

S.I.C. *Donna* news

Società Italiana della Contraccezione • Anno 2 - n° 3 - III quadrimestre 2008

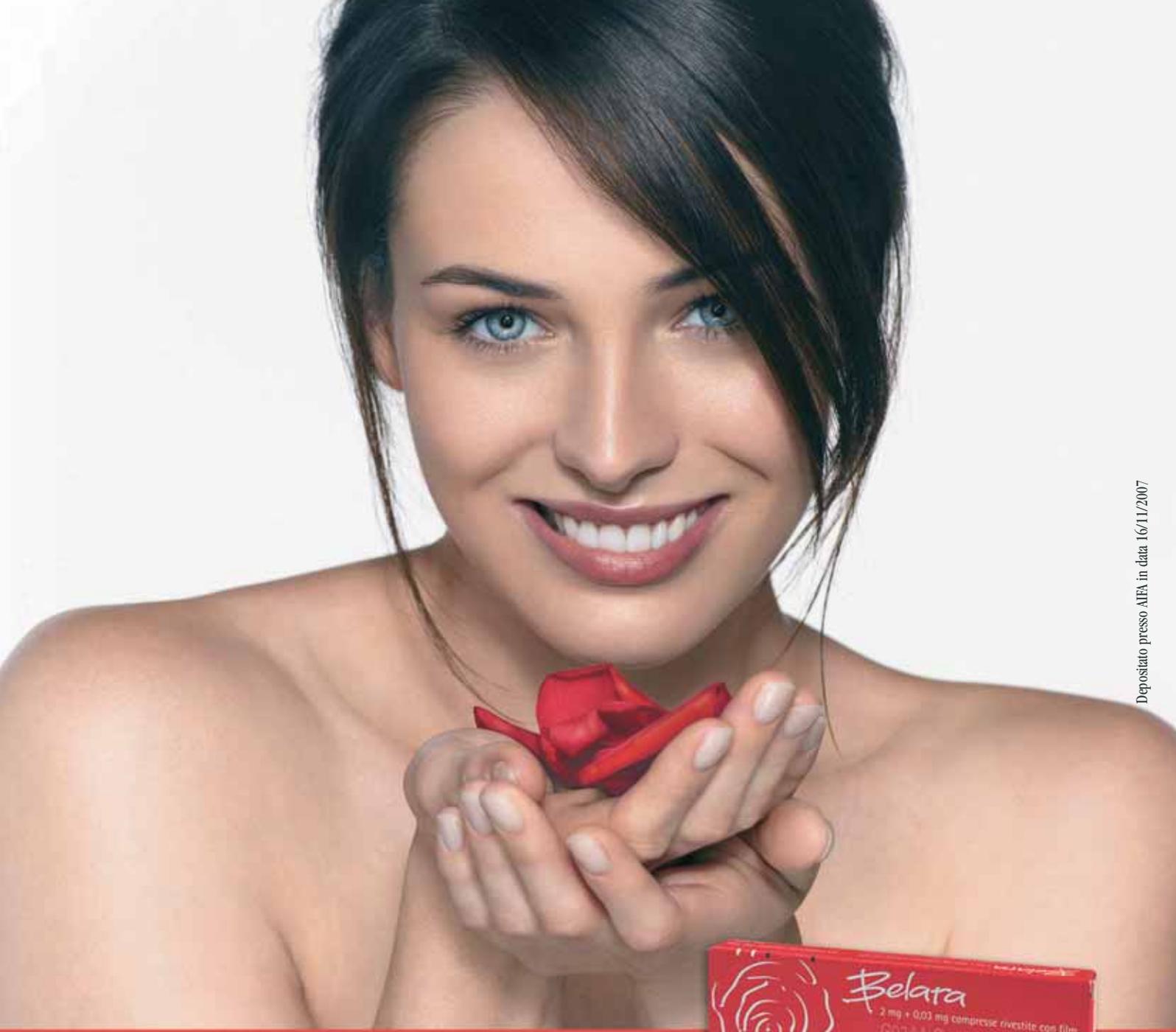
in questo numero

- Nuovo Consiglio Direttivo
- La pillola con clormadinone acetato (CMA) è efficace nel ridurre la massa grassa sin dal terzo ciclo di uso con persistenza dell'effetto anche al sesto ciclo
- Contraccezione ormonale in premenopausa: gli effetti metabolici ed ossei
- La tiroide
Aspetti riproduttivi
- Sessualità e "pillola"
- 3° Congresso Nazionale S.I.C. - 1° Congresso Nazionale SMIC
- III Congresso Nazionale della Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica
- GiNews
- Appuntamenti 2009

S.I.C.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Depositato presso AIFA in data 16/11/2007



Belara®

Clormadinone acetato, Ethinilestradiolo



*Contraccettivo orale derivato
del progesterone naturale*


www.grunenthal.it

Cari colleghi ed amici,

è un grande onore per me essere il Presidente della Società Italiana della Contraccezione per il prossimo quadriennio e ringrazio voi tutti per la fiducia accordatami.

“Mi sia consentito”, innanzitutto ringraziare, anche a nome di tutti i soci, l'amico Annibale Volpe ed il Consiglio Direttivo uscente che in quattro anni hanno saputo rendere la Società Italiana di Contraccezione punto di riferimento a livello italiano ed internazionale.

Dopo l'efficace lavoro svolto da Annibale, tocca ora a me la responsabilità di incentivare ulteriormente la crescita e l'affermazione della nostra Società. Sarò affiancato in questo compito dal nuovo Consiglio Direttivo a cui, sin da ora, chiedo il massimo supporto.

Le sfide che si pongono per il futuro sono tutt'altro che semplici:

- favorire la crescita della ricerca nel nostro campo
- stringere nuove collaborazioni con altre Società Scientifiche e rinforzare quelle già in atto
- confrontarci con le Istituzioni e con tutti coloro che a vario titolo si interessano di contraccezione
- sgomberare il campo da ogni residuo pregiudizio e dalle paure per lo più ingiustificate nei riguardi della contraccezione, spesso amplificate a dismisura dai media.

Come ultimo punto (ultimo non certo per importanza), resta la promozione in Italia dell'educazione sessuale e della cultura contraccettiva, che è la mission istituzionale della nostra Società. Un'esigenza questa particolarmente pressante per le regioni meridionali, dove persistono numerose ed inaccettabili criticità, e per le adolescenti italiane le cui conoscenze sulla contraccezione e sui metodi di pianificazione familiare sono ancora insufficienti.

In questo compito, con iniziative a livello locale e nazionale, contiamo sul supporto delle Aziende farmaceutiche, per le quali è auspicabile un impegno sempre più forte nel campo dello sviluppo e della ricerca, e soprattutto una maggiore sinergia tra di loro e con noi per diffondere la cultura della contraccezione.

Come vedete, il lavoro non manca, le idee sono tante, ed il desiderio di trasformarle in realtà è vivo.

Carmine Nappi

DIRETTIVO S.I.C.

Presidente

C. Nappi

Past President

A. Volpe

Presidenti Onorari

G. Benagiano

P. Crosignani

Vice Presidenti

G. B. Melis

G. Scarselli

Tesoriere

V. Bruni

Segretario

P. Rita

Consiglieri

A. Cagnacci

A. Cianci

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

dicembre 2008



Questo periodico è associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Ai sensi della legge sul diritto d'autore e del codice civile è vietata la riproduzione di questi articoli o di parte di essi con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilms, registrazioni o altro.

La responsabilità del contenuto degli articoli è interamente ascrivibile agli Autori.



Nuovo Consiglio Direttivo

Il giorno 13 novembre 2008 a Firenze durante il II Congresso Nazionale Congiunto S.I.C. • S.I.G.I.A., l'Assemblea riservata ai Soci S.I.C. ha eletto il nuovo Consiglio Direttivo in carica dal 2008 al 2012:

Presidente: C. NAPPI

Vice Presidenti: G. B. MELIS, G. SCARSELLI

Tesoriere: V. BRUNI

Segretario: P. RITA

Consiglieri: A. CAGNACCI, A. CIANCI, V. DE LEO, F. FRUZZETTI, M. MOSCARINI, F. VICARIOTTO

Durante l'incontro sono stati evidenziati gli apprezzamenti ricevuti dai Soci e dalla Società per il lavoro svolto durante i primi 4 anni e per la fattiva collaborazione con l'ESC (European Society of Contraception).

E' stato stabilito il calendario delle principali attività congressuali dei prossimi anni:

- 3° Congresso Nazionale S.I.C. 7/9 maggio 2009 • MODENA
- III Congresso Nazionale Congiunto S.I.C. - altra Società da stabilire - 2010 • FIRENZE
- 4° Congresso Nazionale S.I.C. - 2011 • SIENA

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 21ª o 22ª 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 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 ipertigliceridemia grave -comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di intensità intensa -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 morbose o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** •I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. •L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se BELARA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: -età -anamnesi 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 -dislipidemia -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 ipertigliceridemia o con anamnesi familiare di ipertigliceridemia 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) 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 tests di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, BELARA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione del-**



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, barbiciturici, antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barboexolone, 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 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 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 glucoconiugazione 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, isurtismo. 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 fibroscistica, candidosi genitale, citi ovarica. Rari: ingrossamento del seno, vulvovaginite, menorragia, sindrome premenstruale **Disordini generali** Comuni: stanchezza, pesantezza delle gambe, ritenzione idrica, aumento del peso. Non comuni: ridotta libido, sudorazione. Rari: aumento dell'appetito. **Esami di controllo** Comuni: aumento della pressione sanguigna. Non comuni: alterazioni dei lipidi ematici, inclusa

ipertrigliceridemia. I seguenti effetti collaterali sono inoltre stati osservati durante la somministrazione di contraccettivi orali combinati: • la somministrazione di contraccettivi orali combinati si associa, come noto, ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa ed arteriosa (trombosi venosa, embolia polmonare, ictus, infarto miocardico). Tale rischio può essere aggravato da altri fattori associati (vedi sezione 4.4) • un aumentato rischio di patologia delle vie biliari è stato riportato in alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di COC. La possibilità di formazione di calcoli biliari durante il trattamento con prodotti contenenti estrogeni è controversa • in rari casi sono stati osservati tumori epatici benigni, e più raramente maligni, dopo somministrazione di contraccettivi ormonali, in casi isolati tali tumori hanno causato una grave emorragia intra-addominale potenzialmente fatale (vedi sezione 4.4) • peggioramento di malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedi anche sezione 4.4). Per altri effetti collaterali gravi, quali il carcinoma della cervice o della mammella, vedi sezione 4.4. **4.9 Sovradosaggio** Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Si potrebbero verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito e, soprattutto nella prima adolescenza, un modesto sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti; il trattamento è sintomatico. In casi rari potrebbe essere necessario il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Gruppo farmacoterapeutico: contraccettivi ormonali sistemici, preparazioni monofasiche con < 50 mcg di estrogeno. Codice ATC: G03AA. Con l'uso continuato di BELARA per 21 giorni, si ha l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio proliferava con successiva trasformazione secretoria. Viene modificata la consistenza del muco cervicale. Ciò previene la migrazione spermatica attraverso il canale cervicale e modifica la motilità dello sperma. Il più basso dosaggio giornaliero di clormadinone acetato per la completa inibizione della ovulazione è 1,7 mg. La dose complessiva per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo. Clormadinone acetato è un progestinico anti-androgeno. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di spiazzare gli ormoni androgeni dai loro recettori. **Efficacia clinica** Negli studi clinici in cui è stata studiata la somministrazione di BELARA fino a 2 anni di terapia in 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 dose ripetute. CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, vengono escreti sia per via renale che fecale in analogia 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 escreti per via renale e fecale in un rapporto urino/feci di 2:3. L'EE solfato escreti 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 embriofetali 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 propilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna istruzione speciale. **6.5 Natura e contenuto della confezione e prezzo** Blister in PVC/PVDC/Al o PP/Al. Confezioni con 1 x 21 compresse rivestite con film €13,30 classe C. **6.6 Istruzioni per l'uso** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Prodotti FORMENTI S.r.l. - Via Correggio 43, Milano. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 1 x 21 compresse in blister in PVC/PVDC/Al - A.I.C. n. 036875019/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Maggio 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2005.



La pillola con clormadinone acetato (CMA) è efficace nel ridurre la massa grassa sin dal terzo ciclo di uso con persistenza dell'effetto anche al sesto ciclo

Paoletti Anna Maria, Uras Roberto, Orrù Marisa, Peppi Giangavino, Etzi Rossella, Marotto Maria Francesca, Pilloni Monica, Zedda Pierina, Lello Stefano, Melis Gian Benedetto

Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Università di Cagliari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

La funzione ovarica modula la composizione corporea grazie all'azione degli estrogeni (E) e del progesterone (P4). Gli E attivano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), mentre il P4 ne è il naturale antagonista perché antagonizza l'azione dell'aldosterone per competizione recettoriale. Ne consegue che alla ritenzione di sodio e fluidi con aumento del peso corporeo, favorita dagli E, si contrappone l'azione del P4. A tale azione, il P4 aggiunge la modulazione della componente adiposa: è capace di aumentare il dispendio calorico tanto che in condizioni di deficit della secrezione di P4, come nella donna nel corso della fase perimenopausale, si assiste ad un aumento del tessuto grasso a scapito di quello privo di grasso.

L'Ethinilestradiolo (EE2), componente estrogenica più diffusa dei contraccettivi orali combinati (COC), esercita un effetto stimolatorio sul RAAS più potente rispetto agli E naturali.

Sebbene nessun dato della letteratura abbia mai dimostrato un reale aumento ponderale in corso di assunzione dei COC, la paura di aumentare di peso e/o del verificarsi di sintomi da ritenzione di liquidi, fa optare per l'uso di altri mezzi contraccettivi, meno efficaci e a forte rischio di gravidanze indesiderate con le gravi ripercussioni sociali che da esse derivano. Questo atteggiamento nei confronti dei COC è evidente nella popolazione adolescenziale, ma anche le donne più adulte temono questo effetto collaterale.

Le nozioni sull'azione biologica del P4 nei confronti della composizione corporea fanno ipotizzare che un COC, in cui la componente progestinica sia rappresentata da un composto con proprietà molto simili al P4 naturale, potrebbe contrastare efficacemente l'azione dell'EE2 sul RAAS e aggiungere un effetto di dispendio calorico con riduzione della componente adiposa.

La sola valutazione del peso e del suo rapporto con l'altezza dell'individuo non può, peraltro, darci

un'esatta valutazione della composizione corporea, attuabile con la bioimpedenziometria (BIO), metodica semplice e non invasiva, che consente la valutazione della composizione in acqua totale (total body water, TBW) con le sue componenti (intracellular water, ICW ed extracellular water, ECW) e della composizione in tessuto grasso (fat mass, FM) e tessuto privo di grasso (fat free mass, FFM).

Dal punto di vista chimico, clormadinone acetato (CMA) è un progestinico derivato del P4 naturale, con alta affinità per i recettori del P4. L'analogia di struttura permette che il CMA condivida molte attività del P4, in particolare una debole attività glucocorticoide ed una più marcata attività anti-androgenica. Queste sue proprietà permettono di ipotizzare che, nella formulazione contraccettiva contenente 30 mcg di EE2 e 2 mg di CMA (Belara®), la componente progestinica sia capace di contrastare gli effetti sfavorevoli dell'EE2 sia sulla ritenzione di liquidi che sul tessuto adiposo.

Partendo da tali presupposti, è stato condotto uno studio, con l'intento di valutare se Belara® – assunto per 6 cicli – interferisca sulla composizione corporea di giovani donne sane, eumenorroiche e normopeso, in confronto ad un gruppo di donne, con le medesime caratteristiche, ma non in trattamento contraccettivo (considerato gruppo di controllo). Quarantotto giovani donne sane, in dieta costituita da un bilanciato apporto calorico, con Body Mass Index (BMI) nella norma (range: 21-24) e ciclo mestruale regolare (28±2 giorni), sono state reclutate e randomizzate in modo bilanciato (24 soggetti per gruppo). Dopo la valutazione basale (visita 1), effettuata nel corso di una giornata della fase follicolare del ciclo (FF), le partecipanti sono state invitate a sottoporsi a ulteriori due visite, al terzo (visita 2) e sesto ciclo (visita 3) di assunzione della pillola per le donne in trattamento con Belara® e al terzo (visita 2) e sesto ciclo (visita 3) mestruale successivi alla prima visita, nei soggetti

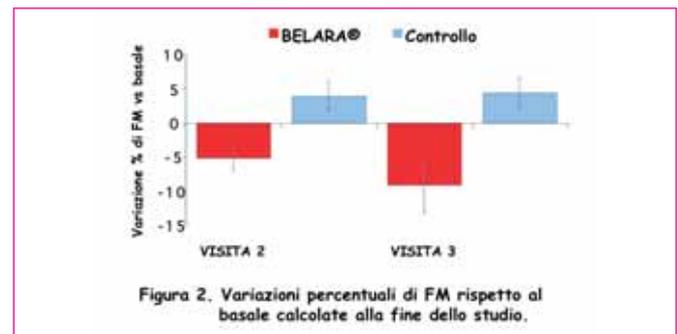
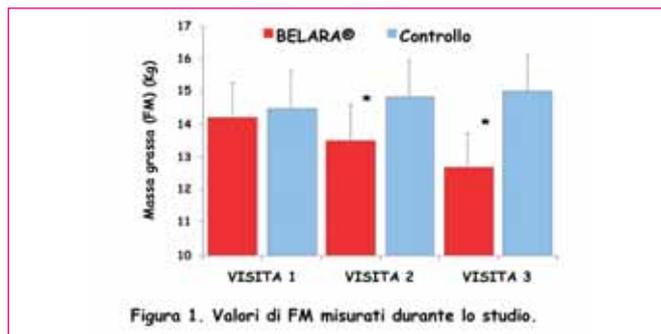
La pillola con clormadinone acetato (CMA) è efficace nel ridurre la massa grassa sin dal terzo ciclo di uso con persistenza dell'effetto anche al sesto ciclo

di controllo. Le visite 2 e 3 sono state effettuate nei soggetti in trattamento al 16°-18° giorni di assunzione della pillola, e in una giornata della FF nei soggetti di controllo. Nel corso delle visite, sono stati misurati mediante BIO i parametri della composizione corporea: TBW, ICW, ECW, FM, FFM. Sono stati anche calcolati, oltre a peso corporeo e BMI, il rapporto vita/fianchi (waist to hip ratio, WHR), la pressione arteriosa (PA) e gli elettroliti. I risultati, espressi come media \pm errore standard, sono stati analizzati mediante test "t"-Student per dati appaiati o indipendenti, ANOVA per misure ripetute, seguita da Scheffe's post-hoc test. La significatività veniva raggiunta per $p < 0.05$. Alla visita 1, i 2 gruppi sono risultati omogenei per tutti i parametri valutati. Nel gruppo di controllo, tutti i parametri esaminati valutati alla visita 2 e 3 sono risultati immutati rispetto alla visita 1. Nelle donne trattate con Belara®, sia alla visita 2 che alla visita 3, il parametro FM è risultato significativamente ridotto rispetto alla visita 1 (fig. 1),

mentre gli altri parametri non hanno subito alcuna significativa variazione rispetto alla visita 1. La variazione percentuale di FM, calcolata rispetto al basale, è risultata significativamente differente tra i due gruppi (fig. 2).

Tali risultati permettono di suggerire che l'utilizzo di un COC contenente un progestinico con proprietà molto simili al P4 sia in grado di antagonizzare gli effetti sfavorevoli esercitati dal EE2 sulla ritenzione di fluidi. Il trattamento con Belara® ha infatti determinato una riduzione della massa grassa senza indurre ritenzione idrica (nessuna variazione di TBW, ICW e ECW). La riduzione della massa grassa può essere correlata alla specifica proprietà del CMA di legarsi in modo selettivo al recettore per il P4, bilanciando la ritenzione di liquidi e l'aumento di peso indotti dal EE2.

Ulteriori studi dovranno verificare se l'azione sulla massa grassa dimostrata nel presente studio con l'uso di Belara® si mantenga anche nel successivo periodo del suo uso.



Referenze

- Walters WAW, Lim YL. Haemodynamic changes in women taking oral contraceptives. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:1088-99.
- Crane MG, Harris JJ. Effect of oestrogens and gestagens on exchangeable sodium. In: Fregly MJ, Fregly MS, editors. *Oral contraceptives and high blood pressure*. Gainesville (FL): Dolphin Press; 1974. p. 159-69.
- Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-angiotensin system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-71.
- Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril* 2007;88:1603-8.
- Cagnacci A, De Toni A, Caretto S, et al. Cyclic progestin administration increases energy expenditure and decreases body fat mass in perimenopausal women. *Menopause* 2006;13:197-201.
- Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:603-11.
- [7] Arciero PJ, Goran MI, Poehlman ET. Resting metabolic rate is lower in women than in men. *J Appl Physiol* 1993;75:2514-20.
- Buchholz AC, Raffil M, Pencharz PB. Is resting metabolic rate different between men and women? *Br J Nutr* 2001;86:641-6.
- Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:577-82.
- Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. *Contraception* 1998;58:345-9.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2004;103:359-73.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis — part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.
- Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, et al. Total body fluid estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl 1):S203-6.
- Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, Bolt MJ. Single and multifrequency model for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol* 1999;87:1087-96.
- Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. *Drugs* 2004;64:751-60.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003;46(Suppl 1):S7-S16.
- Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63:463-92.
- Fruzzetti F, Lello S, Lazzarini V, et al. The oral contraceptive containing 30 microg of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone is able to antagonize the increase of extracellular fluid occurring in healthy young women during the luteal phase of the menstrual cycle: an observational study. *Contraception* 2007;75:199-203.
- Lello S, Vittori G, Paoletti AM, Sorge R, Guardianelli F, Melis GB. Effects on body weight and body composition of a low-dose oral estrogen-progestin containing ethinyl estradiol 20 microg plus levonorgestrel 100 microg. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:632-7.
- Thomas L, Krebs CJ. A review of statistical power analysis software, Vol. 78. New York: Bulletin of the Ecological Society of America; 1997. p. 128-39.
- Reubinoff BE, Grubstein A, Meirou D, Berry E, Schenker JG, Brzezinski A. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil Steril* 1995;63:516-21.
- de Melo NR, Aldrighi JM, Faggion Jr D, et al. A prospective open-label study to evaluate the effects of the oral contraceptive Harmonet (gestodene/EE20) on body fat. *Contraception* 2004;70:65-71.
- Machado RB, Tachotti F, Cavenague G, Maia E. Effects of two different oral contraceptives on total body water: a randomized study. *Contraception* 2006;73:344-7.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-26.



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

Contraccezione ormonale in premenopausa: gli effetti metabolici ed ossei

S. Ottanelli

Unità Operativa delle malattie metaboliche e Rare dell'Osso – Università degli studi di Firenze

L'osteoporosi è una condizione che può manifestarsi ad ogni età della vita, anche se, notoriamente il rischio di frattura aumenta negli anni della postmenopausa e della senilità (Kulak et al., 2000; Löfman et al., 2005).

Una storia di familiarità per osteoporosi, che viene riferita dal 71% dei soggetti in premenopausa (vs il 47% dei casi in perimenopausa), può supportare le teorie più recenti di predisposizione genetica alla patologia. L'osteoporosi premenopausale è una condizione rilevabile in soggetti a più elevato rischio per patologie o fattori esogeni che influenzano/ accelerano la perdita di massa ossea. Essa viene diagnosticata in presenza di fratture da fragilità e il valore della BMD può esserne un indice predittivo. Essa può essere la conseguenza di un basso picco di massa ossea ma anche di una accelerazione della sua perdita (Gourlay, et al., 2004).

Date le modeste conoscenze relative al precoce esordio della osteoporosi, vi sono alcune considerazioni da fare per definire i limiti clinici nello studio di soggetti a più elevato rischio:

- Metodiche di misurazione della massa ossea
- Normalità della acquisizione di massa ossea
- Fattori di rischio per la perdita precoce di massa ossea
- Conseguenze cliniche
- Management diagnostico/terapeutico del soggetto in premenopausa

L'osteoporosi premenopausale può associarsi all'impiego a lungo termine di glicocorticoidi, a periodi di prolungata amenorrea, all'anoressia nervosa, all'artrite reumatoide e globalmente a patologie che interferiscono col metabolismo del calcio e della vitamina D (diete povere di calcio, fumo, oligomenorrea).

Comunque l'osteoporosi premenopausale è il preludio dell'osteoporosi postmenopausale.

Molti studi postulano che tra le terapie utilizzabili in questi casi in cui si ha una precoce perdita di massa ossea, i contraccettivi orali possano contrastare in maniera efficace tale fenomeno.

Tuttavia la letteratura riporta dati contrastanti al

proposito, distinguendo tra impiego degli estrogeni nelle giovani donne in età fertile e in premenopausa.

In premenopausa, pur non essendovi dati unanimi sull'effetto protettivo sulla massa ossea del contraccettivo orale (Prior et al., 2001), la gran parte degli studi rilevano che l'impiego di Etinilestadiolo (EE) al dosaggio di 20 µg può esercitare un effetto benefico sul rimodellamento osseo, determinando livelli più bassi dei markers biochimici del turnover osseo (a confronto con soggetti non utilizzatrici) e l'utilizzo di questo contraccettivo minidosato può esercitare un effetto protettivo sulla perdita di massa ossea (de Papp et al., 2007). Altre importanti esperienze ne riportano l'efficacia soprattutto se utilizzati nel momento dell'oligomenorrea premenopausale ma a dosaggi di etinilestadiolo di 20 µg /die in associazione a differenti progestinici, con effetti superiori alla sola normalizzazione della calcemia plasmatica e con un effetto adeguato a contrastare gli effetti deleteri della carenza estrogenica sulla massa ossea riducendo il rischio di frattura del femore (Gambacciani et al., 2006).

L'efficacia degli estrogeni in questo periodo della vita potrebbe conseguire alle ripercussioni sul sistema RANKL/OPG che è parte del sistema delle citochine responsive agli steroidi sessuali. Il contraccettivo orale ha un effetto favorevole sul picco di massa ossea e determina incremento dei livelli di OPG plasmatici ma non dei livelli di RANKL; ciò determina un elevato rapporto tra OPG e RANKL (Hofbauer et al., 2004).

Per contro gli effetti benefici sulla massa ossea non sarebbero gli stessi nei soggetti molto giovani dove l'impiego di queste formulazioni potrebbe interferire sulla acquisizione ottimale del capitale osseo e le ripercussioni sulla massa ossea dei preparati estrogenici sarebbero diversamente influenzate dai differenti progestinici utilizzati (Hartard et al., 2006; Ott, et al., 2001). Inoltre, le casistiche non distinguono tra formulazioni a dosaggi differenti e più spesso prescindono dal considerare nell'insieme gli effetti di più fattori di rischio. Anche se la normalizzazione dei livelli plasmatici di calcio (con

l'alimentazione o con la supplementazione) contribuisce alla protezione dell'estroprogestinico (Teegarden et al., 2005).

La contraccezione orale, che viene utilizzata da un grande numero di soggetti per periodi sempre più

lungi e sempre più precocemente nel corso della vita riproduttiva, deve quindi essere riconsiderata anche alla luce delle conoscenze relative all'impatto sul metabolismo fosfo-calcico nei differenti singoli casi.

Referenze

Anne E. de Pappa, Henry G. Boneb, Michael P. Caulfieldc, Risa Kagand, Anna Buinewicz, Erluo Chena, Elizabeth Rosenberga and Richard E. Reitzc
A cross-sectional study of bone turnover markers in healthy premenopausal women
Bone (40), 2007: 1222-1230

Marco Gambacciani, Barbara Cappagli, Veronica Lazzarini, Massimo Ciaponi, Franca Fruzzetti, Andrea Riccardo Genazzani
Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: Effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density
Maturitas 54 (2006) 176-180

Margaret L. Gourlay, MD; Sue A. Brown, MD
Clinical Considerations in Premenopausal Osteoporosis
Arch Intern Med. 2004;164:603-614

Manfred Hartarda, b., Christine Kleinmonda, Peter Luppac, Otto Zelgerb, Kathrin Eggerb, Michael Wisemand, Ernst Rainer Weissenbachera, Dieter Felsenberge and Reinhold G. Erbenf, 1
Comparison of the skeletal effects of the progestogens desogestrel and levonorgestrel in oral contraceptive preparations in young women: controlled, open, partly randomized investigation over 13 cycles
Contraception. 2006 Nov;74(5):367-75. Epub 2006 Aug 17

Hofbauer LC, Schoppet M, Schüller P, Viereck V, Christ M.
Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women.
Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Feb;60(2):214-9

Moreira Kulak CA, Schusheim DH, McMahon DJ, Kurland E, Silverberg SJ, Siris ES, Bilezikian JP, Shane E.
Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women.
Endocr Pract. 2000 Jul-Aug;6(4):296-304

Teegarden D, Legowski P, Gunther CW, McCabe GP, Peacock M, Lyle RM.
Dietary calcium intake protects women consuming oral contraceptives from spine and hip bone loss.
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5127-33. Epub 2005 Jul 5.

Löfman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L
Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: 5-year follow-up study.
A Clin Chim Acta. 2005 Jun;356(1-2):67-75. Epub 2005 Mar 17

Susan M. Ott, Della Scholes, Andrea Lacroix, Laura E. Ichikawwa, Catleen K. Yoshida, William E. Barlow
Effects of Contraceptive Use on Bone Biochemical Markers in Young Women*
J Clin Endocrinol Metab 86: 179-185, 2001

Prior JC, Kirkland SA, Joseph L, Kreiger N, Murray TM, Hanley DA, Adachi JD, Vigna YM, Berger C, Blondeau L, Jackson SA, Tenenhouse A.
Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study.
CMAJ. 2001 Oct 16;165(8):1023-9.

Pouillès JM, Trémollières FA, Ribot C.
Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics.
Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):193-200. Epub 2005 Jul 15

Dorothy Teegarden, Pamela Legowski, Carolyn W. Gunther, George P. McCabe, Munro Peacock, and Roseann M. Lyle
Dietary Calcium Intake Protects Women Consuming Oral Contraceptives from Spine and Hip Bone Loss
J Clin Endocrinol Metab 90: 5127-5133, 2005

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



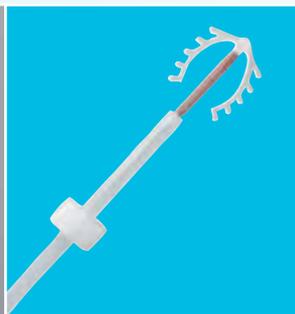
Multi-Safe® CU 375



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

La tiroide

Aspetti riproduttivi

Giuseppe Morgante, Maria Concetta Musacchio, Valeria Scolaro, Vincenzo De Leo
Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università degli Studi Siena

La ghiandola tiroidea è costituita da due lobi posti ai lati della trachea, collegati da un sottile istmo che attraversa anteriormente la trachea.

Essa produce gli ormoni tiroidei tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4): tali ormoni sono tironine iodate, costituite da un anello fenolico, legato con legame etereo alla tirosina, e da 1 a 4 atomi di iodio. La T4 è esclusivamente prodotta dalla tiroide, mentre la T3 è prodotta sia dalla tiroide che dalla desiodazione della T4.

Gli ioduri introdotti tramite l'alimentazione, vengono captati dalle cellule follicolari tiroidee e diffondono verso il lume follicolare, dove vengono ossidati e legati con legame covalente ai residui tirosinici della tireoglobulina. Quest'ultima è una glicoproteina che rappresenta non soltanto il sito di sintesi, ma anche di deposito di T3 e T4. In seguito alla proteolisi della tireoglobulina vengono liberate in circolo T3 e T4.

La produzione giornaliera totale di T4 varia da 80 a 100 µg. I suoi livelli sierici oscillano tra 5 e 12 µg/dl. La produzione giornaliera di T3 è di 30-40 µg: è prodotta principalmente dalla desiodazione extratiroidea della T4 e in piccola parte dalla tiroide. I suoi livelli sierici oscillano tra 80 e 200 µg/dl. La T4 e la T3 circolano libere solo in minima parte, per il resto sono veicolate dalla TBG (thyroxine-binding-globulin), dalla TBPA (thyroxine-binding-prealbumin) e dall'albumina.

Tali proteine servono a tamponare i livelli di ormoni tiroidei liberi e ne rappresentano un deposito immediatamente disponibile.

T3 e T4 entrano nelle cellule principalmente per diffusione e interagiscono con recettori nucleari. In vivo l'85% dell'ormone nucleare specificamente legato è rappresentato dalla T3 e il 15% dalla T4. La T3 è, infatti, il maggiore effettore fisiologico dell'azione degli ormoni tiroidei. L'attivazione dei recettori nucleari influenza l'espressione genica. Gli ormoni tiroidei stimolano la termogenesi, incrementano il metabolismo ossidativo, stimolano la sintesi di molte proteine strutturali, enzimi ed ormoni, aumentano la glicolisi epatica, la gluconeogenesi e la glicogenolisi (1). Tutti questi effetti determinano una maggiore produzione di glucosio, necessario all'azione termogenica degli

ormoni tiroidei. Viene favorita anche la mobilitazione di acidi grassi e di glicerolo dal tessuto adiposo, necessari per l'ossidazione (2).

La secrezione tiroidea è regolata dalla tireotropina ipofisaria TSH. La secrezione di TSH a sua volta è regolata dalla concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti e dal fattore ipotalamico di liberazione della tireotropina (TRH). Somatostatina, dopamina e glucocorticoidi sono inibitori fisiologici della sintesi di TSH, ma probabilmente hanno scarsa influenza sul controllo della secrezione di TSH a lungo termine. Il TSH ha un'azione di stimolo su tutte le tappe della biosintesi e del rilascio degli ormoni tiroidei e provoca iperplasia e ipertrofia della tiroide.

Durante la gravidanza si realizza una situazione di aumentato carico funzionale per la tiroide.

Una delle prime modificazioni che si realizza è l'aumento marcato della sintesi di TBG indotto dagli estrogeni: essi ne stimolano da una parte la sintesi epatica, e dall'altra ne riducono il catabolismo (3). Si determina, così, un aumento della concentrazione ormonale tiroidea totale e una diminuzione della quota di ormoni liberi che stimola a sua volta la secrezione ipofisaria di TSH. Inoltre, l'attività desiodativa placentare, che inattiva T4 e T3 trasformandole in metaboliti inattivi, costituisce un ulteriore stimolo per una maggiore secrezione ormonale tiroidea (4).

L'hCG prodotta dalle cellule del sinciziotrofoblasto è in grado di interagire con il recettore tiroideo per il TSH in quanto possiede analogie strutturali con quest'ultimo e questo comporta la presenza di una modesta attività tireostimolante da parte dell' hCG (5).

Un altro stimolo alla secrezione tiroidea materna è rappresentato dall'aumentato fabbisogno di iodio che si realizza in gravidanza, e che è dovuto in parte all'aumento della clearance renale dello iodio, e in parte alla quota di iodio messa a disposizione per il feto. Tutti questi fattori comportano uno stimolo alla secrezione ormonale tiroidea materna che in condizioni di carente apporto iodico costituiscono uno stimolo gozzigeno per madre e neonato.

La placenta costituisce una barriera che si oppone al passaggio degli ormoni tiroidei e del TSH. E' stato

La tiroide • Aspetti riproduttivi

tuttavia dimostrato che il passaggio transplacentare di piccole quantità di T4 materne nelle prime fasi della gravidanza ha un ruolo importante nel normale sviluppo del sistema nervoso fetale. Il feto, infatti, comincia a secernere attivamente T4 a partire dall'undicesima settimana di gestazione. Il T3, invece, si mantiene basso durante tutta la vita fetale per poi aumentare rapidamente dopo la nascita. Questo probabilmente avviene per minimizzare gli effetti catabolici e calorigeni degli ormoni tiroidei che provocherebbero un inutile dispendio di energia del feto. Contrariamente agli ormoni tiroidei e al TSH, la placenta consente invece il passaggio di TRH, che può stimolare la funzione dell'ipofisi fetale.

Ipertiroidismo

L'ipertiroidismo ha una prevalenza del 3,9% nelle donne e dello 0,2% negli uomini. È provocato da una sintesi sregolata di eccessive quantità di ormoni tiroidei o dall'eccessiva assunzione degli stessi. La causa più frequente è sicuramente il morbo di Graves, patologia multisistemica in cui, oltre all'ipertiroidismo, è presente gozzo, oftalmopatia infiltrativa, mixedema localizzato. In tale patologia l'ipertiroidismo è provocato dalla presenza di autoanticorpi nel siero in grado di stimolare il tessuto tiroideo. La formazione di tali anticorpi sembra essere dovuta ad un'alterazione della regolazione da parte dei linfociti T dell'attività dei linfociti B. I fattori genetici ambientali in grado di provocare l'alterata attività dei linfociti T non sono ancora noti. Fattori di rischio noti per il morbo di Graves sono: il sesso femminile e l'ereditarietà (probabilmente di tipo poligenico) (6).

È stata segnalata remissione spontanea in percentuale variabile dal 20 all'80% dei casi, a seconda degli studi effettuati, indipendentemente dal tipo di trattamento. Tali remissioni sono generalmente accompagnate dalla scomparsa degli autoanticorpi dal siero.

Un'altra causa di ipertiroidismo è rappresentata dalle tiroiditi (subacuta, asintomatica e da radiazioni): tra queste la più frequente è la forma asintomatica che si realizza soprattutto nel post-partum, spesso manifestazione transitoria di una tiroidite cronica autoimmune.

L'ipertiroidismo può anche essere iatrogeno, vale a dire provocato dall'assunzione di T3 e T4, oppure dall'assunzione di ioduri in abitanti di zone a carenza iodica.

L'ipertiroidismo si può manifestare anche tardivamente nella storia naturale del gozzo multinodulare e in alcuni pazienti con adenoma tiroideo autonomamente funzionante.

Altre cause di ipertiroidismo, più rare, sono rappresentate dai teratomi dell'ovaio con produzione ectopica di ormoni tiroidei e alcuni casi di carcinoma follicolare in fase avanzata (quando il tumore ha raggiunto ormai dimensioni rilevanti). Inoltre, micro o macroadenomi ipofisari con ipersecrezione di TSH e tumori di origine trofoblastica che secernono grandi quantità di hCG possono provocare ipertiroidismo.

Da un punto di vista clinico i pazienti ipertiroidei presentano irritabilità nervosa, tremore, aumento della sudorazione, intolleranza al caldo, palpitazioni, dispnea, astenia, perdita di peso, aumento dell'appetito, retrazione e ptosi palpebrale o segni oftalmopatia infiltrativa, aumento dell'alvo, ingrossamento della tiroide.

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una condizione morbosa caratterizzata da un rallentamento generale delle funzioni metaboliche dovuto ad un'insufficiente azione degli ormoni tiroidei sui tessuti. Ha una prevalenza del 9,3% nel sesso femminile.

L'ipotiroidismo può essere provocato da una malattia tiroidea, ipofisaria o ipotalamica.

Tra le malattie tiroidee la più frequente è senza dubbio la tiroidite cronica di Hashimoto. Si tratta di una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza nel siero di anticorpi antitireoglobulina e antimicrosomiali. Probabilmente tali anticorpi vengono prodotti in seguito ad un deficit dell'attività dei linfociti T-suppressori, con conseguente produzione anomala di autoanticorpi da parte dei linfociti B. Fattori di rischio certi sono l'ereditarietà e il sesso femminile. Esistono varianti con gozzo e atrofiche: in entrambi i casi vi può essere ipo- od eutiroidismo, anche se nella maggior parte dei casi con il tempo si manifesta comunque un ipotiroidismo. Inoltre, la tiroidite cronica di Hashimoto può determinare un ipotiroidismo transitorio nel periodo post-partum: si verifica nel 3-5% delle donne e scompare nel giro di qualche mese.

Un ipotiroidismo transitorio si verifica anche in seguito a somministrazione di Iodio 131, a tiroidectomia subtotale per M. di Graves, a tiroidite subacuta o asintomatica.

I difetti di sviluppo della tiroide parziali o totali

La tiroide • Aspetti riproduttivi

sono, invece, la causa principale di ipotiroidismo nel neonato.

Esistono anche forme di ipotiroidismo dovute a difetti congeniti della biosintesi tiroidea. Tale difetto può essere a livello della concentrazione o dell'organificazione degli ioduri, della biosintesi della tireoglobulina, della desiodazione delle iodotirosine o della sensibilità tiroidea al TSH: sono difetti rari, ereditati per lo più in maniera autosomica recessiva, che si manifestano abbastanza precocemente nei soggetti omozigoti, ma che sono clinicamente modesti negli eterozigoti.

L'ipotiroidismo può anche essere conseguenza di un danno tiroideo provocato da altre patologie infiltrative (emocromatosi, amiloidosi, sarcoidosi) o da carenze o eccessi di iodio nella dieta.

L'ipotiroidismo secondario (da deficit del TSH) è meno frequente di quello primitivo (tiroideo). Può essere provocato dalla distruzione delle cellule tireotrope ad opera di macroadenomi ipofisari funzionanti o meno, o dalla necrosi ipofisaria post-partuum, o da craniofaringioma, traumi o processi infiltrativi a carico dell'ipofisi. Anche il deficit di TRH, provocato da patologie ipotalamiche o da lesioni ipofisarie che interrompono la circolazione portale ipotalamo-ipoifisaria, possono causare ipotiroidismo.

Da un punto di vista clinico l'ipotiroidismo comporta spossatezza, letargia, stipsi, cute secca, ipoidrosi, voce roca, parestesie, intolleranza al freddo, edema periorbitario e riflessi ritardati.

Effetti delle tireopatie sulla riproduzione

La maggior parte delle donne con ipertiroidismo presenta cicli mestruali regolari, sebbene alcune presentino ipo- o amenorrea. La polimenorrea e le menometrorragie sono meno frequenti. La frequenza delle irregolarità mestruali nelle donne ipertiroidee è comunque variabile nei diversi studi (7). Probabilmente tali discordanze sono dovute a fattori razziali di tipo genetico e ambientale.

L'eccesso di ormoni tiroidei determina un incremento dei livelli sierici di SHBG, con conseguente aumento dei livelli di estradiolo ed estrone totali, mentre le frazioni libere sono più basse o normali. In seguito a ciò risultano lievemente aumentate le concentrazioni di FSH e LH durante tutto il ciclo (8).

Nelle adolescenti l'ipertiroidismo può ritardare la comparsa del menarca e dei caratteri sessuali secondari.

In età fertile, oltre alle irregolarità mestruali, possono essere presenti anche cicli anovulatori e infertilità, soprattutto nelle forme di ipertiroidismo più grave e non controllato. D'altra parte, la gravida ipertiroidea presenta rispetto alle donne sane un rischio maggiore di complicanze materne e fetali. Negli Stati Uniti varie casistiche indicano che 1-2 gravidanze/1000 sono complicate da ipertiroidismo. In gravidanza la causa più comune di ipertiroidismo è rappresentata dal M. Di Basedow. Cause più rare sono le malattie neoplastiche del trofoblasto e l'iperemesi gravidica. In tali casi la disfunzione tiroidea è provocata da un eccesso di β -hCG e ha il suo esordio nei primi mesi di gravidanza, diventando clinicamente evidenti solo nel 2% dei casi.

La tireotossicosi non trattata espone la gravida ad un rischio maggiore di ipertensione, pre-eclampsia, distacco di placenta e scompenso cardiaco. Le complicanze fetali-neonatali comprendono aborto (4-25%), prematurità (15-53%), morte neonatale o la nascita di un feto morto (7-25%). Il rischio di basso peso alla nascita è 8 volte più alto nei nati delle donne gravide ipertiroidee non trattate rispetto ai nati delle gravide sane. E' stata, inoltre, segnalata in una casistica giapponese la presenza di alcune malformazioni congenite quali anencefalia, ano imperforato, labbro leporino nel 6% dei neonati di madri basedowiane con ipertiroidismo non trattato.

Il controllo dell'ipertiroidismo con un'adeguata terapia antitiroidea si accompagna ad una riduzione della frequenza di queste complicanze.

Nella donna ipertiroidea in menopausa le concentrazioni sieriche di FSH e LH sono piuttosto elevate.

Nell'uomo l'ipertiroidismo comporta perdita della libido, ridotta potenza e ginecomastia. La ginecomastia è probabilmente sostenuta dall'iperestrogenismo conseguente ad una maggiore conversione extragonadica degli androgeni in estrogeni. Gli uomini ipertiroidei presentano, infatti, elevati livelli di testosterone totale, in quanto è aumentata la sintesi di SHBG; i valori sierici di testosterone libero sono normali, mentre quelli di LH e FSH possono essere lievemente elevati.

Al contrario della donna ipertiroidea, nella donna ipotiroidea si ha una ridotta produzione di SHBG, con conseguente riduzione dei livelli sierici di estradiolo totale, mentre sono normali le concentrazioni libere. E' rallentata la degradazione

La tiroide • Aspetti riproduttivi

di estradiolo e progesterone con conseguente riduzione compensatoria del tasso di secrezione ormonale. Le secrezioni di FSH e LH possono essere ridotte o normali.

Nella maggior parte dei casi le donne ipotiroidiche presentano ritardo puberale, anche se è stata segnalata in alcuni casi la presenza di pubertà precoce, probabilmente provocata da un'azione simil-FSH e LH esercitata dal TSH.

Nelle donne in età fertile l'ipotiroidismo può provocare irregolarità mestruali, tra cui soprattutto polimenorrea, cicli anovulatori con conseguente menorragia, e più raramente amenorrea. Il meccanismo fisiopatologico responsabile delle alterazioni mestruali passa attraverso una condizione di iperprolattinemia indotta da un'aumentata liberazione di TRH ipotalamico. La terapia con ormoni tiroidei corregge anche l'iperprolattinemia e normalizza la ciclicità mestruale. La polimenorrea può essere sostenuta anche dalla ridotta sintesi di alcuni fattori della coagulazione (VII, VIII, IX, XI) che può far parte del quadro clinico di una donna ipotiroidica. In uno studio indiano il 68,2% delle donne ipotiroidiche esaminate presentava irregolarità mestruali, confrontate con il 12,2% dei controlli sani.

Nella donna ipotiroidica, inoltre, vi può essere un incremento dei livelli di Prl dovuto alla maggiore secrezione di TRH che stimola il rilascio sia di TSH che di Prl.

La possibilità di avere una gravidanza è piuttosto ridotta, e quando si verifica presenta un rischio maggiore di complicanze materne e fetali rispetto alle gravide sane. Negli Stati Uniti uno screening della funzione tiroidea effettuato in 2000 gravide alla 15°-18° settimana di gestazione ha dimostrato che un quadro di ipotiroidismo subclinico era presente nel 2,2% dei casi, mentre lo 0,3% delle donne esaminate presentava un ipotiroidismo franco.

In gravidanza la causa più comune di ipotiroidismo è rappresentata dalle tiroiditi autoimmuni, mentre il deficit di iodio rappresenta la causa più importante nelle popolazioni esposte a grave carenza iodica.

Alcuni studi condotti in passato hanno indicato che nelle donne ipotiroidiche è presente un rischio di mortalità perinatale del 20%, di malformazioni congenite del 10-20% e di disturbi neurologici neonatali del 50%. Tali dati non sono stati, tuttavia, confermati da studi più recenti, che hanno preso in esame solo gravidanze ben caratterizzate dal punto

di vista tiroideo. In tali studi la preclampsia risulta la complicanza più frequente, manifestandosi nel 21% dei casi di ipotiroidismo franco e nel 15% dei casi di ipotiroidismo subclinico. La preclampsia predispone poi ad una maggiore incidenza di basso peso alla nascita, distacco di placenta e parto prematuro. Sembra, inoltre, che il 56% delle gestanti gravemente ipotiroidiche non trattate nel primo trimestre di gravidanza presenti al momento del parto una sofferenza fetale che rende necessario il ricorso al taglio cesareo. In presenza di grave carenza iodica si realizza un ipotiroidismo combinato materno, fetale e neonatale che provoca un danno irreversibile sullo sviluppo neurologico e intellettuale del bambino, che rientra nell'ambito del cretinismo endemico. D'altra parte, gli effetti del solo ipotiroidismo materno sullo sviluppo del sistema nervoso del feto sono ancora oggetto di dibattito, in quanto studi recenti non hanno confermato i dati precedenti che dimostravano un minor quoziente intellettuale nei figli di madri ipotiroidiche non trattate rispetto a quelle trattate. Il trattamento precoce dell'ipotiroidismo materno riduce in maniera significativa la probabilità che si verifichino tali complicanze.

In menopausa i livelli di FSH e LH sono tendenzialmente più bassi del normale e la risposta al GnRH può essere ridotta.

Nell'uomo i livelli plasmatici di testosterone possono essere bassi per una ridotta produzione di SHBG, mentre la quota libera di testosterone e di gonadotropine risulta sostanzialmente normale. Sono state descritte, inoltre, alterazioni della conta e della motilità degli spermatozoi.

Una disfunzione tiroidea si realizza nel 5-10% delle donne nel primo anno dopo il parto. Le cause più comuni sono la tiroidite post-partum (variante della tiroidite di Hashimoto) e il morbo di Basedow. Cause eccezionali sono rappresentate dalla sindrome di Sheehan (necrosi ipofisaria) e dall'ipofisite autoimmune linfocitica. Esperienze cliniche indicano, inoltre, la presenza di un'associazione tra disfunzione tiroidea e depressione del post-partum. Le alterazioni della funzione tiroidea della tiroidite post-partum sono spesso transitorie, anche se il 20-30% delle donne sviluppa un ipotiroidismo permanente mentre solo lo 0,5% un ipertiroidismo permanente.

Durante la gravidanza sono stati anche descritti casi di crescita molto rapida di carcinoma papillifero della tiroide. Sarebbe, quindi, consigliabile eseguire una biopsia su tutti i noduli di diametro

La tiroide • Aspetti riproduttivi

superiore ai 2 cm individuati prima della 30° settimana di gestazione. Se viene scoperto un carcinoma tiroideo nella fase iniziale della gravidanza l'approccio chirurgico è la soluzione migliore; se viene diagnosticato negli ultimi mesi della stessa, è consigliabile rimandare l'intervento al periodo successivo al parto (9).

Diagnosi delle tireopatie

Nell'ipertiroidismo si riscontra un incremento dei valori sierici di T4 e T3 totali e liberi. Le concentrazioni sieriche di T3 sono generalmente più elevate di quelle di T4 e possono essere utili nel confermare la diagnosi di ipertiroidismo in pazienti con T4 solo lievemente elevato. Viceversa, di fronte ad un incremento di T4 e valori normali di T3 bisogna pensare a malattie extratiroidee o ad agenti farmacologici che possono compromettere la conversione extratiroidea di T4 a T3. Il TSH è basso o indosabile nella maggior parte dei pazienti ipertiroidi.

Il test di stimolazione al TRH rivela una risposta ridotta o assente del TSH dovuta all'inibizione della secrezione di TSH per le concentrazioni elevate di T4 e T3. D'altra parte, tali risposte possono essere presenti anche in pazienti con tireopatie ed eutiroidismo e in molti pazienti con malattie extratiroidee. Una risposta normale, viceversa, esclude la presenza di ipertiroidismo clinicamente significativo.

La captazione di radioiodio da parte della tiroide è aumentata nella maggior parte dei pazienti ipertiroidi, tranne nei casi in cui l'ipertiroidismo è esogeno o è sostenuto da una tiroidite subacuta o asintomatica; può essere utile nell'identificare un adenoma tiroideo o un gozzo multinodulare ed è controindicata in gravidanza.

Di fronte al sospetto clinico di ipertiroidismo, quindi, è indispensabile effettuare una valutazione biochimica, dosando TSH con metodiche ultrasensibili, FT4 e FT3. Se il TSH è basso (inferiore a 0,4mU/l) e i livelli di FT4 risultano alti è confermata la diagnosi di ipertiroidismo. Se, invece, i bassi livelli di TSH non sono accompagnati da alterazioni dei livelli di FT4 risulta determinante il dosaggio di FT3: livelli elevati di FT3 confermano nuovamente la diagnosi di ipertiroidismo, mentre livelli normali dello stesso fanno pensare ad una situazione di autonomia funzionale della tiroide. Nei rari casi in cui, oltre ad un aumento di FT4 è anche presente un aumento dei livelli di TSH può essere presente un adenoma ipofisario TSH-

secernente o una resistenza periferica agli ormoni tiroidei.

Nel primo trimestre di gravidanza il 10-20% delle donne eutiroidi presenta valori di TSH ridotti rispetto alla norma, per cui diventa importante valutare il grado di soppressione del TSH circolante.

Se alla palpazione della tiroide si rileva un nodulo, una dolenzia o un'assenza del parenchima ghiandolare, si rende necessaria la scintigrafia tiroidea. Questo esame può individuare un nodulo freddo circondato da tessuto parenchimale ipercaptante, quadro compatibile con M. di Graves associato a nodulo freddo tiroideo, che necessita di esame bioptico. In alternativa, il nodulo può essere caldo ed il parenchima circostante ipocaptante o con captazione assente, quadro compatibile con la presenza di un adenoma tossico. Un'ipocaptazione diffusa, con tiroide dolente alla palpazione, indica la presenza di tiroidite.

L'esecuzione della scintigrafia tiroidea è controindicata in gravidanza, per cui la diagnosi eziologica dell'ipertiroidismo in tal caso va effettuata tramite la palpazione della ghiandola, l'esame ecografico e la ricerca nel siero degli anticorpi antitireoglobulina, antiperossidasi e degli anticorpi diretti contro il recettore del TSH.

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo, un valore di TSH elevato associato ad un valore di FT4 al di sotto della norma è diagnostico di ipotiroidismo primario. La determinazione di FT3 è di minore utilità per la diagnosi di ipotiroidismo poiché la concentrazione di FT3 nel siero può essere normale anche in presenza di FT4 ridotta.

Nell'ipotiroidismo ipotalamico o ipofisario, il TSH è normale o diminuito, e risulta importante ai fini diagnostici solo la presenza dei bassi livelli di FT4.

Il test di stimolazione con TRH fornisce poche informazioni addizionali: una risposta assente del TSH indica ipotiroidismo secondario (associato spesso anche a bassi livelli di FSH, LH e ACTH); una risposta del TSH parziale o ritardata indica un deficit ipofisario parziale o una malattia ipotalamica. La presenza di anticorpi antitiroidei è compatibile con la diagnosi di tiroidite autoimmune: gli anticorpi anti-perossidasi sono presenti nell'80-95% dei casi e quelli anti-tireoglobulina nel 50% dei casi. Gli anticorpi rivolti contro il recettore del TSH si ritrovano, oltre che nei pazienti con M. di Graves, nel 20-30% dei pazienti affetti da tiroidite autoimmune atrofica.

L'ecografia può essere utile nell'evidenziare la

La tiroide • Aspetti riproduttivi

ridotta ecogenicità della ghiandola nelle tiroiditi autoimmuni. L'esame citologico su agoaspirato può essere utile di fronte ad una tiroidite sieronegativa e nodulare per escludere una lesione neoplastica.

Trattamento delle tireopatie

Il trattamento ideale della tireotossicosi è l'eliminazione della causa che ne risulta all'origine. Questo, tuttavia, può essere possibile soltanto quando l'ipertiroidismo è provocato dall'assunzione di ormoni tiroidei esogeni o da neoplasie trofoblastiche. In presenza del M. di Basedow, o di un gozzo multinodulare tossico, o di un adenoma la terapia si pone l'obiettivo di ridurre i livelli degli ormoni tiroidei circolanti o di ridurre i loro effetti sui tessuti periferici.

Esistono, quindi, tre possibilità terapeutiche: l'utilizzazione di farmaci antitiroidei, la distruzione di tessuto tiroideo tramite iodio radioattivo e la tiroidectomia subtotala.

Tra i farmaci antitiroidei i più utilizzati sono senza dubbio le tionamidi, quali propiltiouracile (PTU) e metimazolo (MMI), che inibiscono la sintesi degli ormoni tiroidei agendo a vari livelli. Il propiltiouracile agisce anche a livello periferico inibendo la conversione della T4 a T3. L'emivita intratiroidea più lunga del metimazolo rispetto al propiltiouracile determina una più rapida normalizzazione dei livelli degli ormoni tiroidei circolanti durante il trattamento con tale farmaco. L'efficacia terapeutica di tali farmaci si raggiunge dopo 2-6 settimane dall'inizio del trattamento in quanto non bloccano il rilascio degli ormoni tiroidei pre-formati. Nel 5% dei casi si manifestano eruzioni cutanee e prurito; raramente può comparire come effetto collaterale agranulocitosi

che comporta febbre e faringite e che rende obbligatoria la sospensione del farmaco (10).

Nelle pazienti con ipertiroidismo franco le dosi giornaliere di attacco sono 20-30 mg di MMI o 200-300 mg di PTU suddivise in 2 o 3 somministrazioni, con una riduzione graduale della dose. Le tionamidi attraversano la placenta e possono provocare, se somministrate a dosi eccessive, ipotiroidismo e gozzo nel feto. Non esiste, invece, alcuna chiara evidenza che dimostri un effetto teratogeno delle tionamidi sul prodotto del concepimento e possono essere utilizzate tranquillamente anche durante l'allattamento.

Lo ioduro inorganico somministrato in dosi farmacologiche riduce la sintesi e la liberazione degli ormoni tiroidei, ma è sconsigliato in gravidanza perché può attraversare la placenta e determinare gli stessi effetti sul feto. Anche lo iodio radioattivo è assolutamente controindicato in gravidanza, in quanto attraversa facilmente la barriera placentare e può comportare la distruzione della tiroide fetale (11).

In caso di scarsa risposta alla terapia medica e di grandi gozzi con sintomi compressivi intollerabili può essere indicato il ricorso alla tiroidectomia subtotala.

La terapia dell'ipotiroidismo permanente si basa, invece, sulla somministrazione continuativa di ormone tiroideo. Il farmaco di scelta è il sale sodico della L-tiroxina, che ha un'emivita piuttosto lunga e non determina effetti collaterali. La dose ottimale deve essere stabilita in base alla risposta clinica del singolo paziente; tale dose va aumentata durante la gravidanza. L'adeguatezza del trattamento deve essere confermata controllando i livelli di TSH e degli ormoni tiroidei nel siero.

Bibliografia

- 1) Sandler MP, Robinson RP, Rabin D, et al. The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:479.
- 2) Saunders J, Hall SEH, Sonksen PH. Glucose and free fatty acid turnover in thyrotoxicosis and hypothyroidism, before and after treatment. *Clin Endocrinol* 1980; 13:33.
- 3) Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:689.
- 4) Roti E, Fang SL, Geen K, et al. Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:498.
- 5) Glinoeir D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regularion of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276.
- 6) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. *Endocr Rev* 1984; 5:309.
- 7) Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas PH, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 641-644.

Sessualità e "pillola"

S. Caruso, A. Cianci

Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Ginecologiche, Università di Catania

Gruppo Ricerca Sessuologica

Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica

La contraccezione rappresenta, nella storia dell'uomo, un evento multi-disciplinare di enorme importanza, in quanto nei tempi ha rivoluzionato la rappresentazione stessa dell'essere umano, una rappresentazione non solo medico-scientifica, ma anche umanistica, antropologica, sociale, politica, religiosa, etica. Ancor più la contraccezione ormonale, nata a metà del secolo scorso, con l'obiettivo chiaro, in quanto scientifica e non più empirica, di essere un mezzo di anticipazione dell'evento gravidanza contendendo alla donna, ma ancor meglio alla coppia, di vivere una sessualità ricreativa e non soltanto procreativa. D'altra parte, la contraccezione ha sollevato nuovi interrogativi, dal momento che la tipologia della sessualità potrebbe influenzare la particolare scelta e l'accettabilità di un metodo contraccettivo che in qualche modo potrebbe anche interferire sulla risposta sessuale. Bisogna, tuttavia, sottolineare che gli studi sulle formulazioni estro-progestiniche, anche le più recenti, non hanno tenuto conto, se non superficialmente, degli effetti degli steroidi sul comportamento, sull'umore e sulla sessualità della donna (1).

Il ginecologo spesso ha un feed-back di eventi non desiderati, che talvolta non coincidono con la propria nozione di compliance: la donna e il ginecologo sembrano parlare due lingue diverse, poiché la prima esprime la sofferenza soggettiva, il medico valuta l'oggettività della relazione. Solo quando la traduzione dei contenuti diviene chiara per entrambi, il concetto di accettabilità assume una connotazione nuova ed inaspettata. Così la compliance, misurata attraverso gli effetti sulla sessualità, riconquista il ruolo di pilastro centrale della contraccezione, il motivo per cui è nata. Pertanto, l'accettabilità dipende anche da una certa neutralità sessuologica soggettivamente misurabile. Tuttavia la donna non raramente riferisce di perdere il proprio interesse sessuale, quando assume il contraccettivo orale.

Fisiologicamente, durante la fase follicolare del ciclo mestruale le donne riportano un incremento del desiderio sessuale, che persiste anche nella fase periovulatoria, nel corso della quale la maggior parte di esse riferisce un maggior numero ed una migliore qualità di fantasie erotiche rispetto alla fase luteinica

(2). Il venir meno delle fisiologiche oscillazioni del clima ormonale durante l'assunzione dei contraccettivi orali potrebbe determinare cambiamenti, seppur minimi, del desiderio sessuale e della sua qualità, dal momento che, in corso di contraccezione si verifica una caratteristica "tonicità" dei livelli steroidei, che si stabilizza ad una condizione simile a quanto si osserva fisiologicamente in fase luteinica del ciclo mestruale. Queste modificazioni umorali sembrerebbe possano influenzare elementi psicologici (3) e psicorelazionali (4).

Dal punto di vista biologico la riduzione dei livelli androgenici circolanti, correlata all'uso della pillola, associata alla perdita delle fluttuazioni fisiologiche degli estrogeni, rappresenterebbe il pilastro centrale delle modificazioni del desiderio (5).

Sebbene il meccanismo intrinseco dei contraccettivi orali sui livelli dell'interesse sessuale è sconosciuto, si è portati a pensare che i contraccettivi orali possano espletare un'azione diretta sulla sessualità femminile (6, 7). Anche se le donne che assumono il contraccettivo orale riportano un calo della libido, la frequenza coitale sembra aumentare (8), così come l'esperienza orgasmica (9, 10). Tali effetti positivi della contraccezione orale sulla sessualità si realizzano nelle donne che riescono a separare la sessualità procreativa da quella finalizzata al piacere (11).

Uno degli obiettivi della ricerca in campo contraccettivo, specie nell'ultimo decennio, è stato il confezionamento di associazioni estroprogestiniche contenenti sempre più basse dosi di estrogeni associate a progestinici di nuova sintetica, dotati di una maggiore selettività d'azione ed di un'elevata attività biologica. In Europa si predilige il contraccettivo orale monobasico a contenuto di 15 μ g, 20 μ g o 30 μ g di etinilestradiolo, variamente combinato a Desogestrel, Gestodene, Levonorgestrel, Norgestimate (12,13). Recenti formulazioni prevedono l'associazione dell'EE con il Dienogest o il Drospirenone, Clormadinone acetato, nuove molecole meno potenti dei 19 nor-derivati, ma sicuramente dotate di una maggiore attività fisiologica in quanto più vicini al progesterone naturale. Il Dienogest presenta un'elevata attività progestinica, una significativa proprietà antiandrogenica ed un'azione antigonadotropica

La tiroide • Aspetti riproduttivi

moderata; non sposta il testosterone dal suo legame con la sex hormone binding globulin, (SHBG). Il Drospirenone, un derivato dello Spironolattone, possiede, invece, proprietà biochimiche e farmacodinamiche simili al progesterone, e presenta attività antiandrogeniche. Il Clormadinone acetato, sebbene non di ultima generazione, è un progestinico che trova un suo utilizzo in donne che meritano una pillola con spiccata attività antiandrogenica.

Gli studi condotti con pillole con 15 µg di etinilestradiolo hanno concentrato l'attenzione sulla sicurezza e l'efficacia, e solo superficialmente sugli effetti sul comportamento, quali la sessualità. D'altra parte, i nuovi progestinici inducono uno stato di ipoandrogenismo (14). Questo potrebbe spiegare la comparsa di desiderio sessuale ipoattivo, mentre la secchezza vaginale potrebbe essere dovuta all'eccessivo basso dosaggio di etinilestradiolo, con conseguente disordine dell'eccitamento e del piacere sessuale. In realtà, nella nostra esperienza, le donne che assumono il contraccettivo a basso dosaggio (15 µg di etinilestradiolo – 60 µg di gestodene) riportano un calo del desiderio e dell'attività sessuale dopo 9 mesi dall'inizio dell'assunzione della pillola (15). Inoltre disfunzione dell'eccitazione, associato a dispareunia. Di conseguenza, l'appagamento dall'esperienza sessuale e la frequenza coitale mostrano un peggioramento significativo a partire dal terzo mese di assunzione. L'esperienza orgasmica, quando raggiunta, invece, non subisce alcuna variazione durante l'uso della pillola con 15 µg di EE. Di contro, le utilizzatrici di una monofasica contenente 30 µg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone riferiscono un migliore desiderio, non riportano alcuna modificazione dell'eccitamento sessuale, vivono un migliore fase orgasmica, un

piacere e frequenza sessuale gratificanti, infine, quando presente, la dispareunia si riduce drasticamente (16).

Questa speculazione induce a rafforzare sempre di più il concetto della personalizzazione della pillola, sulla base di diverse variabili che influiscono, una volta prese in considerazione adeguatamente, sulla compliance (17)

Malgrado la minimizzazione, non sempre evidente, degli effetti collaterali correlata alla pillola a basso dosaggio, un notevole numero di donne interrompe il metodo contraccettivo entro i primi mesi di assunzione, fondamentalmente per la dispareunia. Il sintomo, non solo influisce negativamente sul vissuto personale ma anche inevitabilmente anche sulla qualità di vita sessuale della coppia. In ultima analisi, la pillola a basso dosaggio influenzerebbe il comportamento sessuale femminile sia sulla componente soggettiva, disturbo del desiderio, che su quella oggettiva, disturbo dell'eccitazione. Sembra, pertanto che gli eventuali effetti indesiderati sulla sfera sessuale siano meno evidenti in coloro che utilizzano pillola a medio dosaggio. L'incremento della lubrificazione vaginale, dell'eccitamento sessuale, il miglioramento dalla dispareunia e della conseguente performance sessuale, potrebbero essere correlati alla dose media ed efficace di etinilestradiolo. Pertanto le pillole con 30 µg di EE sono indicate per le donne che riferiscono al counselling contraccettivo un qualche disagio sessuale. Nell'ottica di migliorare l'accettabilità della pillola il counselling con l'utente dovrebbero porre maggiore attenzione agli aspetti psico-sessuali individuali, purtroppo spesso trascurati.

Bibliografia

- Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception*, 64:51-8, 2001.
- Slob AK, Bax CM, Hop WCJ, Rowland DL, van der Werff ten Bosch JJ. Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 21:545-58, 1996.
- Dennerstein L. Sexuality and contraceptive acceptability. *Australian Family Physician*, 19-22, 1977.
- Schanzer K. Psychosomatic aspects of oral contraception. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 51:955-8, 1991.
- Dei M, Verni A, Bigozzi L, Bruni V. Sex steroids and libido. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2:253-8, 1977.
- Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality oral contraceptives and the menstrual cycle. *J Psychosom Res*, 32:417-27, 1988.
- Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenopausal symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 18:273-81, 1993.
- Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, Davidson DW, Walker A. Oral contraceptive, androgens, and sexuality of young women: II. The role of androgens. *Arch Sex Behav*, 20:121-35, 1991.
- Westoff CF. Coital frequency and contraception. *Family Planning Perspective*, 6:136, 1974.
- Wynn V, Adams PW, Folkard J, Seed M. Tryptophan, depression and steroidal contraception. *J Steroid Biochem*, 6:965, 1975.
- Egarter C, Topcuoglu MA, Imhof M, Huber J. Low dose oral contraceptives and quality of life. *Contraception*, 59:287-91, 1999.
- Serfaty D, Wildemeersch D, Verougstraete A, Creasas G. European Society of Contraception oral contraceptives survey update: Birth control methods in "Europe of the 12". *Int J Fertil*, 40:73-9, 1995.
- Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. *Fertil Steril*, 77:1-14, 2002.
- Coenen CMH, Thomas CMG, Borm GF, Hollanders JMG, Rollands R. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*, 53:171-176, 1996.
- Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behaviour of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 µg ethinylestradiol/60 µg gestodene. *Contraception*, 69:237-40, 2004.
- Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Prospective study on sexual behaviour of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception*, 72:19-23, 2005.
- Cianci A, De Leo V. Individualization of low-dose oral contraceptives. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives. *Minerva Ginecol*, 59(4):415-25, 2007.

Patrocinio:

ESC

European Society of Contraception

3° Congresso Nazionale

S.I.C.

Società Italiana della Contraccezione

Presidenti:

A. Volpe, G.B. Melis, C. Nappi, G. Scarselli

1° Congresso Nazionale

SMIC

Società Medica Italiana per la Contraccezione

Presidenti:

E. Arisi, R. Michieli, M. Orlandella

**Donna, sessualità
e contraccezione**

*modena 7/9
maggio 2009*

Sede Congresso:

Forum Guido Monzani

Via Aristotele, 33 • 41100 - Modena

RICHIESTI I CREDITI ECM

1° Annuncio

3° Congresso Nazionale

S.I.C.

Società Italiana della Contracezione

1° Congresso Nazionale

SMIC

Società Medica Italiana per la Contracezione

Donna, sessualità e contraccezione

modena 7/9 maggio 2009

TOPICS

- **I mutamenti sociali e la procreazione responsabile nella donna italiana:**
la fertilità, l'aborto volontario, la contraccezione
- **Le differenze culturali e la procreazione responsabile nella popolazione immigrata:**
la fertilità, l'aborto volontario, la contraccezione
- **La contraccezione ormonale ed il rischio tumorale:**
meccanismo d'azione, epidemiologia e rilevanza clinica
 - **Screening e management delle malattie sessualmente trasmesse nella consulenza contraccettiva**
 - **Sessualità e Contracezione**
 - **Altri metodi contraccettivi:**
ormonale non orale, ormonale senza estrogeni, non ormonale, di emergenza, sterilizzazione
- **L'uso terapeutico della contraccezione ormonale**
 - **Falsi miti terapeutici?**
mastopatia fibrocistica, fibromi, cisti ovarica
- **Contracezione ormonale in situazioni particolari**
 - **Diagnostica clinica di laboratorio prima e durante la contraccezione ormonale**

SEGRETERIA CONGRESSUALE

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

SEGRETERIA SCIENTIFICA

A. Cagnacci,
A. Tirelli
Ist. Gin. Ost.
Università di Modena
Via del Pozzo, 71

FISOS

Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica

III **Congresso Nazionale** della Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica

**La Salute Sessuale
tra Biologia, Psiche e Cultura**

1° annuncio

Taormina

27/30

Maggio 2009



CONSIGLIO DIRETTIVO FISS

Presidente

Salvatore CARUSO

Presidente Onorario

Willy PASINI

Past President

Roberta GIOMMI

Vicepresidenti

Franco AVENIA, Roberta ROSSI

Segretario

Vieri BONCINELLI

Tesoriere

Adele FABRIZI

Consiglieri

Roberto BERNORIO, Giovanni COCIGLIO,

Fausto MANARA, Piero STETTINI,

Roberto TODELLA

COMITATO SCIENTIFICO FISS

Presidente

Jole BALDARO VERDE

Vicepresidenti

Andrea GENAZZANI, Mario MAGGI

Segretario

Domenico TROTTA

Consiglieri

Gianni ALEI, Giorgio RIFELLI,

Mariateresa MOLO,

Chiara SIMONELLI, Fabio VEGLIA

COMITATO SCIENTIFICO LOCALE

Antonio CIANCI, Antonio GULISANO,

Marco PANELLA, Antonio PERINO

TOPICS

- Abuso ● ●
- Andropausa ● ●
- Antropologia ● ●
- Bioetica ● ●
- Clinica delle Disfunzioni sessuali femminili ● ●
- Clinica delle Disfunzioni sessuali maschili ● ●
- Coppia ● ●
- Contracezione ● ●
- Counseling ● ●
- Disabilità ● ●
- Dipendenze sessuali ● ●
- Disturbi dell'alimentazione ● ●
- Educazione alla sessualità ● ●
- Erotismo ● ●
- Fisiologia della risposta sessuale ● ●
- Ferormoni ● ●
- Identità di genere ● ●
- Immaginario ● ●
- Malattie Sessualmente Trasmesse ● ●
- Mass-media & Internet ● ●
- Menopausa ● ●
- Mutilazioni genitali ● ●
- Orientamento sessuale ● ●
- Parafilie ● ●
- Psicofarmaci ● ●
- Psicoterapie ● ●
- Salute ed Intimità ● ●
- Sociologia ● ●
- Sterilità / Infertilità ● ●
- Terapie Integrate ● ●

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

◆ MKT Consulting
Via Cassia, 1110 - 00189 Roma
Tel. 0639746189 - Fax. 0639372581
congressi@mkt-consulting.it
www.mkt-consulting.it

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Lella AGNELLO,
Bruno GIAMMUSSO,
Orazio LICCIARDELLO,
Lucia ROCCASALVA
scaruso@unict.it

SPIRALE CONTRO GLI ABORTI RICORRENTI

Lo studio pubblicato su Contraception ha valutato l'impatto, sulla possibilità di ricorrere nuovamente ad un aborto, di un immediato inserimento della spirale dopo un intervento di interruzione volontaria di gravidanza. Per circa la metà dell'oltre milione di donne che ricorrono all'aborto ogni anno negli Stati Uniti non si tratta della prima volta. La ricerca di Goodman e colleghi ha valutato l'impatto sul numero ripetuto di aborti che ha l'inserimento immediato post intervento della spirale. Infatti, seppure si tratta di un intervento sicuro, efficace e pratico, è ancora un metodo poco utilizzato come metodo per prevenire le gravidanze indesiderate e i conseguenti aborti.

Lo studio ha valutato due coorti di donne che si sono recate in 8 cliniche nord californiane per una interruzione di gravidanza. Il gruppo di studio che ha scelto l'inserimento della spirale come metodo contraccettivo per tre anni immediatamente dopo l'aborto è stato confrontato con l'altro gruppo che ha scelto altri metodi contraccettivi. Lo studio ha effettuato un follow-up di 14 mesi dopo i tre anni di inserimento della spirale rilevando un tasso di aborti ripetuti più basso rispetto al gruppo di controllo ($p < .001$). Per il gruppo di studio che ha scelto la spirale si sono verificati 34,6 aborti per 1000 donne contro il 91,3 del gruppo di controllo.

Goodman S, Hendlish SK, Reeves MF, Foster-Rosales A. Impact of immediate postabortal insertion of intrauterine contraception on repeat abortion. Contraception. 2008 Aug; 78(2):143-8.

Puoi trovare questa news anche sul sito www.sicontraccezione.it

SCONTATI E SENZA RICETTA, MA A RISCHIO: BOOM DI VENDITE PER I FARMACI VIA INTERNET

Il mercato dei farmaci via Internet è in forte crescita: il traffico aumenta del 50% all'anno. Il 70% degli acquisti fatti via web è un falso e l'85% delle farmacie online non chiede la prescrizione. L'Italia sta mettendo a punto, per la UE, un vademecum contro le truffe. Il Consiglio d'Europa sta per pubblicare un testo curato da Domenico Di Giorgio, che coordina le attività anti-contraffazione dei farmaci e guida il gruppo Impact-Italia nato in collaborazione con ISS, NAS e Ministero della Salute.

Fonte: *Il Messaggero* pag. 1 - 13 ottobre 2008

RU486

Un nuovo ostacolo "burocratico" fa slittare l'ok definitivo per il mercato italiano della pillola abortiva RU486 (mifepristone), che il CdA di Aifa avrebbe dovuto dare entro Natale. Il ritardo dell'approvazione si deve alla mancata definizione del prezzo di rimborso del medicinale che dovrebbe essere a carico del Ssn.

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 21^a o 22^a compressa). La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. Non deve esserci intervallo tra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

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

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto: si può iniziare con LYBELLA il giorno della rimozione dell'impianto 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, tromboembo-

lia, 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 morbose o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** - I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. • L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se 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 del 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 o renale - cholesterolo 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, rifabutin, barbiturici, antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barbexolone, primidone, modafinil, alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) e *Hypericum perforatum* (vedi sezione 4.4). - alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetracicline) 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 imidazolo, 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 vettrici (ad es. SHBG, lipoproteine) ed i parametri del metabolismo di carboidrati, della emocoagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di queste modificazioni sono in parte dipendenti dalla natura e dalla dose dell'ormone impiegato. **4.6 Gravidanza e 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 evidenza di tossicità sulla riproduzione (vedi sezione 5.3), i dati clinici su oltre 330 gravidanze emane 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: < 1/100000 **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: lumbalgia, 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 3α e 3β-idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3α-idrossidi mostrano di possedere un'attività antiandrogena simile a quella di CMA. Nelle urine i metaboliti di CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo la scissione enzimatica, il principale metabolita risulta essere il 2α-idrossi-CMA oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti. **Eliminazione** CMA viene eliminato dal plasma con una emivita di circa 34 ore dopo dose singola e di circa 36-39 ore dopo dosi ripetute. CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, vengono escreti sia per via renale che fecale in analoga percentuale. **Etinilestradiolo (EE)** Assorbimento EE viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale; il picco plasmatico medio si raggiunge in circa 1.5 ore. A causa della coniugazione 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 escreti per via renale e fecale in un rapporto urine/feci di 2:3. L'EE solfato escreti 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



◆ **IX CONGRESSO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PSICOSOMATICA GINECOLOGICA ED OSTETRICA**

Presidenti: F. Facchinetti, A. Volpe
MODENA • 20/21 Febbraio

◆ **I° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIFIOG (SOCIETÀ 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
MAGLIANO IN TOSCANA • 16/18 Aprile

◆ **CORSI SIEOG 4/5 MAGGIO: CORSO DI ECOGRAFIA PER OSTETRICHE**

ROMA • 4 Maggio
CORSO DI NEUROSONOLOGIA FETALE
ROMA • 4/5 Maggio

◆ **3° CONGRESSO NAZIONALE DELLA S.I.C. (SOCIETÀ ITALIANA DELLA CONTRACCEZIONE)**

Presidenti: A. Volpe, G.B. Melis, C. Nappi, G. Scarselli

1° CONGRESSO NAZIONALE DELLA S.M.I.C. (SOCIETÀ MEDICA ITALIANA PER LA CONTRACCEZIONE)

Presidenti: E. Arisi, R. Michieli, M. Orlandella
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

◆ **2° WORKSHOP NAZIONALE PER OSTETRICHE: L'OSTETRICA NELLA GESTIONE DELL'AMBULATORIO DELLA GRAVIDANZA A BASSO RISCHIO**

Presidente: E. Colosi
GROSSETO • 26 Giugno

◆ **LE GRAVIDANZE MULTIPLE**

Presidente: E. Colosi
GROSSETO • 25 Settembre

◆ **SCUOLA PERMANENTE DI FORMAZIONE SU: TERAPIE ORMONALI IN GINECOLOGIA ED OSTETRICIA**

Direttori del Corso: V. De Leo, F. Petraglia
SIENA • 4/7 Ottobre

◆ **XIII WEEK-END CLINICO NAZIONALE SidR (SOCIETÀ ITALIANA DELLA RIPRODUZIONE)**

Segreteria Scientifica: A. Cagnacci
CASTROCARO • 6/7 Novembre

◆ **XII CONGRESSO NAZIONALE DELLA S.I.M. (SOCIETÀ 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 clomadinone acetato 2 mg
e etinilestradiolo 0,03 mg
per una scelta consapevole

ALFA WASSERMANN

