

S.I.C. *Donna* news

Società Italiana della Contraccezione • Anno 2 - n°2 - Il quadrimestre 2008

in questo numero

- Vantaggi metabolici del clomadinone acetato
- Somministrazione di Levonorgestrel nella contraccezione di emergenza: caratteristiche del sanguinamento e funzione ipofisario-ovarica
- Effetti terapeutici degli estroprogestinici: effetto sulle manifestazioni iperandrogeniche a livello cutaneo e ormonale della associazione Etinilestradiolo 30mcg e Drospirenone 3mg
- Contraccettivi ormonali: vie alternative di somministrazione ed effetti sulla massa ossea
- Evoluzione delle tecniche di sterilizzazione tubarica
- GINEWS
- Congresso S.I.C. - SIdR
- Congresso S.I.C. - S.I.G.I.A.

S.I.C.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Depositato presso AIFA in data 16/11/2007



Belara®

Clormadinone acetato, Etinilestradiolo



*Contraccettivo orale derivato
del progesterone naturale*


www.grunenthal.it

10TH CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION

Si è da poco concluso a Praga il 10° Congresso della Società Europea della Contraccezione rivolto a tutti gli interessati del settore, congresso che ha avuto un elevato successo e ha visto l'adesione di diverse Nazioni Europee.

L'evento si è aperto il 30 Aprile con la cerimonia inaugurale, per concludersi il sabato con l'elezione del nuovo direttivo ESC.

Il "ricco programma", che alternava momenti di lavoro a parentesi di discussione, ha offerto la possibilità di conoscere aspetti scientifici nuovi che verranno evidenziati nel periodico ESC Newsletter che verrà inviato a tutti i nostri Soci in regola con l'iscrizione.

Quello che voglio evidenziare è il riscontro positivo ottenuto dalla S.I.C. come Società che era presente con il seguente Simposio:

Chairmen: A. Volpe, GB Melis

Prevalence of contraceptive use in Italy:
comparison with European Countries

G. Benagiano

Contraception without bleeding. Attitude of Italian women

F. Fruzzetti

Changing contraceptive needs in different life stages

V. Bruni - M. Dei

Therapeutical effects of hormonal contraceptives

P.G. Crosignani

A tale proposito ringrazio tutti i Partecipanti, Moderatori e Relatori. Non ultimo il successo della Delegazione Italiana che ha inserito il Prof. Crosignani e me nel nuovo Consiglio Direttivo ESC che durerà in carica sino al 2012 collaborando con il nuovo Presidente J. Bitzer della Svizzera e con il Vice Presidente Dan Apter della Finlandia.

Credo che questi risultati della S.I.C., tenendo conto degli scenari in cui viviamo, siano un'ulteriore soddisfazione per noi Tutti che abbiamo creduto in questa iniziativa.

Quale sarà il futuro della S.I.C.? Vogliamo crescere ulteriormente, affermarci a livello Europeo (siamo, dopo la Spagna, la Nazione con più iscritti), coinvolgere altre Società interessate alla riproduzione, alla sessualità della donna e alla contraccezione. Scambiare idee, progetti e materiale informativo scientifico.

Per realizzare questi nostri propositi ringraziamo e chiediamo sostegno a tutti coloro che ci sono stati vicini, Colleghi, Amici ed Aziende, sperando di incrementare ulteriormente questa nostra realtà.

Arrivederci ai prossimi incontri del 2008 a Sirmione il 10-11 Ottobre, a Firenze il 13-15 Novembre e al III° Congresso Nazionale della S.I.C. che si terrà a Modena il 7/9 Maggio 2009.

Grazie
Annibale Volpe

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

sic@mkt-consulting.it

www.mkt-consulting.it

Stampa

BC Graph • Pomezia

Autorizzazione Tribunale di Roma

N. 229 del 12 giugno 2007

Finito di stampare
agosto 2008



Questo periodico è associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Dear Prof. Volpe,

Although we need to remain humble, we believe that the recent 10th ESC Congress in Prague (30 April to 3 May) was a real success in all aspects. About 2600 participants, representing 89 countries, registered. The majority of sessions were well attended, there was a good atmosphere and we received many positive comments. The inclusion of your society's session (Società Italiana della Contraccezione - S.I.C.) was an excellent supplement to the ESC programme. The content was complimentary and made a significant contribution to the scientific programme. Again, thank you very much for your highly appreciated input and we look forward to collaborating with you in the near future.

Kind regards
Yours sincerely,

Johannes Bitzer
ESC President

New Executive Committee and Board of the ESC

New Executive Committee

President	J. Bitzer (Switzerland)
Vice-President	D. Apter (Finland)
Secretary General	S. Randall (UK)
Assistant Secretary	D. Cibula (Czech Rep.)
Treasurer	M. Lech (Poland)
Assistant Treasurer	K. Sedlecky (Serbia)

New ESC Board

Country	First name	Last name	Mandate period
Armenia	Georgii G.	Okoev	2008 - 2012
Belgium	Jean-Jacques	Amy	2002 - 2008 - 2012
Bulgaria	Blagovest	Pehlivanov	2006 - 2010
Croatia	Gordan	Crvenkovic	2006 - 2010
Cyprus	Patroclos	Patroclou	2008 - 2012
Czech Republic	David	Cibula	2000 - 2006 - 2010
Czech Republic	Petr	Weiss	2008 - 2012
Denmark	Kresten Rubeck	Petersen	2002 - 2008 - 2012
Finland	Dan	Apter	2002 - 2008 - 2012
France	Heliane	Missey Kolb	2006 - 2010
France	Françoise	Moustéou	2008 - 2012
Germany	Thomas N.	Rabe	2002 - 2008 - 2012
Greece	Dimitrios P.	Lazaris	2002 - 2008 - 2012
Greece	Nick	Salakos	2006 - 2010
Hungary	Istvan	Batar	2002 - 2008 - 2012
Ireland (Rep. of)	Claire	McNicholas	2002 - 2008 - 2012
Israel	Daniel	Seidman	2008 - 2012
Israel	Amos	Ber	2008 - 2012
Italy	Pier Giorgio	Crosignani	2002 - 2008 - 2012
Italy	Annibale	Volpe	2008 - 2012
Latvia	Dita	Baumane - Auza	2008 - 2012
Lithuania	Virginija	Vanagiene	2008 - 2012
Poland	Medard	Lech	2000 - 2006 - 2010
Portugal	Teresa Alexandra	Carmo Bombas	2006 - 2010
Romania	Iolanda E.	Blidaru	2006 - 2010
Russia	Vladimir	Yaglov	2008 - 2012
Russia	Marina	Tarasova	2008 - 2012
Serbia	Katarina	Sedlecky	2006 - 2010
Slovakia	Vladimir	Cupanik	2006 - 2010
Slovenia	Andreja	Stolfa Gruntar	2008 - 2012
Spain	Iñaki	Lete Lasa	2006 - 2010
Spain	Eduardo A.	López Arregui	2006 - 2010
Sweden	Kristina	Gemzell - Danielsson	2008 - 2012
Switzerland	Johannes	Bitzer	2006 - 2010
Switzerland	Brigitte	Frey Tirri	2008 - 2012
The Netherlands	Rob J.C.M.	Beerthuizen	2008 - 2012
Turkey	Haldun	Guner	2008 - 2012
Turkey	Hakan	Satiroglu	2002 - 2008 - 2012
United Kingdom	Meera	Kishen	2008 - 2012
United Kingdom	Sarah	Randall	2006 - 2010
USA	Irving	Sivin	2008 - 2012

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 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 compare severa 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 o terapia estrogenica -sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare -anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto -dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedi sezione 4.8) -inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acuta) -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 origine iniettata -anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali (emicrania accompagnata) -disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito -disturbi motori (in particolare paresi) -aumento di frequenza di crisi epilettiche -depressione di grado severo -otosclerosi aggravata durante precedenti gravidanze -amenorrea 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 morbide o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** •I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. •L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se BELARA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: -età -anamnesi familiare positiva (es. trombosi venosa o arteriosa in fratelli, o genitori in età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'uso di COC. -immobilità protratta (vedi sezione 4.3) -obesità (indice di massa corporea > 30 Kg/m²). Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con: -età -fumo -dislipoproteinemica -obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) -ipertensione -disfunzione delle valvole cardiache -fibrillazione atriale -anamnesi familiare positiva per tromboembolia arteriosa in fratelli o genitori in età relativamente giovane. Se si sospetta 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 indicano 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'aumentato 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 familiare 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 -emecrania (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 familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta nel corso della terapia con contraccettivi orali. La visita deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, BELARA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione del-**

Belara®

Clormadinone acetato, Etinilestradiolo



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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, barbexaolone, primidone, mofadafin, 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 enteroepatico 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 solfatazione 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 imidazolo, 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 teofillina ed il prednisolone -inducendo la glicuroconiugazione epatica e riducendo di conseguenza la concentrazione plasmatica di clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam. Il fabbisogno di insulina o di anti-diabetici 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 vitriche (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 embriofetali. 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, < 1/100 - non comuni: ≥ 1/1000, < 1/100 - rari: ≥ 1/10000, < 1/1000 - molto rari: < 1/10000. **Disturbi psichiatrici** Comuni: stato depressivo, irritabilità, nevrosismo **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** Molto 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, sechezza della cute. Rari: orticaria, reazioni allergiche, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, ictusismo. 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** Molto comuni: perdite vaginali, dismenorrea, amenorrea. Comuni: dolore pelvico. Non comuni: galattorrea, mastopatia fibrocistica, candidosi genitale, cisti ovariche. 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 prolifera 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 1665 donne, comprendendo più di 22.000 cicli mestruali, si sono verificati 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 un'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 presistemica 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 embriofetale 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 embriofetali e teratogeni nei conigli, ratti e topi. Inoltre l'effetto teratogeno è stato osservato nei conigli alle dosi embriofetiche 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, glicole propilenico, 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.



GRÜNENTHAL
www.grunenthal.it

Vantaggi metabolici del clormadinone acetato

A. Cagnacci, S. Ferrari, A. Tirelli, A. Volpe

Nel corso degli anni in materia di contraccezione ormonale si è lavorato con il fine ultimo di ottenere preparati che non solo rispondessero a pieno alle esigenze quotidiane della donna di oggi (controllo del ciclo, controllo del peso corporeo, sicurezza contraccettiva, ecc..) ma che allo stesso tempo si rivelassero tollerabili e sicuri dal punto di vista clinico sia a breve che a lungo termine. A questo proposito assume un ruolo di primaria importanza la valutazione del loro impatto metabolico.

Con questo obiettivo vengono continuamente proposti in commercio nuove vie di somministrazione e diversi preparati estro-progestinici. Tra i contraccettivi di recente introduzione sul mercato figura Belara, un contraccettivo orale monofasico contenente 30 mcg di etinilestradiolo (EE) e 2 mg di clormadinone acetato (CMA). Alcuni studi sono stati condotti con l'obiettivo di valutare l'impatto metabolico di questo preparato. I versanti di maggior interesse sotto questo punto di vista sono quello lipidico e quello glucidico. Dal punto di vista chimico il CMA è un derivato del 17-OH-progesterone con alta affinità per i recettori del progesterone.

Possiede un effetto anti-estrogenico e, al contrario del progesterone naturale, mostra moderate caratteristiche anti-androgeniche(1). Da queste sue peculiarità deriva probabilmente l'impatto positivo che esso esercita sia sul versante glucidico che su quello lipidico.

Dal punto di vista lipidico abbiamo verificato come 6 mesi di trattamento con 30 mcg EE + 2 mg CMA portassero complessivamente ad un aumento del colesterolo HDL e dei trigliceridi non associato ad innalzamento delle LDL. Anche le ApoB non hanno subito variazioni, mentre si è osservato un aumento del rapporto HDL/LDL, dell'Apo A1 e del rapporto Apo A1/Apo B (2) (Fig. 1). Come già anticipato è

necessario porre particolare attenzione alle modificazioni indotte dai contraccettivi ormonali in campo di metabolismo glucidico, in quanto è ormai ampiamente riconosciuto che anche alterazioni sub-cliniche del metabolismo glucidico tra cui una riduzione della sensibilità insulinica siano uno se non il primo fattore di rischio per l'insorgenza della sindrome metabolica (3). È noto ormai da tempo come i contraccettivi ormonali possano influenzare negativamente la sensibilità insulinica.

Quasi tutti i contraccettivi presenti in commercio hanno il medesimo impatto sul sistema glucosio-insulina, anche se

recenti studi mostrano importanti differenze tra i diversi preparati: preparati contenenti derivati del 19-nor-testosterone, come il desogestrel (DSG) o il gestodene (GSD) sono caratterizzati da un impatto negativo sulla sensibilità insulinica (4).

Viceversa contraccettivi ormonali contenenti progestinici antiandrogenici sembrano essere più neutri da questo punto di vista. (5). Uno studio condotto presso il nostro centro, volto a confrontare DSG e CMA, ha confermato l'impatto negativo del DSG e neutro del CMA (Fig. 2). Questa differenza può essere letta alla luce delle diverse caratteristiche del progestinico impiegato; infatti mentre il DSG mantiene una debole attività androgenica, il

CMA è invece dotato di proprietà antiandrogeniche (2), le quali determinando un ridotto stimolo periferico in senso androgenico non apportano modificazioni in senso negativo della sensibilità insulinica. Questa caratteristica intrinseca del CMA lo rende pertanto uno dei migliori progestinici dal punto di vista gluco-insulinemico. Si può pertanto concludere che l'associazione di EE e di CMA possa essere la contraccezione di prima scelta per tutte le donne, ed una scelta quasi obbligata per le donne inclini a disordini anche sub-clinici del metabolismo glucidico.

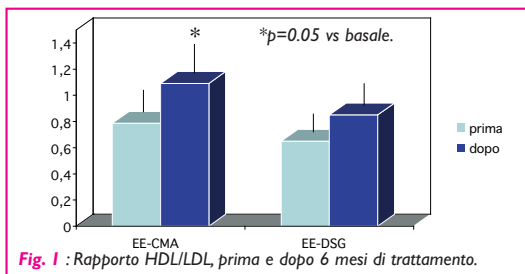


Fig. 1 : Rapporto HDL/LDL, prima e dopo 6 mesi di trattamento.

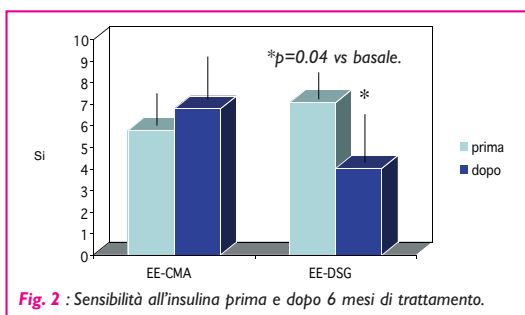


Fig. 2 : Sensibilità all'insulina prima e dopo 6 mesi di trattamento.

Referenze

- Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception-a new opportunity. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2005;10 Suppl 1:7-11.
- Cagnacci, Insulin Sensitivity and Lipid Metabolism During Oral Contraceptives Containing Chlormadinone Acetate or Desogestrel, 2008 unpublished.
- WHO, Geneva 1999.
- Godsland et al . Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(1):64-70.
- Cagnacci et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(8):3621-5.

Somministrazione di Levonorgestrel nella contraccezione di emergenza: caratteristiche del sanguinamento e funzione ipofisario-ovarica

A. Tirelli, C. Argento, A. Volpe

L'organizzazione mondiale della sanità nel 1998 ha stabilito che il levonorgestrel (0.75 mg in due somministrazioni) è il gold standard nella contraccezione di emergenza ormonale con maggiore efficacia e minori effetti collaterali rispetto al metodo Yuzpe (1). Benché di largo utilizzo, il meccanismo contraccettivo della somministrazione a breve termine di levonorgestrel non è ancora del tutto chiaro (2). Effetti collaterali quali disturbi del ciclo mestruale (dismenorrea, spotting intermestruale e modificazione della durata del ciclo) sono stati largamente riportati in letteratura ma soltanto alcuni studi sono stati disegnati per indagare i cambiamenti nelle caratteristiche mestruali dopo l'uso del Levonorgestrel (3, 4). In questo studio abbiamo valutato gli effetti della somministrazione a breve termine di levonorgestrel sulle caratteristiche del sanguinamento e sulla funzione ipofisario-ovarica.

E' stato condotto uno studio prospettico osservazionale sulle caratteristiche del sanguinamento mestruale in donne che hanno richiesto la contraccezione d'emergenza tra marzo 2005 e dicembre 2006.

Le partecipanti sono state arruolate al momento della richiesta volontaria del contraccettivo d'emergenza entro 72 ore dal rapporto non protetto.

I criteri di inclusione per lo studio erano un'età compresa tra i 18 ed i 35 anni; un ciclo mestruale regolare con ritmo compreso tra 24 e 34 giorni riportato negli ultimi 3 mesi e durata compresa tra 4 e 6 giorni durante gli ultimi 3 cicli. Criteri di esclusione sono stati l'uso di contraccettivi orali, sanguinamenti intermestruali, gravidanza ed allattamento. Le donne arruolate sono state trattate con levonorgestrel in base al protocollo standard: 0.75mg in 2 somministrazioni a distanza di 12 ore.

Il follow up è stato impostato come segue:

- nel giorno in cui era attesa la successiva mestruazione è stata condotta una intervista telefonica in cui si indagava sulle caratteristiche della mestruazione, sugli eventuali effetti collaterali e sull'avvento di una gravidanza.
- a 8-10 settimane dalla somministrazione del contraccettivo un'intervista telefonica indagava le caratteristiche del sanguinamento e la persistenza di effetti collaterali.

In base al giorno del ciclo in cui è stato somministrato il contraccettivo i soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi:

- follicolare: dall'inizio del ciclo fino a 2 giorni prima dell'attesa ovulazione
- periovulatoria: da 1 giorno prima ad 1 giorno dopo l'attesa ovulazione
- luteale: oltre 1 giorno dopo l'attesa ovulazione.

Tra le 82 donne arruolate per lo studio non è stato possibile contattarne 13 per le interviste telefoniche. Di conseguenza 69 casi hanno contribuito all'analisi dei dati. Le pazienti avevano un'età media di 24.0 ± 1.0 anni ed un BMI di 21.4 ± 0.47 kg/m².

Il ritmo medio del ciclo mestruale era di 29.0 ± 2.0 giorni con un range di 24-34 giorni. Non sono state osservate differenze significative tra le donne che necessitavano del contraccettivo nella fase follicolare (n=26), periovulatoria (n=14) e luteale (n=29). Il contraccettivo d'emergenza è stato richiesto entro 9.2 ± 2.1 ore dal rapporto senza differenze significative tra i gruppi.

Tipologia del sanguinamento successivo all'assunzione del contraccettivo d'emergenza

La durata del ciclo mestruale in seguito all'assunzione del contraccettivo risultava differente nei tre gruppi in base alla fase del ciclo in cui era stato somministrato. ($p < .0001$). La



Integral

Mamma

INTEGRATORE
alimentare di
VITAMINE
e MINERALI

*Garantisce un apporto
giornaliero di acido folico
pari a 400 mcg*

*Fornisce un'adeguata
ed equilibrata integrazione
di vitamine e sali minerali
compreso il calcio*

*Contribuisce ad un ottimale
sviluppo del feto*

*Assicura le necessarie riserve nutrizionali
alla mamma in gravidanza e allattamento*



ALFA WASSERMANN

Somministrazione di Levonorgestrel nella contraccezione di emergenza: caratteristiche del sanguinamento e funzione ipofisario-ovarica

durata media del ciclo era ridotta significativamente di 10.9 ± 1.0 giorni se l'assunzione era avvenuta durante la fase follicolare ($p < .0001$). Al contrario, la durata media del ciclo non risultava modificata se l'assunzione era avvenuta nella fase periovulatoria ($+0.5 \pm 1.8$ giorni) o luteale ($+1.0 \pm 0.8$ giorni). Nelle donne trattate durante la fase follicolare, l'accorciamento del ciclo era inversamente correlato ai giorni dall'inizio della mestruazione, con trattamenti precoci associati a maggiori accorciamenti del ciclo ($r = .739$, $p < .0001$).

Questa relazione non è stata osservata in donne trattate durante la fase periovulatoria o luteale. La lunghezza del ciclo successivo non era diversa dalla lunghezza media del ciclo mestruale in nessuno dei tre gruppi. La durata e la quantità della perdita ematica nel ciclo successivo all'assunzione del levonorgestrel non erano significativamente differenti tra i gruppi. Durante il ciclo nel 13.4% delle partecipanti è stato riferito spotting, senza alcuna differenza in base alla fase del ciclo in cui il contraccettivo era stato assunto.

Valutazione endocrinologica ed ecografica

7 delle 8 donne che avevano assunto il levonorgestrel tra l'11° ed il 13° giorno del ciclo hanno avuto un ciclo anovulatorio caratterizzato dall'assenza del picco di LH ed FSH. Ugualmente in queste donne i livelli di estradiolo rimanevano inferiori a 350 pmol/L e mancava l'aumento del progesterone fino all'arrivo del sanguinamento mestruale successivo.

Il diametro medio del follicolo dominante era di 8 ± 0.7 mm ($n=7$) e nessun follicolo si è sviluppato oltre questo valore fino al sanguinamento mestruale. Non c'è stata evidenza di rottura del follicolo. In questo gruppo di donne la lunghezza del ciclo mestruale risultava ridotta in maniera significativa di 15 ± 1.0 giorni. In 1 donna su 8 il levonorgestrel è stato somministrato al 13° giorno del ciclo durante il picco dell'LH.

Questa paziente ha avuto un regolare ciclo ovulatorio caratterizzato dall'incremento dei livelli di progesterone durante la fase luteale e non ha avuto modificazioni della lunghezza del ciclo.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati nausea (16.7%) e cefalea (10.4%). Non è stata osservata alcuna gravidanza.

In questo studio abbiamo riportato l'influenza del levonorgestrel sulle caratteristiche del sanguinamento mestruale. Quando assunto nella fase follicolare il contraccettivo accorciava significativamente la lunghezza del ciclo. La durata e la quantità della perdita ematica durante la mestruazione erano riferite nella norma. Quando assunto nella fase periovulatoria e luteale il contraccettivo non aveva alcun effetto sulla lunghezza del ciclo e sulle caratteristiche della mestruazione. La lunghezza del ciclo di follow-up non era significativamente differente da quella osservata prima della somministrazione del contraccettivo. In ogni caso qualunque cambiamento nelle caratteristiche del sanguinamento mestruale indotto dal contraccettivo era transitorio e scompariva nel ciclo successivo. La riduzione della lunghezza del ciclo mestruale dipendeva dal giorno in cui veniva somministrata la pillola con un accorciamento maggiore in relazione ad una somministrazione più precoce. I nostri dati endocrinologici indicavano che quando il levonorgestrel veniva somministrato nella fase follicolare tardiva, solitamente induceva un ciclo anovulatorio. Il ciclo era caratterizzato da un ridotto o assente picco di LH ed FSH, livelli di estradiolo più bassi e assenza dell'incremento del progesterone nella fase luteale. Si può presumere che l'interferenza con l'ovulazione avvenga con il blocco dello sviluppo del follicolo dominante con conseguente involuzione del follicolo stesso. Nel nostro studio la lunghezza del ciclo non veniva alterata con la somministrazione del contraccettivo in fase follicolare tardiva ma abbiamo osservato variazioni individuali con caratteristiche non chiare di allungamento o di accorciamento del ciclo. E' possibile che, se somministrato in fase periovulatoria, quando i livelli di LH cominciano ad aumentare, il levonorgestrel con il suo effetto progestinico possa non influenzare o addirittura favorire il picco preovulatorio dell'LH.

E' anche possibile che a diversi gradi di maturazione follicolare e di feedback steroideo a livello ipotalamo-ipofisario, lo stimolo

Somministrazione di Levonorgestrel nella contraccezione di emergenza: caratteristiche del sanguinamento e funzione ipofisario-ovarica

levonorgestrel-progestinico possa ritardare, accelerare o non influenzare il picco delle gonadotropine. Inoltre, nella fase luteale, il contraccettivo non modificava in modo rilevante la durata media del ciclo mestruale anche se, in alcuni casi, si è osservato un allungamento o un accorciamento.

I dati ottenuti su un numero limitato di soggetti indicano che il contraccettivo d'emergenza somministrato prima dell'instaurarsi del picco dell'LH inibisce l'ovulazione e accelera la fine del ciclo mestruale corrente.

Quindi la ciclicità mestruale viene "resettata" e procede normalmente nel ciclo successivo.

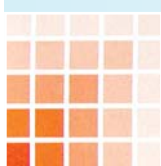
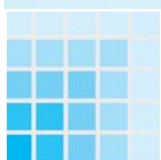
Di contro, la somministrazione del contraccettivo dopo il picco dell'LH non ha effetti sull'ovulazione e quindi sulle caratteristiche del ciclo.

Informazioni più dettagliate sui meccanismi di azione e sulle caratteristiche del sanguinamento conseguenti alla somministrazione del levonorgestrel nella contraccezione d'emergenza dovrebbero essere fornite alle donne per un counselling più completo.

Bibliografia

1. World Health Organization, 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), 428–438.
2. Croxatto, M.E. Ortiz and A.L. Müller; Mechanisms of action of emergency contraception, *Steroids* 68 (2003), 1095–1098. Article
3. E. Gainer, B. Kenfack, E. Mboudou, A. Sama Doh and J. Bouyer; Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception, *Contraception* 74 (2006), 118–124.
4. E.G. Raymond, A. Goldberg, J. Trussell, M. Hays, E. Roach and D. Taylor; Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills, *Contraception* 73 (2006), 376–381

Le spirali con la tecnologia a più alto livello al costo più basso



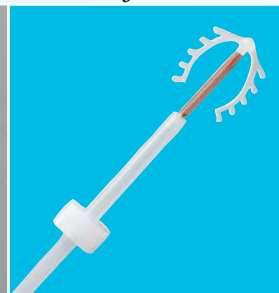
Multi-Safe® CU 375



Neo-Safe® T CU 380



Multi-Safe® CU 375 short



Per informazioni
e/o acquisto diretto:

info@mktpharma.it
www.mktpharma.it
tel 06 39746189

Effetti terapeutici degli estroprogestinici: Effetto sulle manifestazioni iperandrogeniche a livello cutaneo ed ormonale della associazione Etinilestradiolo 30 mcg e Drospirenone 3 mg

S. Lello, G. Primavera, L. Colonna, G. Vittori, F. Guardianelli, P. Pallotta, R. Sorge, D. Raskovi

Introduzione

L'iperandrogenismo può essere di origine ovarica, surrenalica o mista, e si accompagna, oltre che a disturbi del ciclo mestruale e a riduzione della fertilità, a manifestazioni a livello cutaneo (seborrea, acne, aumento della peluria).

Tutti gli EP per via orale appaiono essere in grado di ridurre il livello nel plasma del testosterone libero, sia inibendone la produzione a livello ovarico, sia aumentando la produzione a livello epatico della (SHBG). In particolare però, alcuni EP, contenenti, un progestinico con proprietà antiandrogeniche sono spiccatamente più efficaci, e quindi maggiormente indicati, nelle condizioni di iperandrogenismo. La associazione etinilestradiolo (EE) 30 mcg + drospirenone 3 mg ha dimostrato, in precedenti studi di esercitare una azione di tipo antiandrogenico importante (4), paragonabile a quella della associazione contenente EE 35 mcg + ciproterone acetato 2 mg (5).

Materiali e Metodi

32 pazienti di età da 18 a 30 anni, con segni e sintomi di iperandrogenismo (acne, aumento di peluria) ed alterazioni ormonali a livello plasmatici, sono state trattate per 6 mesi con l'associazione (EE) 30 mcg + drospirenone 3 mg.

La valutazione della presenza e del grado dell'acne è stata effettuata utilizzando il seguente score: 0= assente, 1= lieve; 2= moderata; 3= grave.

L'aumento della peluria è stato valutato utilizzando lo score di Ferriman e Gallwey modificato (6); tale metodica valuta la quantità dei peli su nove aree corporee con un score che varia da 0 (assenza di peli) a 4 (virilizzazione franca), con un punteggio totale che varia tra 0 e 36. In questa classificazione l'irsutismo è definito come uno score al Ferriman-Gallwey ≥ 8 .

In fase follicolare precoce sono stati dosati: FSH, LH, PRL, A, T, DHEAS, SHBG, 17OHP, il P in fase luteale.

E' stato calcolato il Free Androgen Index (T x

100/SHBG) come marker di androgenizzazione.

La ecografia pelvica eseguita per via transvaginale ha confermato una morfologia dell'ovaio di tipo micropolicistico in tutte le pazienti esaminate.

I parametri cutanei oggetto di studio sono stati misurati con apparecchiatura MPA Cutometer 580® (Courage-Khazaka electronic GmbH, Köln, Germany), che esamina i seguenti parametri cutanei in maniera non invasiva: Idratazione cutanea (Corneometer®, misura la idratazione cutanea con metodo capacitativi; esp); Grado di evaporazione cutanea (Tewameter®, Trans Epidermal Water Loss, TEWL, espresso in g/h/m²), grado del sebo (Sebumeter®, metodo fotometrico, misurazione in g sebo/cm² di pelle), Volume.

Risultati

Trentadue pazienti hanno completato lo studio.

Tutti i valori degli androgeni sono diminuiti in corso di trattamento ed i livelli di SHBG sono aumentati; anche il FAI ha mostrato una riduzione significativa (Fig.1)

I parametri cutanei, come sebo, acne, score di Ferriman e Gallwey, corneometria (idratazione cutanea), TEWL (Transepidermal Water Loss, evaporazione), Energy (correlato con la omogeneità della superficie cutanea) e Volume (correlato con la profondità del microrilievo) hanno mostrato andamenti compatibili con un miglioramento globale dello stato della pelle (Fig. 2).

Conclusioni

In seguito a trattamento per 6 mesi con EE 3mcg + DRSP 3mg si è avuto miglioramento del quadro ormonale e dei parametri cutanei in donne con segni e sintomi di iperandrogenismo.

La riduzione della quantità di sebo presente sulla pelle, così come la riduzione dell'acne e dello score di Ferriman e Gallwey, è da mettersi in correlazione con la riduzione della quota androgenica, rappresentata da T, A e DHEAS, e con

Effetti terapeutici degli estroprogestinici: effetto sulle manifestazioni iperandrogeniche a livello cutaneo e ormonale della associazione Etinilestradiolo 30mcg e Drospirenone 3mg

l'aumento della SHBG, effetti ascrivibili alla componente estrogenica dell'associazione, ma anche alla azione anti-androgena del drospirenone. In tal senso, appare importante sottolineare come tali cambiamenti vengano indicati chiaramente anche dalla significativa riduzione del FAI, un marker del grado di androgenizzazione dell'organismo.

Per ciò che riguarda gli altri parametri cutanei valutati nel corso della somministrazione di EE/DRSP, l'aumento del parametro corneometria, correlato con l'idratazione cutanea, suggerisce come la estrogenizzazione dell'organismo, soprattutto quando associata con una riduzione della attività degli androgeni, possa riequilibrare il grado di idratazione cutanea, verosimilmente proprio grazie alla azione degli estrogeni sui glicosaminoglicani, sui mucopolisaccaridi acidi e sulla sintesi di acido ialuronico a livello della cute, che sono in grado di trattenere acqua in quantità maggiore sotto stimolo estrogenico. E' in tal senso che va letta anche la riduzione del grado di evaporazione cutanea, espresso dalla riduzione del

parametro TEWL. L'aumento del parametro Energy (correlato con l'omogeneità della superficie cutanea), associato alla diminuzione del parametro Volume (correlato con la profondità del microrilievo cutaneo), indica ulteriormente come il trattamento con EE 30 mcg/DRSP 3 mg migliori in modo importante, oltre che il quadro ormonale e le manifestazioni classicamente associate ad uno squilibrio in senso androgenico (seborrea, acne, aumento di peluria), anche l'aspetto globale della pelle, aumentando il grado di idratazione e migliorando le caratteristiche della superficie cutanea.

Il trattamento con EE/DRSP consente, quindi, di migliorare l'aspetto della pelle, grazie ai suoi effetti antiandrogenici e spostando in senso estrogenico il clima ormonale a livello generale (come testimoniato dall'aumento dei livelli plasmatici della SHBG e dalla riduzione del FAI), compresa la cute, con un conseguente, possibile, miglioramento globale della qualità della vita delle pazienti affette dalle manifestazioni di iperandrogenismo.

Fig. 1

Modificazione dei parametri cutanei

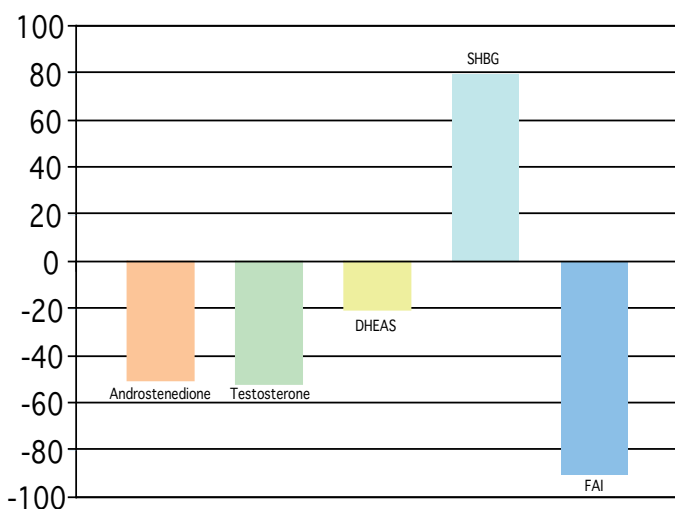
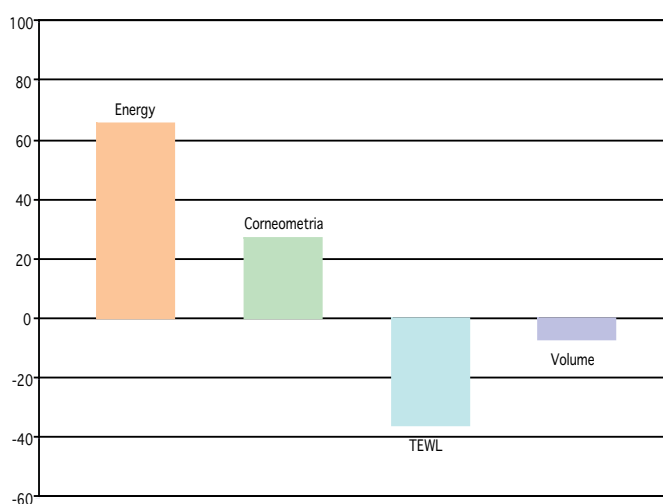


Fig. 2

Modificazioni dei valori androgeni



Bibliografia

1. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5801-5807.
2. Hahn S, Janssen OE, Tan S, et al. Clinical and Psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153: 853-860.
3. Lee AT & Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol*, 2007, 8(4): 201-219.
4. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2817-2823.

5. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren E, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*, 2002, 69: 2-15.
6. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 140 (7): 815-830.
7. Grosman N, Hvidberg E, Schou J. The effect of oestrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in skin of mice. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1971, 30: 458-464.
8. Uzuka M, Nakajima K, Ohta S, Mori Y. The mechanism of estrogen-induced increase in hyaluronic acid biosynthesis, with special reference to estrogen receptor in the mouse skin. *Biochim Biophys Acta*, 1980, 627: 199-206.
9. Pierard-Franchimond C, Letane C, Goffin V, Pierard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas*, 1995, 22: 151-154.

Contraccettivi ormonali: vie alternative di somministrazione ed effetti sulla massa ossea

Massaro M., Formisano C., Morra I., Gargano V., Di Carlo C., Nappi C.

Nelle ultime tre decadi, il principale obiettivo nello sviluppo dei contraccettivi orali combinati è stato quello di migliorarne il profilo di sicurezza e di tollerabilità, senza comprometterne l'efficacia. La ricerca farmacologica ha condotto alla formulazione di regimi fasici, di preparati con dosaggi inferiori di estrogeno, di nuove molecole progestiniche ma anche di dispositivi contraccettivi innovativi che sfruttano vie di somministrazione diverse da quella orale. Tra questi, il cerotto contraccettivo e l'anello vaginale si affiancano alla pillola anticoncezionale classica e ne costituiscono una valida alternativa dal punto di vista sia della efficacia ma soprattutto della tollerabilità.

Gli effetti esercitati dalla contraccettione ormonale sul metabolismo osseo sono stati oggetto di ampio dibattito negli ultimi anni (1).

Paoletti et al. (2) hanno dimostrato con uno studio prospettico, randomizzato e controllato che l'assunzione per un anno di contraccettivi orali contenenti 20 o 30 mcg di etinilestradiolo più 75 mcg di gestodene in donne giovani adulte è associata ad una riduzione dei parametri di riassorbimento osseo.

Successivamente, al fine di valutare quale fosse il reale impatto dei contraccettivi orali combinati (COC) a diverso dosaggio estrogenico ed a differente componente progestinica sul turnover osseo e sulla BMD, il nostro gruppo ha condotto tre studi longitudinali, su donne giovani, fertili ed in buona salute assumenti contraccettivi orali. Nel nostro primo studio (3) abbiamo valutato gli effetti sull'osso di una formulazione a bassissimo dosaggio di estrogeno, contenente 15 mcg di etinilestradiolo e 60 mcg di gestodene, confrontandola con il COC a basso dosaggio contenente 20 mcg di etinilestradiolo e 75 mcg di gestodene. I nostri risultati hanno dimostrato che entrambe le formulazioni esercitano un effetto positivo sul metabolismo osseo.

Nel nostro secondo studio (4) abbiamo valutato gli effetti sul metabolismo osseo di diverse tipologie di progestinici, mettendo a confronto il COC contenente 30 mcg di etinilestradiolo e 3 mg di

drospirenone con il COC contenente 30 mcg di etinilestradiolo e 75 mcg di gestodene. I nostri dati hanno confermato l'azione protettiva sull'osso sia dell'associazione etinilestradiolo/drospirenone che etinilestradiolo/gestodene.

Nel terzo studio (5) abbiamo valutato gli effetti esercitati sull'osso e sulla BMD dall'associazione 30 mcg di etinilestradiolo/3 mg di drospirenone e 20 mcg di etinilestradiolo/3 mg di drospirenone, formulazione, quest'ultima, recentemente commercializzata. I nostri dati hanno confermato quanto dimostrato negli studi precedenti ed hanno evidenziato, inoltre, che il COC contenente 20 mcg di etinilestradiolo/3 mg di drospirenone conserva gli stessi effetti benefici sull'osso esercitati dall'associazione 30 mcg di etinilestradiolo/3 mg di drospirenone.

Nello studio di cui presentiamo di seguito i dati preliminari dopo i primi 6 mesi di trattamento, abbiamo valutato gli effetti del cerotto contraccettivo (Evra) e dell'anello vaginale (NuvaRing) sul metabolismo osseo e sulla densità minerale ossea, non essendo ancora presenti in letteratura studi a riguardo.

Sono state reclutate 60 donne giovani, fertili ed in buona salute, suddivise poi in 3 gruppi di trattamento. 20 donne (Gruppo A) sono state randomizzate al trattamento di 12 cicli con il cerotto transdermico contenente 600 mcg di etinilestradiolo e 6 mg di norelgestromina (Evra) (6). Il cerotto è costituito da un supporto esterno di polietilene e poliestere, di uno strato adesivo intermedio che contiene i farmaci e di un film protettivo trasparente che, una volta rimosso, permette di esporre la superficie adesiva da applicare alla cute. Il cerotto rilascia in circolo 20 mcg di etinilestradiolo e 150 mcg di norelgestromina ogni 24 ore per cicli di 21 giorni (6). Al secondo gruppo (Gruppo B, n= 20) è stato assegnato il trattamento di 12 cicli con il dispositivo ormonale intavaginale (NuvaRing) (7). Quest'ultimo è costituito da un anello flessibile e trasparente di etilvinilacetato, che contiene 11,7 mg di etonogestrel e 2,7 mg di etinilestradiolo.

Contraccettivi ormonali: vie alternative di somministrazione ed effetti sulla massa ossea

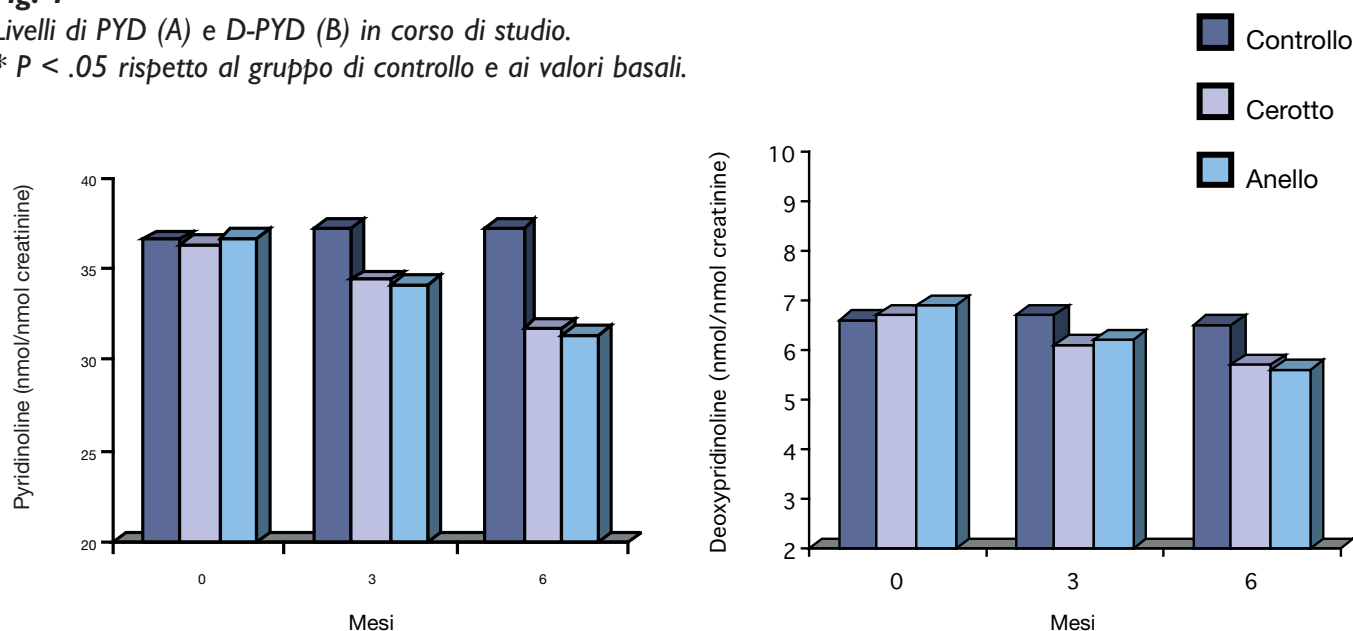
L'anello rilascia etonogestrel ed etinilestradiolo in quantità media giornaliera rispettivamente di 120 mcg e 15 mcg per un periodo di 3 settimane. Il terzo gruppo di pazienti (Gruppo C, n= 20) non ha ricevuto alcun trattamento ed ha partecipato allo studio come gruppo di controllo. I parametri considerati per la determinazione qualitativa degli effetti di tali formulazioni sull'osso sono stati:

l'escrezione urinaria di piridinolina (PYD) e deossipiridinolina (D-PYD), indici di riassorbimento osseo, e la concentrazione sierica di osteocalcina (BGP), marker di osteoformazione. La valutazione di tali markers è stata eseguita con cadenza trimestrale (Fig. 1). Inoltre, all'inizio dello studio abbiamo valutato la BMD di ciascuna paziente mediante esame DEXA (dual-energy X-

Fig. 1

Livelli di PYD (A) e D-PYD (B) in corso di studio.

* $P < .05$ rispetto al gruppo di controllo e ai valori basali.



ray absorptiometry) eseguito a livello del tratto lombare della colonna e ci proponiamo di ristimarla al termine dello studio, dopo 12 mesi di trattamento.

I nostri risultati hanno dimostrato che entrambe le formulazioni esercitano un effetto positivo sul metabolismo osseo. Infatti, nei gruppi trattati abbiamo riscontrato una significativa riduzione di PYD e di D-PYD a partire dal terzo mese di trattamento rispetto ai valori basali e del gruppo di controllo. Tra i due gruppi di trattamento non sono state osservate differenze statisticamente

significative nel corso dell'intero periodo di trattamento.

L'evidenza accumulata dai dati preliminari ci ha consentito quindi di confermare l'azione benefica sul metabolismo osseo di tali dispositivi contraccettivi alternativi. Appare infatti evidente che i contraccettivi ormonali combinati, compresi quelli transdermici e transvaginali, esercitano una spiccata azione osteotesaurizzante.

Ci proponiamo di valutare l'impatto di tali preparati sulla densità minerale ossea al termine dei 12 mesi di trattamento con una nuova DEXA.

Bibliografia

- Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61:77-82.
- Paoletti AM, Orrù M, Floris S, et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception* 2000;61:259-63.
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003;67:355-9.
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol.* 2005;105:53-60.
- Gargano V, Massaro M, Morra I, Formisano C, Di Carlo C, Nappi C. Effects of two low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2008; 78: 10-15.
- Evra. Summary of product characteristics. Janssen-Cilag International N.V. Ltd, February 2003.
- Sarkar NN. The combined contraceptive vaginal device (NuvaRing): a comprehensive review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10:73-78.

Evoluzione delle tecniche di sterilizzazione tubarica

Dr. F. Mangino – Dr. N. Santangelo – Dr. S. Guaschino

La sterilizzazione tubarica è una procedura chirurgica che ha subito negli anni una notevole evoluzione, nei metodi, nell'approccio chirurgico, nei dispositivi utilizzabili.

I primi interventi di sterilizzazione tubarica sono stati eseguiti per via addominale in corso di taglio cesareo. Le prime pubblicazioni scientifiche con la descrizione di queste tecniche risalgono agli anni '20-'30, ed alcune delle tecniche proposte sono attualmente ancora utilizzate (tecniche di Pomeroy, Irving, Uchida). La sterilizzazione tubarica per via laparotomica è effettuata generalmente nel corso di un altro intervento chirurgico, più spesso dopo un taglio cesareo, ma può essere effettuata con un intervento apposito, ad esempio nel post-partum con approccio minilaparotomico. Richiede sempre un'anestesia, generale o spinale ed una degenza ospedaliera di alcuni giorni e può essere gravata da complicanze (emorragie, lesione degli organi addominali, trombosi venosa profonda) con un tasso d'incidenza dal 0.79% al 5.7%.

I metodi laparoscopici sono stati introdotti negli anni '70.

La laparoscopia consente una visualizzazione completa della cavità addominale e degli organi pelvici nel corso della procedura, è poco invasiva in quanto richiede microincisioni cutanee e garantisce un recupero più rapido rispetto alla laparotomia. Vanno però menzionati anche gli svantaggi di questo approccio, e cioè la necessità di un'anestesia generale con i rischi anestesilogici correlati, il costo delle apparecchiature, la necessità di un training adeguato dell'operatore, la difficoltà della procedura nelle pazienti obese o con pregressa chirurgia addomino-pelvica.

Le procedure laparoscopiche di sterilizzazione tubarica comprendono l'elettrocoagulazione ed eventualmente la resezione tubarica con elettrodo monopolare o bipolare nonché le tecniche di occlusione con mezzi meccanici (clip o anelli). Attualmente la tecnica più utilizzata è la coagulazione bipolare che è gravata da minor rischi di danno termico della monopolare, e che garantisce il miglior risultato se si estende per almeno 3 centimetri dal tratto istmico della tuba.

Il tasso di complicanze della laparoscopia si aggira sull'1%. Complicanze minori includono lievi infezioni della ferita, sanguinamenti intraoperatori, insuccesso della sterilizzazione, ernia dell'accesso

chirurgico, mentre le complicanze maggiori consistono in lesioni intestinali, del tratto urinario o dei grossi vasi. Quasi la metà delle complicanze si verifica durante l'allestimento del campo operatorio: l'introduzione dell'ago di Verres e del primo trocar sono responsabili del 23.5% dei danni, il trocar sovrapubico del 76.5%. Nell'80% dei casi la complicanza è rappresentata dall'emorragia. Una opzione di sterilizzazione tubarica utilizzata raramente consiste nella via culdoscopica.

La fimbriectomia, la tecnica di Pomeroy o le metodiche occlusive utilizzate normalmente in laparoscopia possono essere eseguite anche attraverso una colpotomia posteriore. Tale procedura ha il vantaggio di non richiedere incisione della parete addominale, di causare minor dolore postoperatorio e garantire un precoce ritorno all'attività lavorativa, tuttavia è controindicata nel sospetto di aderenze pelviche, in presenza di un utero di dimensioni aumentate, o nel caso di impossibilità di porre la paziente in posizione litotomica. L'operatore deve avere un'ottima dimestichezza con la chirurgia vaginale, per ridurre al minimo i rischi di lesioni intestinali, vescicali, emorragia, infezioni endopelviche. Resta comunque elevato il tasso di insuccesso di questa procedura.

La procedura chirurgica più recente e più promettente è la sterilizzazione tubarica per via isteroscopica. L'approccio isteroscopico non necessita di ricovero, non richiede anestesia né incisioni cutanee e consente un rapido ritorno alle attività quotidiane.

Sono state sperimentate diverse metodiche di sterilizzazione isteroscopica, sia tecniche demolitive con agenti chimici, sia tecniche occlusive con dispositivi meccanici. Le sostanze chimiche utilizzate creano un danno tubarico permanente, ma tali sostanze possono teoricamente passare in cavità peritoneale provocando danni agli organi endoaddominali. Anche la distruzione delle tube per effetto termico ha un'altissima probabilità di perforazione accidentale con danno agli organi contigui. Di contro, molte tecniche ostruttive presentano una bassa potenzialità di danno fisico severo ed una scarsissima efficacia nell'evitare gravidanze. Ad oggi un unico sistema è stato validato per la sterilizzazione tubarica isteroscopica, ed è il microdispositivo Essure. Nel 2002 l'Essure ha

Evoluzione delle tecniche di sterilizzazione tubarica

ottenuto l'approvazione della FDA e della CE e dal 2005 è totalmente rimborsabile dal Sistema Sanitario Francese. Questo dispositivo è realizzato in nitinol, acciaio inossidabile e fibre di polietilene. Il nitinol è una lega di nichel e titanio ampiamente utilizzata nella fabbricazione di vari tipi di cannule coronariche. L'acciaio inossidabile è impiegato in impianti come pace-maker e protesi ortopediche, mentre le fibre in polietilene vengono utilizzate nella fabbricazione di valvole cardiache artificiali, nel trattamento delle ernie e nella chirurgia vascolare.

L'Essure è un piccolo dispositivo flessibile spiraliforme che viene rilasciato sotto guida isteroscopica dalla cannula di introduzione all'interno di ciascun lume tubarico, si adatta ad esso e ne determina una occlusione grazie alla reazione fibrotica tissutale. Il corretto posizionamento dell'Essure prevede la visibilità di 3-8 spirali del dispositivo nella cavità uterina. L'occlusione tubarica è stata dimostrata mediante esame istologico di campioni di tube in cui è stato possibile osservare la crescita di tessuto fibroso all'interno e intorno al micro-dispositivo nell'arco di tre mesi dall'inserimento.

Indicazioni all'utilizzo dell'Essure sono il desiderio di una contraccezione permanente o controindicazioni mediche ad ulteriori gravidanze, controindicazioni alla contraccezione ormonale, e in particolare il desiderio di evitare l'anestesia generale e qualsiasi tipo di cicatrici cutanee.

Controindicazioni all'Essure sono la presenza o il sospetto di infezioni pelviche in atto o recenti, il sanguinamento vaginale grave e non spiegabile, una neoplasia ginecologica sospetta o accertata l'allergia al mezzo di contrasto (perché 3 mesi dopo l'impianto del micro-dispositivo potrebbe essere necessario una isterosalpingografia), e probabilmente una documentata allergia al nichel. La procedura d'impianto del micro-dispositivo è gravata da rischi minimi che consistono generalmente in: dolore pelvico, crampi uterini e sanguinamento vaginale. Molto più raramente sono stati segnalati perforazione della tuba di Falloppio o dei corni uterini, perforazione dell'utero da parte dell'isteroscopia, posizionamento errato del microdispositivo nel miometro.

Per ridurre al minimo il rischio di una gravidanza esistono alcune raccomandazioni specifiche da

rispettare e consistono essenzialmente nell'utilizzare una contraccezione alternativa per i primi 3 mesi dopo la procedura (il tempo necessario per il verificarsi della reazione fibrotica tissutale), e nell'eseguire l'inserimento dell'Essure tra il 7 e il 14 giorno del ciclo. Vanno evitate le procedure a fine ciclo, quando l'endometrio può risultare ispessito ed il lume tubarico difficile da incannulare. Se viene scelto accuratamente il timing del posizionamento non è necessario nessun trattamento farmacologico preoperatorio. Dopo 3 mesi dalla procedura è necessario un esame radiografico per documentare l'avvenuta occlusione tubarica e, nei casi di procedura non soddisfacente, è consigliata l'esecuzione di una isterosalpingografia. Anche l'ecografia transvaginale può essere utile nell'individuare il corretto posizionamento del dispositivo. Criteri di un posizionamento bilaterale non soddisfacente sono un'eccessiva durata della procedura (superiore ai 15 minuti), la non visibilità in utero del dispositivo o la presenza di oltre dodici spirali in cavità, la difficoltà della procedura o la comparsa di dolore persistente e crampi nei giorni successivi all'inserimento. Nelle mani di un operatore esperto la sterilizzazione isteroscopica diventa una procedura rapida e esente da rischi con un alto tasso di soddisfazione da parte della paziente. Nella nostra esperienza si annoverano 130 pazienti con una percentuale di successo pari al 98%.

In conclusione, il futuro della sterilizzazione tubarica, sembra orientarsi verso tecniche sempre più semplici e meno invasive. L'isteroscopia ha apportato in questo campo una rivoluzione tecnologica determinante e probabilmente diventerà a breve la tecnica di sterilizzazione tubarica di prima scelta. I vantaggi delle tecniche isteroscopiche sono indiscutibili: la possibilità di non utilizzare alcun tipo di anestesia, l'immediato recupero fisico della paziente, la effettuabilità anche in regime ambulatoriale specie in quei casi in cui le tecniche tradizionali potrebbero essere controindicate per un elevato rischio chirurgico ed anestesilogico. Più che per altre tecniche è però fondamentale, nella sterilizzazione isteroscopica, l'abilità dell'operatore che deve eseguire un training specifico per poter eseguire in sicurezza questa procedura.

Bibliografia

1. Male and female sterilization. Guideline summary. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. January 2004
2. ACOG practice bulletin. Benefits and risks of sterilization. Number 46, September 2003
3. Hulka JF. Laparoscopic sterilization: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1993 membership survey. *Jam Assoc. Gynecol Laparosc.* 1995; 2:137-8
4. Cooper JM. Hysteroscopic sterilisation. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:282-289

5. Kerin JF. The safety and effectiveness of a new hysteroscopic method for permanent birth control: results of the first Essure pbc clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001; 41:364-70
6. Ubeda A. Essure: a new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. *Fertil Steril* 2004;82:196-9
7. Duffy S. Female sterilisation: a cohort controlled comparative study of ESSURE versus laparoscopic sterilisation. *BIOG* 200; 112:1522-8
8. Sinha D. The feasibility, success and patient satisfaction associated with outpatient hysteroscopic sterilisation. *BJOG.* 2007; 114:676-8

IN GRAN BRETAGNA LA PILLOLA VIA WEB E SENZA RICETTA

La pillola contraccettiva arriva sul web, per scongiurare gravidanze indesiderate, anche senza la ricetta del proprio ginecologo. Accade in Gran Bretagna, dove il sito medico DrThom ha messo in vendita una fornitura per tre mesi del contraccettivo al prezzo di 29,99 sterline, poco meno di 39 euro. Inizialmente il servizio verrà riservato alle donne maggiorenni che già usano la pillola, ma sarà presto esteso a quelle che non l'hanno mai assunta in precedenza. Come? Semplicemente rispondendo a un questionario on line, sperando che le risposte rilasciate dalle webnaute, su età e stato di salute, siano veritiere." L'obiettivo di questo servizio – spiega Thomas Van Every, direttore medico del DrThom- è rendere più semplicemente e immediato l'accesso alla contraccezione. Pensiamo che il nostro servizio-aggiunge-possa essere ideale per le donne che vivono lontano dal proprio medico, lavorano parecchio e non hanno neanche il tempo per una visita dal ginecologo".



BOOM DELLA PILLOLA DEL GIORNO DOPO

Le prescrizioni della pillola del giorno dopo in Italia sono in crescita: nel 2007 sono state vendute 370.000 confezioni, 50.000 in più rispetto al 2006. I dati provengono dal X Congresso della Società Europea di Contraccezione svoltosi recentemente a Praga. L'aumento si è registrato soprattutto fra le adolescenti, che nel 2006 hanno rappresentato il 55% delle acquirenti. Il nostro Paese non è comunque tra quelli con il consumo più elevato: in Francia si vende circa 1 milione di confezioni di questo farmaco.

OPERARE IN ISTEROSCOPIA SENZA ANESTESIA O ANALGESICI: SOGNO O REALTÀ?

Si è svolta all'Hotel Sheraton di Bari, nel corso della terza giornata di lavori del "World Congress of Gynecologic Endoscopy" organizzato dal Prof. Stefano Bettocchi, la presentazione del DVD multimediale "See & Treat Hysteroscopy in daily practice". Il progetto, nato nel Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II e supportato dalla Ethicon Women's Health & Urology, è stato illustrato al pubblico dal Prof. Carmine Nappi e dal Dott. Attilio Di Spiezio Sardo, che ne hanno curato la realizzazione grafica e contenutistica. Il video educativo mette in luce gli innovativi aspetti dell'approccio isteroscopico in regime ambulatoriale, evidenziando come sia possibile oggi giorno trattare senza anestesia o analgesia la gran parte delle patologie uterine, evitando così al paziente il trauma della sala operatoria.

UNA VITAMINA PER LA FERTILITÀ

Donne che ridiventano fertili solo con un po' di vitamina? Pare proprio di sì, anche se solo in casi precisi. A indicare una nuova terapia per alcuni casi di infertilità femminile è una ricerca appena pubblicata sulla rivista scientifica Fertility and Sterility e presentata al congresso Eshre (European Society of Human Reproduction and Embryology) a Barcellona da un gruppo di ricercatori del dipartimento di ginecologia dell'ospedale San Raffaele di Milano, guidati dal professor Augusto Ferrari. «La vitamina in questione è l'inositolo, che fa parte del gruppo B», spiega Enrico Papaleo, primo autore della ricerca. «Noi l'abbiamo testata in una prima sperimentazione due anni fa su oltre 50 pazienti con ovaio micropolicistico, che non riuscivano ad avere figli e che sono rimaste incinte senza fare nessun'altra terapia».

XII

Week-end clinico

10/11 ottobre 2008

"Biologia e clinica della Contraccezione"

Palazzo dei Congressi - Sirmione (BS)

Venerdì 10 Ottobre

- 14.00 **Apertura lavori**
Strategie particolari per i contraccettivi ormonali
L. Fedele, C. Nappi
- 14.30 La pillola del giorno dopo
A. Volpe
- 14.50 Cicli d'uso più lunghi
G.B. Melis
- 15.10 L'uso del solo progestinico
C. Benedetto
- 15.30 **Discussione**
- 15.50 **Letture:**
Sessualità e riproduzione nei primati
P.F. Ferrari
- Contraccezione ormonale: le più recenti formulazioni**
C. Benedetto, P.G. Crosignani
- 16.30 Diversità tra i progestinici
A.M. Paoletti
- 16.50 Somministrazione parenterale dei contraccettivi ormonali
A. Cagnacci
- 17.10 **Discussione**
- 17.30 **Coffee Break**
- Controllo della fertilità senza ormoni**
G.F. Scarselli, G.B. Melis
- 17.50 Metodiche mini-invasive per la sterilizzazione
S. Guaschino
- 18.10 La pratica della sterilizzazione in Italia
C. Crescini
- 18.30 **Discussione**
- 18.50 **Letture:**
Riproduzione umana tra ritmi naturali e società
P.G. Crosignani

Sabato 11 Ottobre

- Contraccezione ormonale e trombosi. Risultati della Conferenza Nazionale di Consenso**
A. Cagnacci, M. Marietta
- 08.40 Prevalenza delle anomalie coagulative e rischi associati
F. Facchinetti
- 09.00 Le diverse formulazioni estroprogestiniche e loro modalità di somministrazione
V. Bruni
- 09.20 Utilità dei test ematochimici
F. Fruzzetti
- 09.40 **Discussione**
- 10.00 **Letture:**
La ridotta volontà di procreare
A. Golini
- 10.40 **Coffee Break**
Il controllo della fertilità alle età estreme
A.M. Paoletti, S. Venturoli
- 11.00 Adolescenza
F. Giorgino
- 11.20 Premenopausa
V. De Leo
- 11.40 **Discussione**
La contraccezione ormonale come terapia
A. Lanzone, A. Volpe
- 12.00 Nella donna giovane
S. Venturoli
- 12.20 In perimenopausa
M. Gambacciani
- 12.40 I dispositivi intrauterini
G.F. Scarselli
- 13.00 **Discussione**
- 13.30 **Conclusione dei lavori**

Informazioni generali

Crediti formativi (ECM)

Il convegno prevede l'accreditamento da parte del Ministero della Salute e l'attribuzione di Crediti Formativi per Medici ed Ostetriche. Ai fini dell'erogazione dei crediti è necessario seguire il 100 % dell'attività formativa. La scheda di valutazione ufficiale del Congresso deve essere compilata e consegnata in Segreteria al termine dei lavori scientifici, insieme al questionario di verifica dell'apprendimento.

Attestato di partecipazione

Verrà rilasciato un attestato di partecipazione al congresso.

Iscrizioni

I partecipanti sono cortesemente pregati di voler compilare la scheda di Iscrizione entro il 26 settembre 2008 e di inviarla alla Segreteria Organizzativa:
MKT Consulting
Via Cassia, 1110 - 00189 Roma
Tel: 06/39746189 Fax: 06/39372581
E-mail: sidr@mkt-consulting.it
Le iscrizioni verranno ritenute valide solo dopo il ricevimento dell'avvenuto pagamento non restituibile.

Spazi espositivi

Saranno a disposizione spazi espositivi per l'esposizione di materiale tecnico, prodotti scientifici e farmaceutici, libri e riviste specialistiche. Per qualsiasi informazione si prega di prendere contatto con la Segreteria Organizzativa

Badge

L'accesso al Congresso sarà consentito esclusivamente agli iscritti in possesso di badge che dovrà essere mostrato al controllo degli ingressi.

Transfer

Non sono previsti transfer da e per aeroporto, stazione ferroviaria, Palazzo dei Congressi.

Sede del Congresso:

Palazzo dei Congressi di Sirmione
Piazzale Europa, 5 - 25019 - Sirmione

S.I.C.
SOCIETÀ ITALIANA
della CONTRACCEZIONE

SIR
Società Italiana della Riproduzione®

20

Relatori e Moderatori

C. Benedetto - Torino
V. Bruni - Firenze
A. Cagnacci - Modena
C. Crescini - Bergamo
P.G. Crosignani - Milano
V. De Leo - Siena
F. Facchinetti - Modena
L. Fedele - Milano
P.F. Ferrari - Parma
F. Fruzzetti - Pisa
M. Gambacciani - Pisa
F. Giorgino - Padova
A. Golini - Roma
S. Guaschino - Trieste
M. Marietta - Modena
A. Lanzone - Roma
G.B. Melis - Cagliari
C. Nappi - Napoli
A.M. Paoletti - Cagliari
G.F. Scarselli - Firenze
S. Venturoli - Bologna
A. Volpe - Modena

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

◆ **MKT Consulting**
 Via Cassia, 1110
 00189 Roma
 Tel. 0639746189
 Fax. 0639372581
 E-mail: sidr@mkt-consulting.it
www.mkt-consulting.it

SEGRETERIA SCIENTIFICA

A. CAGNACCI
 Ist. Gin. Ost.
 Università di Modena
 Via del Pozzo, 71
 41100 Modena

P.G. CROSIGNANI
 Scuola di Specializzazione
 in Ginecologia e Ostetricia
 Università di Milano
 Via Commenda, 12
 20122 Milano

Scheda d'iscrizione + Scheda di prenotazione alberghiera

Da inviare, entro il 26 settembre 2008 a: MKT Consulting - Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Fax 0639372581

Nome		Cognome	
Istituto			
Indirizzo Istituto			
Cap	Città	Tel	Fax
Indirizzo privato			
Cap	Città	Tel	
e.mail		C.F.	
Per il rilascio della fattura indicare:			
n° di P.IVA			
n° di Cod. Fiscale			
Domicilio Fiscale			
Quote iscrizioni (IVA inclusa)			
<input type="checkbox"/> Soci SidR - S.I.C.	€ 200,00		
<input type="checkbox"/> Non soci SidR - S.I.C.	€ 250,00		
<input type="checkbox"/> Specializzandi e Ostetriche	€ 180,00		

La Quota di iscrizione comprende:

Kit Congressuale, certificato di partecipazione, lunch e coffee break.

Da inviare, entro il 26 settembre 2008 a: MKT Consulting - Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Fax 0639372581

Nome		Cognome	
Istituto			
Indirizzo Istituto			
Cap	Città	Tel	Fax
Indirizzo privato			
Cap	Città	Tel	
e.mail		C.F.	
Per il rilascio della fattura indicare:			
n° di P.IVA			
n° di Cod. Fiscale			
Domicilio Fiscale			

Categorie alberghi e prezzi (IVA inclusa):

Categoria	Doppia uso Singola	Doppia
4 stelle	€ 110,00/140,00	€ 130,00/182,00
3 stelle	su richiesta	

I prezzi sono a notte comprensivi di prima colazione, ai suddetti prezzi va aggiunto un importo di € 18,00 iva inclusa a camera quale diritto fisso di agenzia per la prenotazione alberghiera.

MODALITÀ DI PAGAMENTO:

Carta di credito Master Card Visa

N° di carta CVC (ultime tre cifre sul retro)

Data di scadenza Intestazione.....

Firma

Assegno €

Intestato a: MKT Consulting sas
 Inviare per posta a: MKT Consulting, Via Cassia, 1110 - 00189 Roma
 La segreteria Organizzativa non si terrà responsabile delle eventuali mancate consegne postali

Bonifico Bancario €

Intestato a: MKT Consulting
 Unicredit Banca di Roma - Ag. 29 di Roma - IBAN IT27NO300205059000001512838
 Allegare copia bonifico bancario
 Ai sensi della legge 675/96 sulla tutela dei dati personali si autorizza espressamente la MKT Consulting a trattare le informazioni raccolte e inserite nella sua banca dati, nonché l'utilizzo delle stesse per finalità legate all'attività esercitata.
 Per ottenere la cancellazione o l'aggiornamento dei propri dati si scriva a:
 MKT Consulting, Via Cassia, 1110 - 00189 Roma

Firma



II Congresso Nazionale Congiunto

S.I.C.

Società Italiana della Contracezione

S.I.G.I.A.

Società Italiana della Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza

"Lo scenario contraccettivo nel contesto delle esperienze internazionali"**"Nuovi scenari per una società che cambia"**

firenze 13/15 novembre 2008

Patrocino:



European Society of Contraception

GIOVEDÌ 13 NOVEMBRE • SALA BOCCACCIO

07.30 - 08.30 Registrazione partecipanti

LE ASSOCIAZIONI ESTROPROGESTINICHE: PRESENTE E FUTUROModeratori: **G.F. Scarselli, A. Volpe**

08.30 - 08.50 Contracezione e percezione del ciclo mestruale (P.G. Crosignani)

08.50 - 09.10 L'estrogeno e la contraccezione (G. Benagiano)

09.10 - 09.30 Il progestinico e la contraccezione (A. Genazzani)

09.30 - 09.50 La contraccezione col solo progestinico (V. Bruni)

09.50 - 10.10 Discussione

10.10 - 10.30 **Coffee Break****LA PERSONALIZZAZIONE DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE**Moderatori: **A. Graziottin, P. Quartararo**

10.30 - 10.50 L'anello vaginale (C. Benedetto)

10.50 - 11.10 Il cerotto (G.B. Melis)

11.10 - 11.30 I sistemi intrauterini (G.F. Scarselli)

11.30 - 11.50 Discussione

LA CONTRACCEZIONE: ASPETTI CONTROVERSIModeratori: **L. Cersosimo, F. Vicariotto**

11.50 - 12.10 La contraccezione intratubarica (M. Franchini)

12.10 - 12.30 Sterilizzazione (M.R. Di Tommaso)

12.30 - 12.50 Contracezione di emergenza: lo stato dell'arte (A. Volpe)

12.50 - 13.10 Contracezione di emergenza: gli aspetti medico-legali (G. Marello)

13.10 - 13.30 Discussione

13.30 - 14.30 **Light Lunch****CORPO, PSICHE E CONTRACCEZIONE**Moderatori: **V. Bruni, G.F. Scarselli**

14.30 - 14.50 Cosa si aspettano le donne dalla contraccezione (A. Genazzani)

14.50 - 15.10 Effetti di un contraccettivo con etinilestradiolo e clomadinone in giovani donne con acne e PCOS (E. Pucci)

15.10 - 15.30 L'impatto degli EP sulla composizione corporea e sulla psiche della donna (A. Paoletti)

15.30 - 15.50 Discussione

15.50 - 16.10 **Coffee Break****TAVOLA ROTONDA SU TEMI DIBATTUTI**Moderatori: **A. Genazzani, S. Dell'Acqua**

16.10 - 16.30 Patologia cardiovascolare (R. Abbate)

16.30 - 16.50 Metabolismo glicidico (A. Cagnacci)

16.50 - 17.10 Cefalea (F. Facchinetti)

17.10 - 17.30 Massa ossea (C. Nappi)

17.30 - 17.50 Patologia autoimmune (E. Cicinelli)

17.50 - 18.10 Spotting (P. Quartararo)

18.10 - 18.30 Discussione

18.45

ASSEMBLEA DEI SOCI S.I.C.**Sala MICHELOZZO**Moderatori: **L. Berti, V. Checcucci**

14.30 - 14.50 Ruolo del Mioinositolo nel trattamento dei segni e sintomi dermatologici nella paziente PCOS (E. Papaleo)

14.50 - 16.20 **Comunicazioni libere****VENERDÌ 14 NOVEMBRE • SALA BOCCACCIO****PILLOLA E PATOLOGIA ONCOLOGICA**Moderatori: **M. Marchionni, G. Bracco**

09.00 - 09.20 Cervice (M. Moscarini)

09.20 - 09.40 Condom e protezione MTS (S. Guaschino, F. De Seta)

09.40 - 10.00 Fattori di rischio CA mammella (L. Del Pup)

10.00 - 10.20 Pillola e carcinoma della mammella (P. Sismondi)

10.20 - 10.40 Pillola ed altre neoplasie (C. Di Carlo)

10.40 - 11.00 Discussione

11.00 - 11.20 **Coffee Break****DROSPIRENONE OGGI: IL RAZIONALE DI UNA SCELTA**Moderatori: **V. Bruni, G.F. Scarselli**

11.20 - 11.40 Profilo metabolico e clinico delle formulazioni contraccettive con DRSP (F. Fruzzetti)

11.40 - 12.00 Terapia degli iperandrogenismi: confronto fra formulazioni contraccettive (S. Lello)

12.00 - 12.20 Contracezione e sessualità (R. Nappi)

12.20 - 12.40 L'informazione contraccettiva: esigenze e strategie di comunicazione (V. Bruni, M. Dei)

12.40 - 13.00 Discussione

13.00 - 14.00 **Light Lunch**14.00 - 15.20 **Incontro con gli esperti**

Estroprogestinici: Anamnesi ed esami ematochimici routinari nelle attuali linee guida (F. Fruzzetti, V. Bruni)



VENERDÌ 14 NOVEMBRE • SALA BOCCACCIO

20 ANNI DI ESPERIENZE SULL'ABORTO MEDICO IN EUROPA**Moderatori:** **M. Parachini, C. Tantini**

- 15.20 - 15.40 Aborto medico in Italia: situazione attuale (G. Scassellati)
- 15.40 - 16.00 L'esperienza italiana sull'aborto medico (S. Viale)
- 16.00 - 16.20 L'esperienza francese sull'aborto medico (E. Aubeny)
- 16.20 - 16.40 Raccomandazioni europee per l'aborto medico (C. Fiala)
- 16.40 - 17.00 Discussione
- 17.00 - 17.20 **Coffee Break**

TAVOLA ROTONDA: I BENEFICI NON CONTRACCETTIVI DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE**Moderatori:** **F. Petraglia, G. Cariti**

- 17.20 - 17.40 Iperandrogenismi (V. De Leo)
- 17.40 - 18.00 Endometriosi (G.F. Scarselli)
- 18.00 - 18.20 Meno-metrorragie (C. Buffi)
- 18.20 - 18.40 Ipoestrogenismi (S. Luisi)
- 18.40 - 19.00 Patologia mammaria benigna (T. Susini)
- 19.00 - 19.20 Discussione

CONCLUSIONE DEI LAVORI S.I.C.**30 ANNI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI GINECOLOGIA DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA****Introduce:** **I. Rey Stocker**

- 20.30 Saluti del Presidente e del vice Presidente FIGIJ e del Presidente EURAPAG
Ginecologia dell'infanzia e adolescenza: il cammino italiano (R. Forleo)
La Società italiana: attualità e progetti (T. Motta)

COCKTAIL

SABATO 15 NOVEMBRE • SALA BOCCACCIO

NUOVI SCENARI PER UNA SOCIETÀ CHE CAMBIA**Moderatori:** **G. Tridenti, M.B. Pezzini**

- 08.30 - 08.50 L'adolescente tra l'oggi e il futuro (P. Forleo)
- 08.50 - 09.10 I bisogni degli adolescenti di oggi in tema di sessualità (M. Dei)
- 09.10 - 09.30 La sessualità prematrimoniale nelle religioni monoteiste (I. Rey - Stocker)
- 09.30 - 09.50 Centri e servizi dedicati agli adolescenti: l'esperienza europea (D. Apter)
- 09.50 - 10.10 Ginecologia infanzia e adolescenza: l'esperienza dei paesi in via di sviluppo (R. Molina)
- 10.10 - 10.50 Discussione
- 10.50 - 11.20 **Coffee Break**
- 11.20 - 11.40 HPV e adolescenza (M.G. Fallani, C. Penna)
- 11.40 - 12.00 La vaccinazione per l'HPV oggi (E. Deligeoroglou)
- 12.00 - 12.20 Nuove acquisizioni di genetica molecolare e ricadute cliniche (C. Sultan)
- 12.20 - 12.40 Ambiente e sviluppo puberale (G. Russo)
- 12.40 - 13.20 Discussione
- 13.20 - 14.10 **Light Lunch**

Moderatori: **E. Deligeoroglou, M.S. Bucciantini**

- 14.10 - 14.30 Autoimmunità e patologia ovarica adolescenziale (J. Horejsi, H. Kosova)
- 14.30 - 14.50 Management della patologia malformativa utero-vaginale in adolescenza (G. Creatas)
- 14.50 - 15.10 Le nuove tecniche di correzione delle malconformazioni uterine (L. Fedele)
- 15.10 - 15.30 Esperienze di prevenzione e di approccio all'obesità infantile (M. Cisternino)
- 15.30 - 15.50 Sindrome metabolica e adolescenza: fattori di rischio e strategie di intervento (V. Bruni)
- 15.50 - 16.20 Discussione
- 16.30 **ASSEMBLEA DEI SOCI S.I.G.I.A.**
CONCLUSIONE DEI LAVORI S.I.G.I.A.

INFORMAZIONI**Sede Congressuale - FIRENZE (Uscita A1 Firenze Sud)** - Sheraton Hotel Firenze - Via G. Agnelli, 33 - 50126 Firenze**Crediti formativi (ECM)** - Il Congresso prevede l'accreditamento e l'attribuzione di Crediti Formativi.**Comunicazioni libere • Sala Michelozzo**

Le comunicazioni libere devono pervenire alla Segreteria Scientifica entro il 15 Ottobre 2008 via e-mail:

Prof.ssa V. Bruni: vbruni@unifi.it

Dott.ssa E. Peruzzi: elena_peruzzi@virgilio.it.

Ai fini di una corretta valutazione devono includere tutte le informazioni sull'Autore: indirizzo, telefono, fax, e-mail, titolo, Istituto o Ente di appartenenza.

Gli Autori sono invitati a trasmettere il testo in lingua italiana, senza referenze, scrivendo all'interno di un rettangolo con le seguenti misure: larghezza 18 cm, lunghezza 13 cm, dattiloscritto con interlinea 1. L'accettazione sarà notificata agli Autori entro il 7 Novembre 2008. Per la presentazione delle comunicazioni sono previsti 10 minuti (7 minuti per l'esposizione e 3 minuti per la discussione).

Attestato di partecipazione - Verrà rilasciato un Attestato di Partecipazione al Congresso.**Iscrizioni** - I partecipanti sono cortesemente pregati di voler compilare la scheda di Iscrizione entro il 31 Ottobre 2008 (*scheda di Iscrizione pag 24*) e di inviarla alla **Segreteria Organizzativa:****MKT Consulting** - Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Tel: 06/39746189 Fax: 06/39372581 - e-mail: sic@mkt-consulting.it

Le iscrizioni verranno ritenute valide solo dopo il ricevimento dell'avvenuto pagamento non restituibile.

Registrazione partecipanti in Sede Congressuale

Giovedì 13 novembre ore 7.30 - 19.00.

Prenotazione alberghiera - I partecipanti che necessitano di prenotazione alberghiera devono compilare l'apposita scheda di prenotazione alberghiera ed inviarla entro il 31 Ottobre 2008 alla Segreteria Organizzativa: **MKT Consulting**

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Tel: 0639746189 Fax: 0639372581 e-mail sic@mkt-consulting.it

Non verranno accettate modifiche e cancellazioni.

Badge - L'accesso al Congresso sarà consentito esclusivamente agli iscritti in possesso di badge che dovrà essere mostrato al controllo.**Transfer** - Non sono previsti transfer da e per aeroporto, stazione ferroviaria e sede Congressuale.**SEGRETARIA SCIENTIFICA****Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana Università degli Studi di Firenze**

Viale G.B. Morgagni, 85 - 50134 Firenze

Paola Andreini, Metella Dei, Eleonora Di Gangi, Elena Peruzzi, Valentina Pontello, Viola Seravalli

Tel. 0554920168

e-mail: elena_peruzzi@virgilio.it.

e-mail: paola.andreini@unifi.it

SEGRETARIA ORGANIZZATIVA♦ **MKT Consulting**

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma

Tel. 0639746189 - Fax. 0639372581

e-mail: sic@mkt-consulting.it

www.mkt-consulting.it

Schede di Iscrizione e Prenotazione Alberghiera a pag. 24

Scheda di iscrizione

Da inviare, entro il 31 Ottobre 2008, a: **MKT Consulting** - Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Fax 0639372581

Nome _____ Cognome _____

Istituto _____

Indirizzo Istituto _____

Cap _____ Città _____ Tel _____ Fax _____

Indirizzo privato _____

Cap _____ Città _____ Tel _____

e.mail _____ C.F. _____

Per il rilascio della fattura indicare:

n° di P.IVA _____

N. di Cod. Fiscale _____

Ragione Sociale e Domicilio Fiscale _____

Quote (IVA inclusa)

- | | |
|--|-------|
| <input type="checkbox"/> Soci S.I.C. e S.I.G.I.A. | € 420 |
| <input type="checkbox"/> Non Soci | € 480 |
| <input type="checkbox"/> Specializzandi e Ostetriche | € 300 |
| <input type="checkbox"/> Relatori comunicazioni libere | € 150 |
| <input type="checkbox"/> Accompagnatori | € 150 |

La Quota di iscrizione comprende: Kit Congressuale, certificato di partecipazione, light lunch e coffee break



Scheda di prenotazione alberghiera

Da inviare, entro il 31 Ottobre 2008, a: **MKT Consulting** - Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Fax 0639372581

Nome _____ Cognome _____

Indirizzo _____ Cap _____

Città _____ Tel _____

Fax _____ e-mail _____

Per il rilascio della fattura indicare:

n° di P. IVA _____

n° di Cod. Fiscale _____

Ragione Sociale e Domicilio Fiscale _____

Categorie alberghi e prezzi (IVA inclusa):

Categoria	Doppia uso Singola	Doppia
4 stelle	€ 177,00	€ 204,00

I prezzi sono a notte comprensivi di prima colazione, ai suddetti prezzi va aggiunto un importo di € 18,00 iva inclusa a camera quale diritto fisso di agenzia per la prenotazione alberghiera.

MODALITÀ DI PAGAMENTO:

Carta di credito Master Card Visa

N° di cartaCVC (ultime tre cifre sul retro)Data di scadenza.....

Intestazione.....Firma

Assegno €

Intestato a: MKT Consulting sas

Inviare per posta a: MKT Consulting, Via Cassia, 1110 - 00189 Roma

La segreteria Organizzativa non si terrà responsabile delle eventuali mancate consegne postali

Bonifico Bancario €

Intestato a: **MKT Consulting** - Unicredit Banca di Roma - Ag. 29 - Roma - IBAN: IT27N0300205059000001512838 - Allegare copia bonifico bancario

Ai sensi della legge 675/96 sulla tutela dei dati personali si autorizza espressamente la MKT Consulting a trattare le informazioni raccolte e inserite nella sua banca dati, nonché l'utilizzo delle stesse per finalità legate all'attività esercitata. Per ottenere la cancellazione o l'aggiornamento dei propri dati si scriva a: **MKT Consulting**, Via Cassia, 1110 - 00189 Roma

Firma



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ LYBELLA 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 LYBELLA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora. Le compresse devono essere tolte dal 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 sono iniziate da più di 5 giorni, occorre attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. **Passaggio a LYBELLA da un altro contraccettivo ormonale.** Passaggio da un contraccettivo ormonale a 22 giorni o a 21 giorni: tutte le compresse del precedente contraccettivo devono essere assunte come di consueto. La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. In questo caso non c'è intervallo fra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. **Passaggio da un contraccettivo ormonale in confezione da 28 compresse:** LYBELLA deve essere iniziato dopo aver terminato l'ultima compressa "attiva" della confezione (cioè dopo aver assunto la 21ª o 22ª compressa). La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. Non deve esserci intervallo tra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. **Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola):** la prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive. **Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto:** si può iniziare con LYBELLA il giorno della rimozione dell'impianto 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 LYBELLA può essere iniziata subito. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. **Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre** Dopo il parto, la somministrazione a madri che non allattano può essere iniziata dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di trattamento con LYBELLA. Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza prima di iniziare la terapia o attendere il successivo periodo mestruale. **Allattamento (vedi 4.6)** LYBELLA non deve essere impiegato nelle donne che allattano. **Dopo l'interruzione di LYBELLA** Dopo aver interrotto la terapia con LYBELLA, il primo ciclo mestruale potrebbe ritardare di circa 1 settimana. **4.2.3 Assunzione non corretta** Se si è dimenticato di assumere una compressa, ma la si assume comunque entro 12 ore, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Le successive compresse vanno assunte come di norma. Se sono passate più di 12 ore dalla dimenticanza, l'effetto contraccettivo è ridotto. La compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente. Le compresse successive devono essere assunte all'ora usuale. Inoltre devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio i preservativi, per i successivi 7 giorni. Se questi 7 giorni vanno oltre la fine della confezione in uso, la confezione successiva di LYBELLA deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza interruzione alcuna (regola dei 7 giorni). Il flusso mestruale probabilmente non si verificherà se non al termine della seconda confezione. Comunque, una emorragia intermestruale o uno "spotting" potrebbe verificarsi durante l'assunzione delle compresse. Se il flusso manca al termine dell'assunzione della seconda confezione deve essere eseguito un test di gravidanza. **4.2.4 Istruzioni in caso di vomito** Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa o se compare severa 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 LYBELLA deve essere continuata. Tuttavia devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche per il resto del ciclo. **4.3 Controindicazioni** I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati nelle condizioni sotto elencate. Inoltre l'uso di LYBELLA deve essere interrotto immediatamente in caso sopraggiunga una di queste situazioni: - trombosi venosa o arteriosa progressiva 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 o terapia estrogenica - sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare - anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto - dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedi sezione 4.8) - inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita) - presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero - gravi alterazioni del metabolismo lipidico - pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave - comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di inusuale intensità - anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali (emicrania accompagnata) - disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito - disturbi motori (in particolare paresi) - aumento di frequenza di crisi epilettiche - depressione di grado severo - otosclerosi aggravata durante precedenti gravidanze - amenorrea 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 tumori epatici. Altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e di mortalità. In presenza di una delle condizioni o fattori di rischio di seguito indicati, il beneficio legato alla somministrazione di LYBELLA deve essere valutato in rapporto ai rischi e discusso con la paziente prima di iniziare la terapia. Se durante il trattamento si osserva peggioramento di una di queste forme morbide o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** - I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. • L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se LYBELLA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: - età - anamnesi familiare positiva (es. trombosi venosa o arteriosa in fratelli, o genitori in età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'uso di COC. - immobilizzazione protratta (vedi sezione 4.3) - obesità (indice di massa corporea > a 30 kg/m²). Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con: - età - fumo - dislipoproteinemia - obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) - ipertensione - disfunzione delle valvole cardiache - fibrillazione atriale - anamnesi familiare positiva per tromboembolia arteriosa in fratelli o genitori in età relativamente giovane. Se si sospetta 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 indicano una predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, sono: resistenza alla APC (proteina C attivata), iperomocitinemia, 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'aumentato 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 una 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. LYBELLA 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 LYBELLA (che può essere segno prodromico di accidente cerebrovascolare) può essere motivo di sospensione immediata dell'uso di COC. **Tumori** Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore della cervice in relazione all'uso prolungato di contraccettivi orali in pazienti con infezioni da papilloma virus umano, ma è discusso il ruolo di altri fattori in tale evenienza (ad es. il numero di partners o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedi anche "Controlli medici"). Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che, con l'uso di contraccettivi orali, esiste un lieve incremento del rischio di tumore mammario (RR= 1.24). L'aumento del rischio è transitorio e decresce gradualmente entro 10 anni dopo la sospensione del trattamento. Questi studi non danno indicazione delle cause. Il maggior rischio osservato può essere attribuito alla diagnosi precoce di tumore mammario nelle pazienti che assumono COC, agli effetti biologici dei COC, o ad entrambi i fattori. In rari casi, nelle pazienti che assumono contraccettivi orali, sono stati riscontrati tumori epatici benigni ed, in casi ancora più rari, tumori maligni. In casi isolati questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali. In caso di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, di epatomegalia o di segni di emorragia intra-addominale la possibilità di tumore epatico deve essere presa in considerazione e LYBELLA deve essere sospeso. **Altre condizioni** Sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa in molte pazienti che assumono contraccettivi orali ma gli incrementi clinicamente significativi sono rari. La correlazione fra uso di contraccettivi orali ed ipertensione clinicamente manifesta non è stata finora confermata. Se in corso di trattamento con LYBELLA l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere LYBELLA ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con LYBELLA potrà essere ripresa dopo che la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma. Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi recidiva durante assunzione di COC. Nelle pazienti con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiare 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 renale - chorea minor - diabete mellito (vedi sezione 4.3) - malattie del fegato (vedi sezione 4.3) - alterazioni del metabolismo lipidico (vedi sezione 4.3) - malattie auto-immuni (incluso il lupus eritematoso sistemico) - obesità - ipertensione (vedi sezione 4.3) - endometriosi - varici - 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 LYBELLA. È anche importante un controllo periodico dello stato generale di salute in quanto alcune controindicazioni (es. attacchi ischemici transitori) o alcuni fattori di rischio (es. anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta nel corso della terapia con contraccettivi orali. La visita deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, LYBELLA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione dell'efficacia** La dimenticanza di una compressa (vedi "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la sommini-

strazione 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 assetto di circa tre cicli. Se durante la somministrazione di LYBELLA 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 LYBELLA 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 LYBELLA può essere continuato. Se LYBELLA 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 LYBELLA (vedi sezione 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** L'interazione dell'etinilestradiolo, il componente estrogeno di LYBELLA, 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 LYBELLA; 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, barbexalone, primidone, modafinil, 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 LYBELLA devono essere usati ulteriori 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 sulfatazione 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. fluconazolo), 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 teofillina ed il prednisolone - inducendo la glicuroconiugazione 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 medicinali assunti di recente. Il RCP del farmaco prescritto deve essere letto attentamente per una possibile interazione con LYBELLA. **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 vitriche (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 allattamento** LYBELLA non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se durante la terapia con LYBELLA 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 LYBELLA. 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 LYBELLA 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 LYBELLA 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 LYBELLA 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, < 1/10000 - 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** Molto 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** Molto 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 trombo-embolia venosa ed arteriosa (trombosi venosa, embolia polmonare, ictus, infarto miocardico). Tale rischio può esse-

re 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 LYBELLA per 21 giorni, si ha l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio prolifera 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 mcg 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 LYBELLA 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 glucoronide e solfato determinano una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3 α e 3 β -idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3 α -idrossi 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 2 α -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 presistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è di circa il 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 presistemica 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 embriofetale 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 embriofetali 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, glicole propilenoico, 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** Blister in PVC/PVDC/Al o PP/Al confezioni con 1 x 21 compresse rivestite con film. Blister in PVC/PVDC/Al o PP/Al confezioni con 3 x 21 compresse rivestite con film. Blister in PVC/PVDC/Al o PP/Al confezioni con 6 x 21 compresse rivestite con film. **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 - Concessionario per la vendita: ALFA WASSERMANN S.p.A. Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE) - Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - Bologna **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 1 x 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al - A.I.C.n. 036876011/M - 3 x 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al - A.I.C.n. 036876023/M - 6 x 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al - A.I.C.n. 036876035/M - 1 x 21 compresse rivestite con film in blister in PP/Al - A.I.C.n. 036876047/M - 3 x 21 compresse rivestite con film in blister in PP/Al - A.I.C.n. 036876050/M - 6 x 21 compresse rivestite con film in blister in PP/Al - A.I.C.n. 036876062/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data di prima autorizzazione: Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Febbraio 2008

2 mg + 0,03 mg Compresse rivestite con film
 Prezzo: € 13,30
 Medicinale soggetto a prescrizione medica
 Classe C

ALFA WASSERMANN





**Prossimi
appuntamento**



- ◆ **ESHRE WORKSHOP**
Scientific Organizers: L. Gianaroli
BOLOGNA • 23/24 Gennaio
- ◆ **IX CONGRESSO DELLA SOCIETA' ITALIANA
DI PSICOSOMATICA GINECOLOGICA ED
OSTETRICA**
Presidenti: F. Facchinetti, A. Volpe
MODENA • 20/21 Febbraio
- ◆ **I° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIFIOG
(SOCIETA' ITALIANA DI FITOTERAPIA ED
INTEGRATORI IN OSTETRICIA E
GINECOLOGIA)**
Presidenti: F. Facchinetti, V. Unfer
ROMA • 14 Marzo
- ◆ **56th ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC
INVESTIGATION**
Presidente: F. Petraglia
GLASGOW, (UK) • 18/21 Marzo
- ◆ **V CORSO DI COLPOSCOPIA:
DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA**
Direttore del Corso: P.A. Todaro
ROMA • 27/28 Marzo
- ◆ **CORSO TEORICO PRATICO IN MEDICINA
DELLA RIPRODUZIONE E MEDICINA
PRENATALE**
Direttori del Corso: E. Colosi, V. De Leo
ORBETELLO • 16/18 Aprile
- ◆ **3° CONGRESSO NAZIONALE DELLA S.I.C.
(SOCIETA' ITALIANA DELLA CONTRACCEZIONE)**
Presidente: A. Volpe
MODENA • 7/9 Maggio
- ◆ **CONGRESSO NAZIONALE DELLA FISS
(FEDERAZIONE ITALIANA DI SESSUOLOGIA
SCIENTIFICA)**
Presidente: S. Caruso
TAORMINA • 27/30 Maggio
- ◆ **IV CORSO NAZIONALE DI FORMAZIONE
PERMANENTE SU:
TERAPIE ORMONALI IN GINECOLOGIA**
Direttori del Corso: A. Cianci, S. Caruso
CATANIA • 4/6 Giugno
- ◆ **SCUOLA PERMANENTE DI FORMAZIONE SU:
TERAPIE ORMONALI IN GINECOLOGIA ED
OSTETRICA**
Direttori del Corso: V. De Leo, F. Petraglia
SIENA • 27/30 Settembre
- ◆ **XIII WEEK-END CLINICO NAZIONALE SIdR
(SOCIETA' ITALIANA DELLA RIPRODUZIONE)**
Segreteria Scientifica: A. Cagnacci
CASTROCARO • 6/7 Novembre
- ◆ **XII CONGRESSO NAZIONALE DELLA S.I.M.
(SOCIETA' ITALIANA DELLA MENOPAUSA)**
Presidente: C. Nappi
NAPOLI • 10/12 Dicembre

Per informazioni

◆ **MKT Consulting** • Phone: +39 06 39746189
e.mail: congressi@mkt-consulting.it • www.mkt-consulting.it



effetto Lybella



Contraccettivo estroprogestinico
con clormadinone acetato 2 mg
e etinilestradiolo 0,03 mg
per una scelta consapevole

ALFA WASSERMANN

