumento della resistenza periferica all'insulina, dipendente da un'alterazione dei recettori specifici con deficit del trasporto del glucosio, senza coinvolgimento della dinamica di attivazione del recettore<sup>(12)</sup>. L'insulina in eccesso nel circolo ematico può causare alterazioni dell'asse riproduttivo. L'insulina è un ormone pleiotropo: accanto alla sua più nota azione-chiave per l'utilizzazione del glucosio a livello cellulare, è responsabile di importanti azioni sull'asse riproduttivo: agisce direttamente a livello dell'ovaio sulla secrezione degli A<sup>(13)</sup>; attiva la secrezione della gonadotropina LH a livello ipofisario<sup>(14)</sup>; a livello epatico induce una duplice azione: riduzione della secrezione di Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) e delle proteine veicolanti i fattori di crescita insulino-simili (IGFBP)<sup>(15)</sup>. Si potrebbe supporre, quindi, che l'iperinsulinemia sia il primum movens delle modificazioni funzionali e morfologiche della PCOS. Tuttavia l'iperinsulinemia non è sempre presente nelle donne con PCOS per le quali, quindi, si prospetta un meccanismo etiopatogenetico diverso, anche se è ipotizzabile che nelle stesse l'iperinsulinemia possa far seguito all'iperandrogenemia<sup>(16)</sup>. Una delle manifestazioni cliniche della PCOS è l'irsutismo<sup>(17)</sup>. L'irsutismo è definito quale presenza di peli terminali, spessi e pigmentati, secondo una distribuzione tipicamente maschile, ovvero nelle zone androgeno-dipendenti<sup>(18,19)</sup>. E' frequente anche il riscontro di seborrea e acne. L'acne è indotta da aumentata secrezione di sebo da parte delle cellule epiteliali, a cui segue ostruzione del follicolo pilifero da parte delle cellule desquamate, colonizzazione microbica, e infiammazione<sup>(20)</sup>.

### Trattamento della PCOS

Non esiste una terapia "globale" per la PCOS. Il trattamento di prima scelta delle pazienti affette da



Depositato presso AIFA in data 16/11/2007



# Belara®

Clormadinone acetato, Etinilestradiolo

Contraccettivo orale derivato  
del progesterone naturale

GRÜNENTHAL  
www.grunenthal.it

PCOS dipende dalla gravità della sintomatologia, dal tipo e dall'entità dell'alterazione plasmatica ormonale presente. Trattamento chirurgico: consiste nel drilling ovarico, cioè la resezione tramite Laser, con tanti minuscoli fori sulla superficie dell'ovaio. Con questa metodica si verifica una riduzione degli A, che purtroppo, non risulta persistente. Il periodo di remissione della sintomatologia non va oltre i 12 mesi dal momento dell'intervento. Trattamento medico: la metformina è un farmaco "insulinossensibilizzante" poiché riduce i livelli glicemici senza incrementare la secrezione insulinica. Gli obiettivi per una paziente affetta da PCOS sono: ripristinare una condizione normoinsulinica, la regolarità del ciclo mestruale, risolvere o migliorare l'irsutismo e l'acne. Negli ultimi anni diversi studi hanno verificato l'efficacia della metformina ed i suoi effetti nelle pazienti non diabetiche iperandrogeniche con buoni risultati. Nelle donne con PCOS la metformina ad un dosaggio di 1500mg/die riduce il peso corporeo, i livelli di insulina, la risposta dell'insulina al test di tolleranza orale del glucosio (OGTT), i livelli di Ttotale e libero e di LH e la risposta del 17OHP alla gonadotropina corionica umana, con regolarizzazione del ciclo mestruale dopo circa 6 mesi di trattamento<sup>(20,21)</sup>. La migliore risposta si ha nelle pazienti non obese<sup>(23)</sup>. Sono, invece, meno evidenti gli effetti del trattamento con metformina sui sintomi iperandrogenici, quali irsutismo ed acne, sebbene alcuni studi siano confortanti anche in questo senso, ma solo dopo diversi mesi di trattamento<sup>(24)</sup>. Oltretutto, ripristina la ciclicità mestruale e la funzione ovulatoria, infatti, entro i primi otto giorni dall'inizio del trattamento, sembra incrementare le concentrazioni di estradiolo circolante<sup>(25)</sup>. Gli analoghi del GnRH sono farmaci che bloccano la secrezione ciclica delle gonadotropine ipofisarie LH ed FSH. Questi ultimi, infatti, inducono una profonda inibizione della secrezione gonadotropica grazie al meccanismo di desensibilizzazione ipofisaria. Tuttavia, l'ipoestrogenismo conseguente al loro cronico uso è causa di gravi effetti collaterali, assolutamente intollerabili se non per brevi periodi di tempo o per il trattamento di patologie estrogeno-dipendenti<sup>(26)</sup>. Contraccettivi ormonali (CO): L'uso dei CO non è, invece, associato a tali effetti collaterali perché le due componenti ormonali del CO, l'etinilestradiolo (EE2) e il progestinico, sono in grado di garantire l'attivazione dei recettori estrogenici e progestinici, nonostante i bassi livelli di steroidi secreti dall'ovaio. Proprio sulle componenti ormonali e, in modo particolare, sul composto ad attività progestinica, è possibile

selezionare i CO più idonei per potenziare l'effetto antiandrogenico, anche tramite gli altri meccanismi antiandrogenici.

### Clormadinone acetato (CMA)

Il CMA è un progestinico derivato dal 17-OH-progesterone con elevata affinità per il recettore del progesterone. Ha proprietà anti-androgeniche: compete con gli A per il legame al recettore a livello cutaneo e inibisce la 5- $\alpha$ -riduttasi<sup>(27)</sup>. Il CMA coadiuva l'EE2 nel ridurre la biodisponibilità degli A, in quanto accanto all'azione di stimolo sulla secrezione epatica di SHBG esercitata dall'EE2, il CMA non esercita alcun ostacolo perché non si lega alla SHBG, rendendo tutta la SHBG disponibile per legare il T, con il risultato finale di una profonda riduzione del T biodisponibile. Diversi studi hanno documentato che il CO contenente 2 mg di CMA+30 g di EE2 (CMA+EE2) è efficace nel trattamento di acne, seborrea, alopecia ed irsutismo. In uno studio multicentrico del 1998<sup>(28)</sup>, CMA+EE2 ha dimostrato non solo adeguata efficacia contraccettiva, buona tollerabilità, e ottimo controllo del ciclo, ma anche importanti effetti clinici su sintomi iperandrogenici quali acne e seborrea. Dopo 12 cicli il sintomo acne era migliorato o scomparso nel 64% delle pazienti e la seborrea era totalmente scomparsa nel 58% dei casi<sup>(28)</sup>.

### Contraccettivi ormonali in donne con PCOS

La nostra esperienza sul trattamento con CMA+EE2 in donne con PCOS ha inteso valutarne l'efficacia sui sintomi iperandrogenici e sugli A, senza tralasciare l'impatto sul metabolismo dell'insulina. Lo studio è stato condotto su 12 donne di età compresa tra 18-35 anni, giunte all'osservazione del Centro di Endocrinologia Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università di Cagliari per irregolarità mestruali, segni di iperandrogenismo e richiesta di CO. La diagnosi di PCOS è stata posta sulla base della presenza di aumento dei livelli di A, segni clinici di iperandrogenismo e irregolarità mestruali (oligomenorrea). Dopo adeguati accertamenti diagnostici e verifica di criteri di inclusione ed esclusione al trattamento con CO, tutti i soggetti sono stati sottoposti a trattamento con CMA+EE2. Prima, al 3° e al 6° ciclo di trattamento, i soggetti sono stati sottoposti a prelievo di sangue, valutazione impedenziometrica e valutazione del grado di irsutismo, acne e caratteristiche dei capelli. Ad ogni visita il prelievo di sangue è stato effettuato da una vena antero cubitale tra le ore 08.00 e le ore 09.00 nel corso di una giornata della fase follicolare precoce

### Policistosi ovarica e contraccettivi ormonali

del ciclo (7 giorni dall'inizio del ciclo mestruale) prima del trattamento e 7 giorni dall'inizio del bleeding simil-mestruale in corso di trattamento. Tutti i soggetti erano a digiuno da almeno 12 ore. Nel corso della stessa giornata, prima dell'assunzione di cibo e liquidi, in tutti i soggetti è stato misurato il BMI (rapporto peso in kg ed altezza in metri al quadrato, kg/m<sup>2</sup>), la circonferenza vita/fianchi (waist to hip ratio, WHR) ed è stata effettuata la bioimpedenziometria (BIO). Con la BIO sono state calcolate le percentuali massa grassa: FAT; massa magra: FFM; acqua corporea totale: TBW; acqua intracellulare: ICW; acqua extracellulare: ECW. I campioni di sangue sono stati immediatamente centrifugati ed il siero conservato a -20°C sino al momento del dosaggio di Ttotale (Tt), Androstenedione<sup>(4)</sup>, SHBG, Deidroepiandrosterone (DHEAS), insulina, C-peptide e glucosio. È stato calcolato il rapporto C-peptide/insulina e il Log dell'HOMA [glucosio (mmol/l) \* insulina (mIU/l)/22,5]. L'analisi statistica è stata effettuata con test ANOVA e test di regressione semplice. I risultati sono stati espressi come M $\pm$ SEM. Per determinare il grado dell'acne, abbiamo indicato con 1 l'assenza del sintomo, con 2 la sua presenza con lieve intensità, con 3 l'intensità moderata, con 4 l'intensità severa. Per determinare le caratteristiche dei capelli, abbiamo indicato con 1 capelli secchi, con 2 capelli normali, con 3 capelli grassi, con 4 capelli molto grassi. L'irsutismo è stato

valutato con il Ferriman-Gallwey score che assegna, in base alla quantità di peli terminali in 9-12 aree del corpo, un punteggio da 0 a 4 per ogni sito. Uno score 7 è indicativo di irsutismo. Esso viene definito "lieve" quando il punteggio è compreso tra 7-9, "moderato" tra 10-14, "grave" quando il punteggio è uguale o maggiore a 15<sup>(19)</sup>.

### Risultati e conclusioni

Dopo 6 mesi di trattamento con EE+CMA è emerso che il BMI non ha subito alcuna modificazione, così come il WHR e tutti i parametri della BIO. Abbiamo ottenuto un significativo decremento della secrezione di Tt che, associato ad un significativo incremento della SHBG, ha portato ad una significativa riduzione dell'indice di androgenizzazione (rapporto androgeni/SHBG). In tutti i soggetti i sintomi iperandrogenici, quali acne, irsutismo e caratteristiche dei capelli sono risultati significativamente migliorati sin dal 3° mese di trattamento. Per concludere, con il trattamento con EE2+CMA in donne con PCOS, è stato ottenuto un potente effetto antiandrogenico con effetti positivi su pelle, capelli e irsutismo. I valori basali di insulina, c-peptide e glicemia e HOMA non si sono modificati in corso di trattamento con EE-CMA. Neutralità sulla ritenzione idrica e sulla composizione del tessuto adiposo.

### Referenze

- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, ed. Polycystic ovary syndrome. Boston, MA: Blackwell Scientific, 1995:377-84.
- Knochenauer ES et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3078-82.
- Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 81:19-25.
- Erickson GF. Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam G (eds) current issues. In Endocrinology and Metabolism: Polycystic ovary syndrome Cambridge, MA: Blackwell Scientific 1992;111-128.
- Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". Obstet Gynecol Surv. 1982;37:59-77.
- Fulghesu AM et al. Ultrasound in polycystic ovary syndrome the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study. Hum Reprod. 2007;22:2501-2508.
- Bergh C et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertil Steril 1993;59:323-331.
- Poretsky N et al. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev. 1999;20:535-582.
- Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects. Diabetologia. 1985;28:485-493.
- Le Roith D et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. Endocr Rev. 1995;16:143-163.
- Horton R, Neisler J. Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1968;28:479-484.
- Ciarandi TP et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:577-583.
- Poretsky L, Kalin ME. The gonadotrophic function of insulin. Endocr Rev. 1987;8:132-141.
- Soldani R et al. Modulation of anterior pituitary luteinizing hormone response to gonadotropin-releasing hormone by insulin-like growth factor I in vitro. Fertil Steril. 1995;64:634-637.
- Nestler JE et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:83-89.
- Paoletti AM et al. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. Fertil Steril. 1999;72:448-53.
- Prevelic GM. Hirsutism and the polycystic ovary syndrome. Drug therapy in reproductive endocrinology. Ginsburg J (ed.) London: Edward Arnold, 1996:67-85.
- Carmina E, Lobo RA. Evaluation of hormonal status. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Strauss III JF, Barbieri RL (eds), 5th edition, Elsevier-Saunders Company, 2004:939-964.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21:1440-1447.
- Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. Lancet. 1998;351:1871-1876.
- Moggetti P et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled sixth month trial, followed by open, long term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:139-146.
- La Marca A et al. Metformin treatment reduces cytochrome p-450c 17 $\alpha$  response to human gonadotropin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2000;15:21-23.
- Maciel GAR et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. Fertil Steril. 2004; 81:355-360.
- Kelly CJ, Gordon D. The effects of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2002;147:217-221.
- Fleming R et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:569-574.
- Paoletti AM et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. Fertil Steril. 1996;65:707-710.
- Kuhl H. Chemie und pharmakologie von Clormadinonacetat. In Loch EG, Schramm G, editors. Clormadinonacetat bei Androgenisierungserscheinungen. Stuttgart, New York: Schattauer 1995;1-12.
- Zaharadnick HP et al. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. Contraception. 1998;57:103-109.

# Belara®

## Clormadinone acetato, Etinilestradiolo



# Belara®

## Clormadinone acetato, Etinilestradiolo



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ** BELARA compresse rivestite con film.  
**2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA** Una compressa rivestita con film contiene: clormadinone 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 BELARA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora. Le compresse devono essere tolte dai blister e degluite 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 non sono iniziate da più di 5 giorni, occorre attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con BELARA. **Passaggio a BELARA 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 BELARA 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 BELARA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. **Passaggio da un contraccettivo ormonale in confezione da 28 compresse:** BELARA deve essere iniziato dopo aver terminato l'ultima compressa "attiva" della confezione (cioè dopo aver assunto la 21° o 22° compressa). La prima compressa di BELARA 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 BELARA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. **Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola):** la prima compressa di BELARA 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 BELARA il giorno della rimozione dell'impianto od 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 BELARA 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 BELARA. 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)** BELARA non deve essere impiegato nelle donne che allattano. **Dopo l'interruzione di BELARA** Dopo aver interrotto la terapia con BELARA, 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. Se questi 7 giorni vanno oltre la fine della confezione in uso, la confezione successiva di BELARA 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 o se compaiono segni di diarrea, 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 BELARA 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 sotto elencate. Inoltre l'uso di BELARA deve essere interrotto immediatamente in caso sopraggiunga una di queste situazioni: -trombosi venosa o arteriosa pregressa o in corso, (per esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, ictus) -prodromi o primi 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 gessati 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 a 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 -otoscolerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze -amenorea da causa non accertata -iperplasia endometriale -sanguinamento genitale da causa non accertata -ipersensibilità al clormadinone 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, tromboembolia, ictus o tumo-

ri 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 BELARA 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 morbose 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 BELARA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: -età -anamnesi familiari positive (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. -immobilità protratta (vedi sezione 4.3) -obesità (indice di massa corporea > a 30 Kg/m<sup>2</sup>). Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con: -età -fumo -dislipoproteinemia -obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>) -ipertensione -disfunzione 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, LES, 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), iperomocistinemia, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi anti-cardiolipina, lupus anticoagulanti). Bisogna tenere in considerazione l'aumento del rischio tromboembolico durante il puerperio. Non esiste un'opinione condivisa sulla possibile relazione fra tromboflebiti superficiali e/o vene varicose e l'etiologia del tromboembolismo venoso. Sintomi di una trombosi venosa o arteriosa potrebbero essere: -dolore e/o gonfiore ad un gamba -improvviso e forte dolore toracico 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 totale della vista, diplopia, disartria o afasia -vertigini, perdita di conoscenza che in taluni 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. BELARA deve essere sospeso in caso di sospetto o di conferma di trombosi. L'aumento della frequenza e dell'intensità di attacchi di emicrania durante l'assunzione di BELARA (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 indicazioni 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 BELARA 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 BELARA l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere BELARA ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con BELARA 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 recidiva 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 cloasma, in particolare nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma 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 -choera 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 -flebiti (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 BELARA. 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 familiari 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 tests di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, BELARA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione del-**

**l'efficacia** La dimenticanza di una compressa (vedi "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la somministrazione prolungata di alcuni farmaci (vedi sezione 4.5) o, raramente, disturbi metabolici possono ridurre l'efficacia contraccettiva. **Alterazioni del ciclo** **Spotting o emorragie intermestruali** Tutti i contraccettivi orali possono causare perdite ematiche irregolari (spotting o emorragie intermestruali), in particolare durante i primi mesi d'uso. Pertanto una valutazione medica dell'irregolarità del ciclo deve essere fatta dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli. Se durante la somministrazione di BELARA le emorragie intermestruali persistono o si verificano dopo precedenti cicli regolari, deve essere effettuato un controllo medico per escludere una gravidanza o una malattia organica. Dopo l'esclusione di gravidanza o di malattia organica la somministrazione di BELARA può essere continuata o si può passare all'impiego di altro prodotto. L'emorragia intermestruale può essere indice di un'insufficiente efficacia contraccettiva (vedi "Assunzione non corretta", "Istruzioni in caso di vomito" e sezione 4.5). **Assenza di flusso mestruale** Dopo 21 giorni di assunzione, normalmente si ha un'emorragia da sospensione. Occasionalmente, particolarmente nei primi mesi di terapia, il flusso può non verificarsi; questo fenomeno non deve essere interpretato come ridotta efficacia contraccettiva. Se il flusso non si verifica dopo un ciclo in cui non è stata dimenticata alcuna compressa, non è stato prolungato l'intervallo di 7 giorni, non sono stati assunti altri farmaci e non si sono verificati episodi di vomito o diarrea, non è probabile un concepimento e BELARA può essere continuato. Se BELARA non è stato assunto secondo le istruzioni prima della mancata emorragia da sospensione o se l'emorragia da sospensione non si verifica per due cicli consecutivi si deve escludere una gravidanza prima di continuare la somministrazione. Prodotti fitoterapici contenenti Iperico (Hypericum perforatum) non devono essere usati in concomitanza della terapia con BELARA (vedi sezione 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** L'interazione dell'etinilestradiolo, il componente estrogeno di BELARA, con altri farmaci può aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche dell'etinilestradiolo. Se è necessaria una terapia a lungo termine con queste sostanze attive, devono essere usati metodi contraccettivi non ormonali. Ridotte concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo possono aumentare le emorragie intermestruali e i disturbi del ciclo e ridurre l'efficacia contraccettiva di BELARA; elevati livelli plasmatici di etinilestradiolo possono aumentare l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali. I seguenti prodotti medicinali o sostanze attive possono ridurre la concentrazione plasmatica dell'etinilestradiolo: -tutti i farmaci che aumentano la motilità gastrointestinale (ad es. metoclopramide) o riducono l'assorbimento (ad es. carbone attivato) -sostanze attive che inducono enzimi microsomiali epatici, come rifampicina, rifabutina, barbiturici, antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barbeacalone, primidone, modafinili, alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) e Hypericum perforatum (vedi sezione 4.4). -alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetraciclina) in alcune pazienti, probabilmente a causa della riduzione del circolo enteropatico da parte degli estrogeni. Nel caso di concomitante trattamento con questi farmaci o sostanze attive e BELARA devono essere usati addizionali metodi contraccettivi meccanici durante il periodo di trattamento e i sette giorni successivi. Con sostanze attive che riducono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo per induzione degli enzimi microsomiali epatici, addizionali metodi contraccettivi meccanici devono essere usati fino a 28 giorni dopo il termine del trattamento. I seguenti prodotti medicinali o sostanze attive possono aumentare la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo: -sostanze attive che inibiscono la solifatazione di etinilestradiolo nella parete intestinale (ad es. l'acido ascorbico o il paracetamolo) -atorvastatina (aumenta la AUC dell'etinilestradiolo del 20%) -sostanze attive che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come imidazololo, antimicotici (ad es. fuconazolo), indinavir o troleandomicina. L'etinilestradiolo può modificare il metabolismo di altre sostanze attive: -inibendo gli enzimi microsomiali epatici ed elevando di conseguenza la concentrazione plasmatica di sostanze attive come il diazepam (ed altre benzodiazepine metabolizzate per idrossilazione), la ciclosporina, la teofilina ed il prednisolone -induendo la glucuronidazione epatica e riducendo di conseguenza la concentrazione plasmatica di clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam. Il fabbisogno di insulina o di antidiabetici orali può modificarsi in conseguenza dell'effetto sulla tolleranza al glucosio (vedi sezione 4.4). Questo può verificarsi anche per medicamenti assunti di recente. Il RCP del farmaco prescritto deve essere letto attentamente per una possibile interazione con BELARA. **Test di laboratorio** Durante la somministrazione di COC i risultati di alcuni test di laboratorio possono risultare alterati, inclusi i test di funzionalità epatica, surrenalica e tiroidea, i livelli plasmatici di proteine vettrici (ad es. SHBG, lipoproteine) ed i parametri del metabolismo di carboidrati, della emocoagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di queste modificazioni sono in parte dipendenti dalla natura e dalla dose dell'ormone impiegato. **4.6 Gravidanza e l'allattamento** BELARA non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se durante la terapia con BELARA dovesse verificarsi l'inizio di una gravidanza, il farmaco va interrotto immediatamente. La maggior parte degli studi epidemiologici condotti fino ad oggi hanno escluso evidenze cliniche di effetti teratogeni o fetotossici quando gli estrogeni, in combinazione con altri progestinici sono stati accidentalmente assunti in gravidanza in dosaggi simili a quelli contenuti in BELARA. Anche se gli studi sugli animali hanno mostrato evidenze di tossicità sulla riproduzione (vedi sezione 5.3), i dati clinici su oltre 330 gravidanze umane esposte al clormadinone acetato, non hanno evidenziato effetti embriotossici. L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni in quanto questi possono modificare la quantità e la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno ed influire sul bambino. Pertanto BELARA non deve essere assunto durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** I contraccettivi ormonali non hanno dimostrato di influenzare negativamente la capacità di guidare o di operare su macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Studi clinici con BELARA hanno dimostrato che i più frequenti effetti collaterali (> 20%) sono perdite di sangue intermestruali (emorragia intermestruale e spotting), cefalea e tensione mammaria. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo somministrazione di BELARA in uno studio clinico comprendente 1629 donne. La loro frequenza viene definita così: molto comuni ≥ 1/10 - comuni: ≥ 1/100, < 1/10 - non comuni: ≥ 1/1000, < 1/100 - rari: ≥ 1/10000, < 1/1000 - molto rari: < 1/10000. **Disturbi psichiatrici** Comuni: stato depressivo, irritabilità, nervosismo **Alterazioni del sistema nervoso** Comuni: vertigini, emicrania (e/o peggioramento dell'emicrania) **Disturbi oculari** Comuni: disturbi visivi. Rari: congiuntivite, fastidio nell'uso delle lenti a contatto **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Rari: improvvisa perdita dell'udito, tinnito **Alterazioni del sistema vascolare** Rari: ipertensione, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, varici **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Molti comuni: nausea. Comuni: vomito. Non comuni: dolore addominale, gonfiore addominale, diarrea **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Comuni: acne. Non comuni: anomalie della pigmentazione, cloasma, perdita dei capelli, secchezza della cute. Rari: orticaria, reazioni allergiche, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, irsutismo. Molto rari: eritema nodoso **Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo** Non comuni: lombalgia, disturbi muscolari **Disordini del sistema riproduttivo e della mammella** Molti comuni: perdite vaginali, dismenorrea, amenorrea. Comuni: dolore pelvico. Non comuni: galattorrea, mastopatia fibrocistica, candidosi genitale, cisti ovarica. Rari: ingrossamento del seno, vulvovaginite, menorragia, sindrome premenstruale **Disordini generali** Comuni: stanchezza, pesantezza delle gambe, ritenzione idrica, aumento del peso. Non comuni: ridotta libido, sudorazione. Rari: aumento dell'appetito. **Esami di controllo** Comuni: aumento della pressione sanguigna. Non comuni: alterazioni dei lipidi ematici, inclusa

ipertrigliceridemia. I seguenti effetti collaterali sono inoltre stati osservati durante la somministrazione di contraccettivi orali combinati: •la somministrazione di contraccettivi orali combinati si associa, come noto, ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa ed arteriosa (trombosi venosa, embolia polmonare, ictus, infarto miocardico). Tale rischio può essere aggravato da altri fattori associati (vedi sezione 4.4) •un aumentato rischio di patologia delle vie biliari è stato riportato in alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di COC. La possibilità di formazione di calcoli biliari durante il trattamento con prodotti contenenti estrogeni è controversa •in rari casi sono stati osservati tumori epatici benigni, e più raramente maligni, dopo somministrazione di contraccettivi ormonali, in casi isolati tali tumori hanno causato una grave emorragia intra-addominale potenzialmente fatale (vedi sezione 4.4) •peggioramento di malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedi anche sezione 4.4). Per altri effetti collaterali gravi, quali il carcinoma della cervice o della mammella, vedi sezione 4.4. **4.9 Sovradosaggio** Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Si potrebbero verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito e, soprattutto nella prima adolescenza, un modesto sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti; il trattamento è sintomatico. In casi rari potrebbe essere necessario il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Gruppo farmacoterapeutico: contraccettivi ormonali sistemici, preparazioni monofasiche con < 50 mcg di estrogeno. Codice ATC: G03AA. Con l'uso continuato di BELARA per 21 giorni, si ha l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio proliferava con successiva trasformazione secretoria. Viene modificata la consistenza del muco cervicale. Ciò previene la migrazione spermatica attraverso il canale cervicale e modifica la motilità dello sperma. Il più basso dosaggio giornaliero di clormadinone acetato per la completa inibizione della ovulazione è 1,7 mg. La dose complessiva per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo. Clormadinone acetato è un progestinico anti-androgeno. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di spiazzare gli ormoni androgeni dai loro recettori. **Efficacia clinica** Negli studi clinici in cui è stata studiata la somministrazione di BELARA fino a 2 anni di terapia in 1655 donne, comprendendo più di 22.000 cicli mestruali, si sono verificate 12 gravidanze. In 7 donne nel periodo del concepimento si sono verificati errori di assunzione, insorgenza di malattie che hanno causato nausea o vomito, somministrazione contemporanea di farmaci noti per ridurre l'efficacia contraccettiva degli anticoncezionali ormonali.

Indice di Pearl	N. di gravidanze	Indice di Pearl	Intervallo di confidenza 95%
pratico	12	0,698	[0,389; 1,183]
teorico	5	0,291	[0,115; 0,650]

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Clormadinone acetato (CMA) Assorbimento:** Dopo somministrazione orale CMA viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità sistemica di CMA è alta dato che non è soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico. I livelli di picco plasmatico si raggiungono dopo 1-2 ore. **Distribuzione** La frazione di CMA legata alle proteine plasmatiche, albumina principalmente, è superiore al 95%. Comunque, CMA non ha affinità di legame per SHBG o CBG. Nell'organismo CMA si deposita principalmente nel tessuto adiposo. **Metabolismo** Diversi processi di riduzione e ossidazione e la coniugazione a glucuronide e solfato determinano una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3α e 3β-idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3α-idrossidi mostrano di possedere un'attività antiandrogena simile a quella di CMA. Nelle urine i metaboliti di CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo la scissione enzimatica, il principale metabolita risulta essere il 2α-idrossi-CMA oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti. **Eliminazione** CMA viene eliminato dal plasma con una emivita di circa 34 ore dopo dose singola e di circa 36-39 ore dopo dosi ripetute. CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, vengono escreti sia per via renale che fecale in analoga percentuale. **Etinilestradiolo (EE) Assorbimento** EE viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale; il picco plasmatico medio si raggiunge in circa 1.5 ore. A causa della coniugazione pre-sistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è di circa 40% e soggetta a considerevoli variazioni interindividuali (20-65%). **Distribuzione** La concentrazione plasmatica di EE riportata in letteratura è caratterizzata da una marcata variabilità. Circa il 98% di EE si lega alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina. **Metabolismo** Come gli estrogeni naturali, EE viene biotrasformato attraverso il citocromo P-450 mediante idrossilazione dell'anello aromatico. Il metabolita principale è 2-idrossi-EE che viene ulteriormente metabolizzato in metaboliti coniugati. EE soggiace ad una coniugazione pre-sistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. Nelle urine sono presenti principalmente i glucuronidi; mentre nella bile e nel plasma i solfati. **Eliminazione** EE viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 12-14 ore. EE viene escreto per via renale e fecale in un rapporto urine/feci di 2.3. L'EE solfato escreto nella bile dopo idrolisi da parte dei batteri intestinali è soggetto al circolo enteroepatico. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. Tenendo conto della notevole differenza fra specie animali e in relazione con la specie umana, i risultati degli studi con estrogeni sugli animali hanno solo un limitato valore predittivo per l'uso nell'uomo. L'etinilestradiolo, un estrogeno di sintesi usato frequentemente nei contraccettivi orali, ha un effetto embriotale negli animali da laboratorio anche a dosi relativamente basse; sono state osservate anomalie del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Questi effetti sono considerati specie-specifici. Clormadinone acetato ha mostrato effetti embriotali e teratogeni nei conigli, ratti e topi. Inoltre l'effetto teratogeno è stato osservato nei conigli alle dosi embriotossiche ed anche nei topi alle dosi più basse testate (1 mg/Kg/die). La significatività di tali dati in relazione alla somministrazione nell'uomo non è chiara. I dati preclinici derivati dagli studi convenzionali di tossicità cronica, genotossicità e potenziale carcinogenetico, non hanno mostrato rischi particolari per la specie umana, a parte quelli descritti nelle altre sezioni di questo RCP. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato, amido di mais, povidone K30, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 6000, glicocolo, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna istruzione speciale. **6.5 Natura e contenuto della confezione e prezzo** Blister in PVC/PVDC/Al o PP/Al. Confezioni con 1 x 21 compresse rivestite con film €13,30 classe C. **6.6 Istruzioni per l'uso** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Prodotti FORMENTI S.r.l. - Via Correggio 43, Milano. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 1 x 21 compresse in blister in PVC/PVDC/Al - A.I.C. n. 036875019/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data di prima autorizzazione: Maggio 2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Maggio 2005.

# La contraccezione ormonale d'emergenza

F. Ferrari, A. La Marca, A. Volpe

Istituto di Ginecologia ed Ostetricia Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

L'istituto Guttmacher, un gruppo di ricerca di medicina della riproduzione e della sessualità, stima che se la contraccezione d'emergenza (CE) fosse ampiamente utilizzata, il tasso di gravidanze indesiderate negli Stati Uniti sarebbe dimezzato<sup>[1]</sup>, risultando circa 600000 aborti in meno per anno. L'8% delle gravidanze indesiderate si verifica in ragazze con meno di 18 anni di età, circa 100000 negli Stati Uniti per anno<sup>[2]</sup>.

## MECCANISMO D'AZIONE

Esistono 2 tipi di pillole di CE: il metodo basato sul progestinico (levonorgestrel 0,75 mg da somministrare in 2 pastiglie o unica pastiglia da 1.5 mg) e il metodo combinato (etinil-estradiolo e progestinico)

La CE a base di levonorgestrel funziona primariamente inibendo l'ovulazione, secondariamente con alcuni effetti sulla motilità degli spermatozoi e infine ispessendo il muco cervicale<sup>[3-5]</sup>. Diversi studi evidenziano come il metodo a sola base di progestinico funzioni solo prima della fertilizzazione e non abbia meccanismo d'azione post-fertilizzazione<sup>[3-11]</sup>. Visto che il prodotto a sola base di progestinico ha maggiore efficacia rispetto al metodo combinato, risulta improbabile che il metodo combinato possa avere un maggiore raggio d'azione nel suo meccanismo di funzionamento<sup>[12-13]</sup>. Nessuno dei 2 metodi di CE interrompe una gravidanza dopo l'impianto. La World Health Organization, il National Institutes of Health e l'American College of Obstetrics and Gynaecology sono concordi che la gravidanza inizi con l'impianto<sup>[14-16]</sup> e quindi nessuno dei 2 metodi di CE può essere considerato un induttore dell'aborto.

Nonostante l'accordo nel mondo medico e scientifico che la CE non sia un metodo abortivo, si sono verificati ampi dibattiti nel mondo laico e anche all'interno della US Food and Drug Administration (FDA) riguardo questo tema. Alcune discussioni sono concentrate su fraintendimenti ed incredulità riguardo l'evidenza scientifica del meccanismo d'azione della CE, portando ad affermare che la CE funzioni in realtà in fase post-impianto. Altre discussioni sono focalizzate sulle diverse definizioni di inizio della gravidanza (dopo la fertilizzazione o dopo

l'impianto?). Altri invece fanno circolare la falsa credenza che la CE possa causare difetti congeniti in gravidanze che non sono interrotte nonostante l'utilizzo della CE. Inoltre l'ulteriore disinformazione può condurre molti a credere che la CE causi un aumento del rischio sessuale e una diminuzione del controllo delle nascite. Molti avversari della CE appartengono agli stessi gruppi che si oppongono a qualsiasi forma di controllo delle nascite per motivi religiosi o ideologici.

A complicare l'argomento, la FDA ha approvato il mifepristone come metodo abortivo nel settembre 2000, non molto tempo dopo che il levonorgestrel o metodo a sola base di progestinico è stato rilasciato come prodotto dedicato alla CE. Il tempo ha portato a diffondere e continuare la confusione riguardo i 2 farmaci, lasciando il popolo laico, i media, i farmacisti e alcuni professionisti sanitari a credere che la CE fosse una sorta di "pillola abortiva".

## SICUREZZA DELLA CE

Secondo la World Health Organization la CE a base di levonorgestrel non presenta controindicazioni mediche<sup>[17]</sup>. La CE combinata a base di estro-progestinico invece non dovrebbe essere utilizzata come prima scelta in donne che hanno una storia di trombo-embolismo e di emicrania acuta classica. Nessuno dei 2 metodi dovrebbe essere assunto se la donna è già gravida. Entrambe le medicazioni non sono in grado di danneggiare un embrione in via di sviluppo, anche se il loro utilizzo potrebbe ritardare la diagnosi di avvenuta gravidanza. La CE non ha controindicazioni assolute basate sull'evidenza dal momento che la gravidanza per donne con problemi medici concomitanti (inclusa la patologia epatica e tromboembolica) rappresenterebbe una minaccia ancora maggiore per la salute rispetto ad una dose unica giornaliera di estrogeno o progestinico<sup>[17]</sup>.

La CE a base di levonorgestrel mantiene qualche efficacia fino a 5 giorni (120 ore) dopo un rapporto non protetto<sup>[18]</sup>. L'efficacia diminuisce nel tempo e il farmaco raggiunge la massima efficacia se assunto durante le prime 12 ore seguenti un rapporto non protetto<sup>[19]</sup>. Per migliorare la probabilità che entrambe le compresse siano ingerite, le 2

compresse da somministrare possono essere assunte insieme piuttosto che non a distanza di 12 ore l'una dall'altra come afferma il foglio delle istruzioni all'interno del pacchetto<sup>[18]</sup>. L'assunzione delle 2 compresse contemporaneamente non fa aumentare gli effetti collaterali.

## EFFICACIA DELLA CE

L'efficacia della CE con levonorgestrel diminuisce nel tempo, dal 98% se assunta nelle prime 12 ore al 50% se assunta entro 120 ore da un rapporto non protetto<sup>[20-22]</sup>.

## EFFETTI COLLATERALI E RITORNO DELLE MESTRUAZIONI

Il più comune effetto collaterale della CE è la nausea. Raramente è necessario un dosaggio ripetuto dopo il vomito, perché il farmaco è già stato assorbito. La nausea e il vomito sono molto più comuni con il metodo combinato e i professionisti spesso raccomandano pre-trattamento con difenidramina o prescrizione di un antiemetico. Il 23% delle pazienti che assumono la CE a base di levonorgestrel riferiscono nausea significativa<sup>[13]</sup>.

Molte donne chiedono quale effetto potrebbe avere una dose di CE sul verificarsi delle prossime mestruazioni. In uno studio il ritorno delle mestruazioni risulta strettamente correlato alla

## La contraccezione ormonale d'emergenza

data del trattamento con CE, rispetto al ciclo mestruale della paziente. Le pazienti che hanno assunto la CE nella fase precoce del ciclo risultano più predisposte ad avere un inizio precoce delle mestruazioni nel ciclo seguente. Quelle che hanno assunto il CE a metà ciclo tendono ad avere un inizio del ciclo precoce o normale. Quelle che hanno assunto la terapia in fase avanzata nel ciclo tendono ad avere mestruazioni puntuali nel prossimo ciclo<sup>[23]</sup>. In contrasto, uno studio della World Health Organization ha evidenziato che donne che hanno utilizzato la CE, sia che questa fosse con il metodo combinato che con quello solo a base di levonorgestrel, sarebbero in generale più predisposte ad avere un inizio delle mestruazioni puntuale o in ritardo. In questo studio il 13% delle donne hanno avuto un ritardo di più di 7 giorni dalla supposta data di inizio del ciclo, il 15% ha avuto un ritardo fra i 4 e i 7 giorni, il 61% ha avuto le mestruazioni entro 3 giorni rispetto la data attesa e l'11% ha avuto un inizio anticipato<sup>[13]</sup>.

## Conclusioni

La CE è una forma di medicazione sicura, di cui tutti i clinici che si occupano di medicina della riproduzione dovrebbero interessarsi e tenersi aggiornati regolarmente. La facilità d'impiego e l'assenza di effetti collaterali sono i punti chiave di questa forma di contraccezione d'emergenza.

## Bibliografia

- [1] R.K. Jones, J.E. Darroch and S.K. Henshaw, Contraceptive use among U.S. women having abortions 2000-2001, *Perspect Sex Reprod Health* 34 (2002), pp. 294-303.
- [2] L.B. Finer and S.K. Henshaw, Disparities in unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001, *Perspect Sex Reprod Health* 38 (2006) (2), pp. 90-96.
- [3] H.B. Croxatto, L. Devoto and M. Durand et al., Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature, *Contraception* 63 (2001), pp. 111-121.
- [4] D. Hapangama, A.F. Glasier and D.T. Baird, The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle, *Contraception* 63 (2001), pp. 123-129.
- [5] L. Marions, K. Hultenby and I. Lindell et al., Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action, *Obstet Gynecol* 100 (2002), pp. 65-71.
- [6] K. Gemzell-Danielsson and L. Marions, Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception, *Hum Reprod Update* 10 (2004) (4), pp. 341-348.
- [7] M. Durand, M. del Carmen Cravioto and E.G. Raymond et al., On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception, *Contraception* 64 (2001), pp. 227-234.
- [8] M. Durand, M. Sèpala and M. del Carmen Cravioto et al., Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle, *Contraception* 71 (2005), pp. 451-457.
- [9] L. Marions, S.Z. Cekan and M. Bygdeman et al., Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function, *Contraception* 69 (2004), pp. 373-377.
- [10] H.B. Croxatto, M.E. Ortiz and A.L. Müller, Mechanisms of action of emergency contraception, *Steroids* 68 (2003), pp. 1095-1098.
- [11] H.B. Croxatto, V. Brache and M. Pavez et al., Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation, *Contraception* 70 (2004), pp. 442-450.

- [12] J. Trussel, G. Rodriguez and C. Ellertson, Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception, *Contraception* 59 (1999) (3), pp. 148-151.
- [13] WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception, *Lancet* 352 (1998), pp. 428-433.
- [14] Special programme of research development and research training in human reproduction. UNDP, UNFPA, WHO, World Bank. Levonorgestrel for emergency contraception. Fact sheet October 2005.
- [15] Office for protection from research risks, National Institutes of Health, Dept. of Health & Human Services. Protection of human subjects. Code of federal regulations 45 part 46; rev. November 13, 2001.
- [16] American College of Obstetricians & Gynecologists. Terminology bulletin. September 1965.
- [17] Medical eligibility criteria for contraceptive use (3rd edition), World Health Organization, Geneva (Switzerland) (2004).
- [18] H. Von Hertzen, G. Piaggio and J. Ding et al., Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial, *Lancet* 360 (2002), pp. 1803-1810.
- [19] G. Piaggio, H. von Hertzen and D. Grimes et al., Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task force on postovulatory methods of fertility regulation, *Lancet* 353 (1999) (9154), p. 721.
- [20] E. Gainer, C. Mery and A. Ulmann, Levonorgestrel-only emergency contraception: real world tolerance and efficacy, *Contraception* 64 (2001) (1), pp. 17-21.
- [21] J. Trussel, C. Ellertson and H. von Hertzen et al., Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills, *Contraception* 67 (2003) (4), pp. 259-265.
- [22] Guttmacher Institute. State policies in brief. Emergency Contraception. February 1, 2007.
- [23] C. Ellertson, M. Evans and S. Ferden et al., Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours, *Obstet Gynecol* 101 (2003) (6), pp. 1168-1171.

## Personalizzazione dei contraccettivi orali

Prof. Antonio Cianci

Istituto di Ginecologia ed Ostetricia Università degli Studi di Catania

Prof. Vincenzo De Leo

Istituto di Ginecologia ed Ostetricia Università degli Studi di Siena

La pillola costituisce la scoperta più rivoluzionaria degli ultimi tempi. E' pur vero che, rispetto ad altri paesi il suo impiego in Italia è notevolmente ridotto. A tale proposito, sono state formulate diverse ipotesi che vanno da implicazioni di carattere religioso a quelle di costume per arrivare il più delle volte, a ragioni immotivate legate alla scarsa conoscenza di questo farmaco o alla ridotta compliance delle donne che trasmettono la loro esperienza negativa. Accade anche che, l'impiego di tale farmaco come strumento terapeutico per correggere disfunzioni del ciclo, sia il più delle volte tutt'altro che corretto da parte dei ginecologi portando quindi a non evidenti risultati terapeutici ed ad altrettanti sicuri effetti collaterali. I più recenti sviluppi nel campo della contraccezione orale sono stati tali da portare ad una notevole riduzione dei dosaggi e degli effetti collaterali. Le pillole a basso dosaggio contengono, infatti, dosi minime di progestinici e d'estrogeni e garantiscono un buon controllo del ciclo. In realtà, la riduzione delle concentrazioni d'etinilestradiolo, pur avendo ridotto l'incidenza degli effetti collaterali negativi sistemici (ritenzione idrica, edema, tensione mammaria, senso di gonfiore) può causare proprio per il basso dosaggio estrogenico, spotting intermestruale e a lungo termine anche ipomenorrea e/o amenorrea oltre che dispareunia (per il ridotto trofismo vaginale) motivi questi, di una interruzione ante tempo del farmaco. E' anche vero che, nei contraccettivi orali l'estrogeno è sempre lo stesso, sebbene a dosaggi variabili, mentre il progestinico è differente ed in molti casi esso rappresenta il maggiore indiziato dei più comuni effetti collaterali negativi.

La scelta del progestinico deve quindi tenere conto non solo della sua potenziale efficacia sull'endometrio in sinergia con l'estrogeno, ma anche della sua possibile attività androgenica residua che può avere ripercussioni metaboliche negative. Difatti, l'aggiunta di un progestinico, soprattutto se di derivazione androgenica, attenua gli effetti metabolici positivi degli estrogeni. Recentemente sono stati introdotti in commercio

due nuovi contraccettivi orali monofasici contenenti 30 µg o 20µg di etinil estradiolo e un nuovo progestinico, il drospirenone, derivato dello spironolattone, che possiede attività antiandrogenica ed antimineralcorticoide simile al progesterone endogeno. Come il progesterone, la molecola è un antagonista dell'aldosterone possiede un effetto natriuretico che si oppone a quello sodio-ritenitivo dell'etinilestradiolo e quindi si ritiene che possa prevenire la ritenzione idrica e l'aumento ponderale oltre che l'incremento della pressione arteriosa effetti questi, talvolta associati all'assunzione del contraccettivo orale.

Recenti studi comparativi hanno registrato calo del peso corporeo stabilizzatosi dopo 6 mesi di trattamento con drospirenone /EE. Pertanto risulterà utile nelle donne in soprappeso la formulazione con 20µg di EE associata al drospirenone di contro, le donne sottopeso trarranno maggiori vantaggi dalla formulazione con almeno 30 µg di EE.

Nei casi di acne lieve/moderata nella formulazione da 30µg di EE è stata osservata, una efficacia sovrapponibile a quella del ciproterone acetato 2mg/EE 35µg.

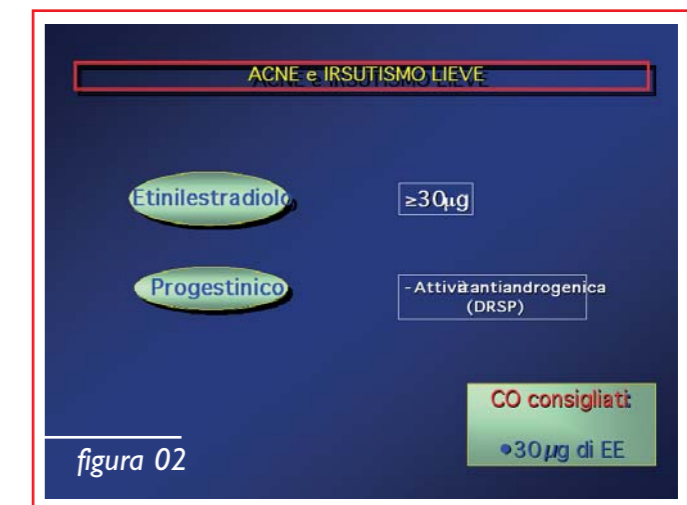
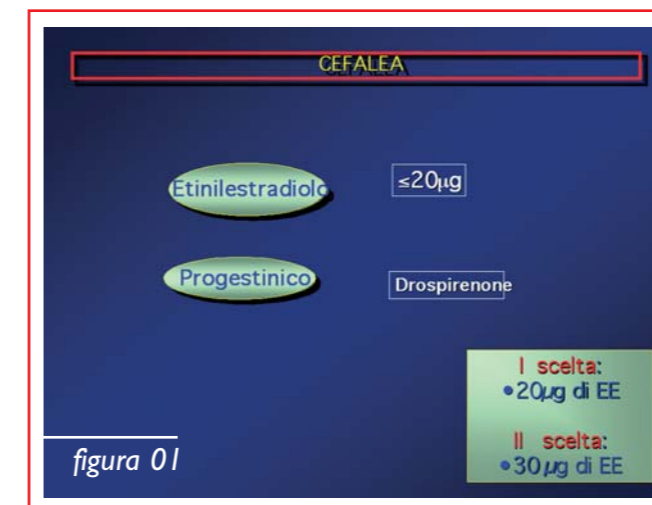
Tuttavia è importante ricordare che l'elemento principale di orientamento e scelta della formulazione più idonea è rappresentato senza dubbio dalle caratteristiche del ciclo mestruale. Studi controllati randomizzati che hanno confrontato la nuova formulazione con altre contenenti progestinici di 2°-3° generazione hanno riportato risultati sovrapponibili in termini di controllo del ciclo ed incidenza dei sanguinamenti intermestruali. A tale proposito, utile sarà l'impiego di dosi di EE non superiori a 30µg nelle pazienti con ciclo mestruale normale. Nei casi di ipomenorrea e/o amenorrea sarà più idoneo l'impiego di almeno 30µg di EE correlato a drospirenone. Particolare cautela richiederà la donna con ipermenorrea dato il rischio di spotting derivante da una scelta non appropriata del farmaco. Utile, a tale scopo l'impiego di una formulazione 30 µg di EE /drospirenone dal 5° g del ciclo.

Nel considerare gli eventuali effetti collaterali cosiddetti minori sarà importante e utile nella prevenzione degli stessi tenere conto dei dosaggi più appropriati di EE. Difatti si ritiene che in donne con sindrome premestruale l'impiego di concentrazioni di EE non inferiori a 30 µg nel caso specifico associate a drospirenone, garantiscano una riduzione dei sintomi o addirittura una prevenzione degli stessi (figura 01).

Discorso differente dovrà essere fatto nei casi di cefalea cronica o insorta in corso di assunzione del C.O. In questi casi, costituendo la riduzione della componente estrogenica un sicuro beneficio sugli attacchi, si ritiene possano essere utili formulazioni con basse dosi di EE (20 µg). Sebbene la

componente progestinica non sembri influenzare la cefalea, buoni risultati sono derivati dall'impiego di drospirenone che, attraverso i suoi effetti antimineralcorticoidi, è in grado di ridurre la pressione arteriosa recando un notevole miglioramento della sintomatologia.

Il C.O. contenente 20µg di EE/drospirenone è particolarmente indicato anche nei casi di donne con mastodinia persistente o che insorge durante l'assunzione e con caratteristica conformazione fibrocistica della mammella. In queste donne sono stati osservati alti livelli plasmatici di androgeni, pertanto, un progestinico che associ attività antiandrogenica ed antiedemigena è sicuramente in grado di recare un miglioramento dei sintomi (figura 02).



Normale		CICLO MESTRUALE	Abbondante	Scorso
N	↑	BMI	N	↑
Yasminelle	Yasmin		Yasmin	Yasminelle
No	Si	MASTODINIA	No	Si
Yasminelle	Yasmin		Yasmin	Yasminelle
No	Si	CEFALEA	No	Si
Yasminelle	Yasmin		Yasmin	Yasminelle
No	Si	DISPAREUNIA	No	Si
Yasminelle	Yasmin		Yasmin	Yasminelle
N	↓	UMORE	N	↓
Yasminelle	Yasmin		Yasmin	Yasminelle
Yasmin		ACNE E IRSUTISMO	Yasmin	Yasmin
Yasmin		SINDROME PREMESTRUALE	Yasmin	Yasmin
N	↓	LIBIDO	N	↓
Yasmin	Yasminelle		Yasmin	Yasminelle

Cianci AJ, De Leo V. Personalizzazione dei contraccettivi orali. Revue française de pharmacologie et thérapeutique. Minerva Ginecologica 2007, Vol. 59-n. 4, Agosto, 415-425

N=Normale



ALFA WASSERMANN