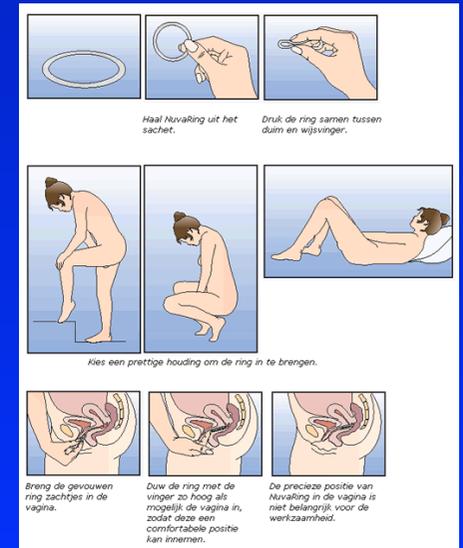
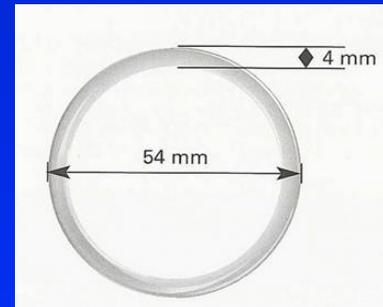


Non oral Ovariostatic Estro-Progestins (OEPs)

Transdermal



Intravaginal



Contracezione E/P - Cerotto

- Somministrazione E/P transdermica
- Cambiare il cerotto una volta a settimana per 3 settimane, poi una settimana di intervallo
- Efficacia: 99%
- Attenzione che non si stacchi (parzialmente o totalmente) !!!

Contraccezione E/P – Anello Vaginale

- Rilascio ormonale in situ
- Rimuovere l'anello dopo 3 settimane, poi una settimana di intervallo
- Efficacia: 1.18 gravidanze /100 donne/anno
- 10-15% riferisce leucorrea, fastidio, vaginite, discomfort durante i rapporti
- 5% riferisce spotting
- Minori effetti negativi sull'umore e sulla secchezza vaginale rispetto alle altre terapie E/P

EP anello vaginale

★ **Composizione:**

Etonogestrel

15 $\mu\text{g}/\text{die}$

+

Etinilestradiolo

120 $\mu\text{g}/\text{die}$



Contracezione

POP (Progesterone Only Pills)

- Indicate nelle pazienti con controindicazioni all'estrogeno
- Meccanismo d'azione:
 - Aumento muco cervicale
 - Soppressione ovulazione
 - Assottigliamento endometriale
- Reazioni avverse:
 - Spotting e alterazioni mestruali fino ad amenorrea
 - Possibile aumento incidenza cisti ovariche

Progestinici – quando usarli

- Eemicrania
- Pazienti >35 anni e fumatrici o obese
- Pazienti affette da anemia o con storia pregressa
- Paziente con coronaropatia o con storia pregressa
- Malattie cerebrovascolari
- Vene varicose
- LES
- Pazienti affette da HIV in terapia con farmaci antiretrovirali con potenziali interazioni farmacologiche
- allattamento

Progestins commercially available in Italy

Progesterone and progesterone derivatives:

1. Progesterone

Crinone 4 gel vag 6 appl 45 mg
Crinone 8 gel vag 6 appl 90 mg
Crinone 8 gel vag 15 appl 90 mg
Esolut cr vag 30 g + 6 appl
Esolut 12 ov vag 200 mg
Progeffik 30 cp 100 mg
Progestogel gel 1% 30 g + appl
Progestal sol 150 ml 0,5%
Prometrium 30 cp 100 mg
Prontogest 3 fl im 100 mg 1 ml

2. Diidroprogesterone

Dufaston 10 cp 10 mg

3. Medrogestone

Colprone 20 cp 5 mg

4. Nomegestrolo acetato

Lutenyl 30 cp 5 mg

17 α -idrossiprogesterone derivatives:

1. Medrossiprogesterone acetato

Depo Provera im 1 ml 50 mg
Depo Provera im 1ml 150 mg
Depo Provera im 3,4 ml 500 mg
Depo Provera im 6,7 ml 1 g
Farlutal os susp 15 fl 1000 mg
Farlutal os susp 30 fl 500 mg
Farlutal 10 cp 20 mg
Farlutal 12 cp 10 mg
Farlutal 30 cp 500 mg
Farlutal Depot 500 im fl 2,5 ml 500 mg
Farlutal Depot 1000 im fl 5 ml 1000 mg
Provera os 10 bust 1000 mg
Provera os 10 bust 500 mg
Provera G 12 cp 5 mg
Provera G 12 cp 10 mg
Provera 250 30 cp 250 mg

2. Megestrol acetato

Megace 30 cp 160 mg
Megestil 30 cp 160 mg
Meprogest 30 cp 160 mg

3. Ciproterone acetato

Androcur 25 cp 50 mg
Androcur Depot fl im 3 ml 300 mg
Androcur 100 30 cp 100 mg

19-nortestosterone derivatives:

1. Noretindrone acetato (Noretisterone acetato)

Primolut Nor 30 cp 10 mg

2. Levonorgestrel

* Levonelle 2 cp 750 mcg
Mirena (IUD)
* Norlevo 2 cp 750 mcg

3. Desogestrel

Cerazette 28 cp 75 mcg
Azalia 28 cp

Approved in Italy
for contraception:
*Emergency
or
Long-term

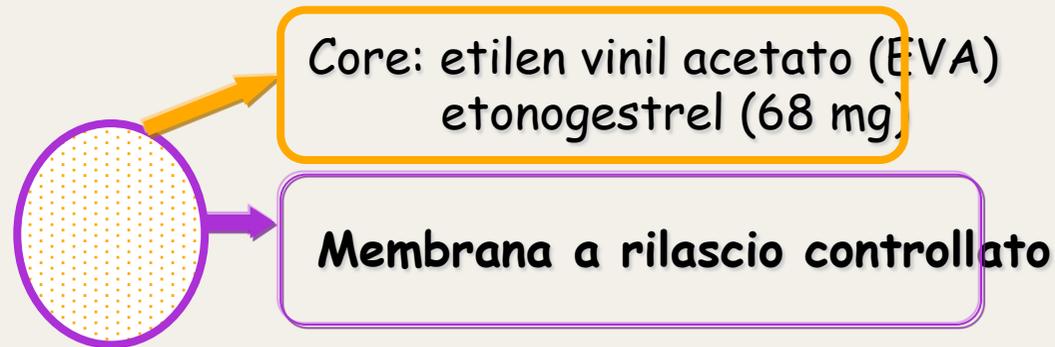
Contracezione - Impianto sottocutaneo

- Rilascio continuativo di progestinico
- Utilizzabile in donne con controindicazioni agli estrogeni
- Effetto avverso più comune, responsabile di scarsa compliance: sanguinamenti irregolari

NEXPLANON

- Contraccettivo ormonale, a lunga durata d'azione, efficace per 3 anni
- Impianto contenente solo progestinico: etonogestrel 68 mg (precaricato in un applicatore monouso)
- NEXPLANON è radiopaco e bioequivalente a Implanon





Rilascio ormonale: 60-70 $\mu\text{g}/\text{die}$ inizialmente, riduzione a 25-30 $\mu\text{g}/\text{die}$ alla fine del 3° anno

Approvato dal FDA nel 2006

Meccanismo d'azione

Come tutti i contraccettivi contenenti progesterone, il suo principale meccanismo d'azione consiste nel:

1. Consentire la maturazione follicolare ma inibire l'ovulazione

(Nei trials clinici non sono state osservate ovulazioni nei primi due anni d'uso e solo raramente nel terzo anno¹)

2. Aumentare la viscosità del muco cervicale, rendendolo impenetrabile agli spermatozoi

3. Possibile, ma non confermata da studi clinici, azione diretta sull'endometrio impedendo l'impianto

Benefici, rischi e possibili effetti collaterali:

1. Elevata efficacia per 3 anni
2. Nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%
3. Rapido ritorno alla fertilità
4. Se correttamente inserito, può essere facilmente rimosso in qualunque momento
5. La dismenorrea probabilmente migliorerà
6. Non deve essere usato per più di 3 anni
7. Nessuna protezione contro MST o HIV
8. Effetti collaterali (soprattutto cambiamento del profilo mestruale)

Interazioni farmacologiche

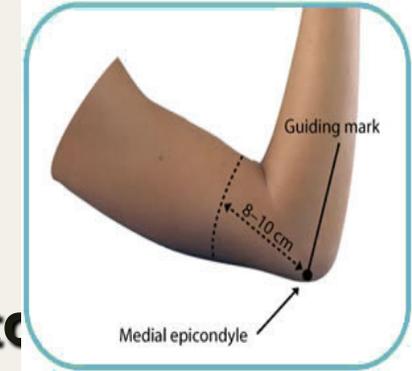
Nella pratica clinica il 5% delle gravidanze segnalate sono dovute a interazioni farmacologiche

- **Interazioni possono verificarsi con prodotti medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, specificamente gli enzimi del citocromo P450, risultandone un aumento della clearance degli ormoni sessuali, quali:**
 - fenitoina
 - fenobarbitale
 - primidone
 - carbamazepina
 - Rifampicina
 - oxicarbazepina
 - Topiramato
 - Felbamato
 - Griseofulvina
 - Erba di San Giovanni
- **Anche gli inibitori delle HIV proteasi (ritonavir, nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (nevirapina), o una combinazione di questi farmaci, possono influenzare il metabolismo epatico**

Dove inserire l'impianto



- **Nel braccio NON dominante**
- **8-10 cm al di sopra del gomito**
- **Verifica del corretto inserimento dopo l'applicazione tramite palpazione**



Localizzazione

- L'impianto va sempre localizzato:
 - ✓ *subito dopo l'inserimento*
 - ✓ *subito prima della rimozione*



- Se l'impianto non è palpabile dopo l'inserimento, la sua presenza nel braccio va confermata con tecniche di imaging (ecografia, radiografia) il prima possibile

Definizione contraccezione d'emergenza

- - **METODICA CONTRACCETTIVA :**
- previene e non termina una gravidanza già in atto

- - **METODICA DI SUPPORTO**
- può essere utilizzata solo DOPO un rapporto non protetto, come altre
- metodiche di prevenzione secondaria.

- - **METODICA D'EMERGENZA**
- necessità di uso tempestivo per la massima efficacia
- esclusivo uso sporadico, non routinario

Emergency Contraception: Indications

- Intercourse within past 72 hours without contraceptive protection (independent of time in the menstrual cycle)
- Contraceptive mishap
 - Barrier method dislodgment/breakage
 - Expulsion of IUD
 - Missed oral contraceptive pills
 - Error in practicing coitus interruptus
- Sexual assault
- Exposure to teratogens (e.g., cytotoxic drugs)

- Solo progestinico : LEVONORGESTREL (**LNG**)
- Singola dose da 1,5 mg
- Inibisce l'ovulazione interferendo con il picco del LH
- Assunzione quanto prima ed entro 72 ore dal rapporto

USA E MAGGIOR PARTE DEI PAESI EUROPEI : FARMACO OTC

- **IN ITALIA : PRESCRIZIONE MEDICA CON RICETTA NON RIPETIBILE**

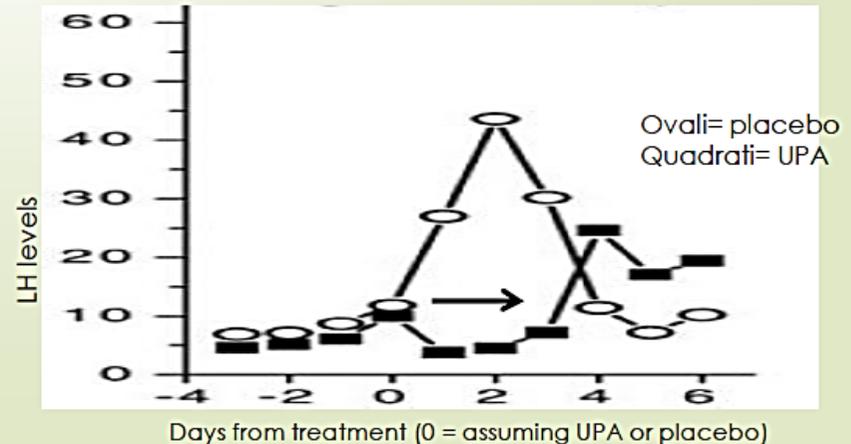
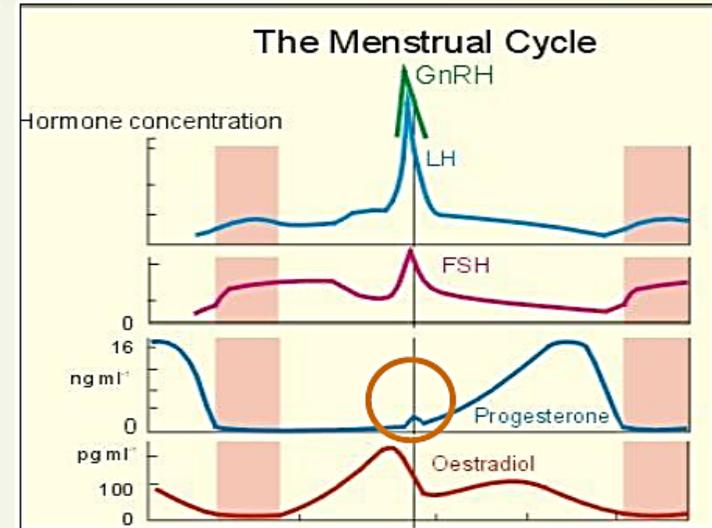
- **MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE DEL PROGESTERONE (SPRM)**
- **ULIPRISTIL ACETATO (UPA)**
- Assunzione quanto prima **ed entro le 120 ore dal rapporto**
una compressa da 30mg di UPA
- APPROVAZIONE EMA – ente europeo – **2009**
- APPROVAZIONE FDA – ente usa – **2010**
- APPROVAZIONE AIFA – ente italia - **2011**

MECCANISMI D'AZIONE E PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

- **LEVONORGESTREL** : inibizione dell'ovulazione SOLO se somministrato prima dell'aumento dell'ormone LH ,
- **ULIPRISTIL ACETATO** : derivato del 19-nor-progesterone , agisce sia come antagonista che come agonista parziale per il recettore del progesterone, con una affinita' elevata (6 volte il ligando naturale) , buona affinita' per il recettore glucocorticoide (1,5 volte il ligando naturale) e scarsa affinita' per quello androgenico (0,2 volte)

Ulipristal acetato e CE

- Il progesterone è il segnale definitivo che porta alla salita gonadotropinica per scatenare l'ovulazione.
- UPA si lega al recettore progestinico prevenendo il legame con il progesterone endogeno.
- UPA sposta il picco di LH



RACCOMANDAZIONI SULL'USO DELLA C.d.E.

- **La contraccezione d'emergenza, DEVE essere considerata esclusivamente una misura occasionale e in NESSUN CASO deve sostituire un regolare metodo contraccettivo.**
- Nel caso di LNG si raccomanda l'assunzione preferibilmente entro 12 / 24 ore dopo il rapporto a rischio e non oltre le 72 ore
- Nel caso di UPA si raccomanda l'assunzione al più presto e non oltre le 120 ore (5 gg) dal rapporto a rischio. Si può assumere in qualsiasi momento del ciclo mestruale, ma prima dell'assunzione va esclusa la gravidanza per mezzo di apposito test.

EFFICACIA TERAPEUTICA DELLA C.d.E. ENTRO LE PRIME 72 ORE

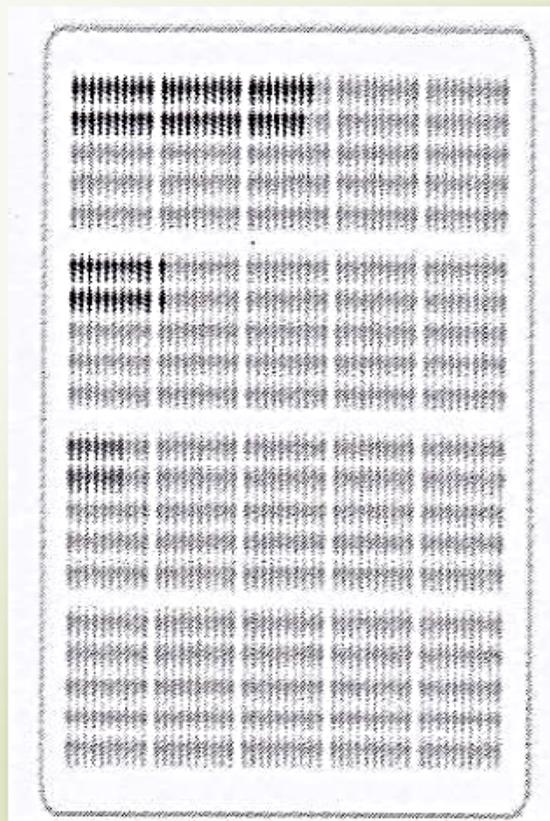
0-72 ore : frequenza di gravidanza (per mille donne) (GLASLER 2010)

CIFRE STIMATE SENZA
INTERVENTO
55 SU MILLE

CON LNG
22 SU MILLE

CON UPA
14 SU MILLE

ADATTATE DA GLASLER
ET ALT.AUT.2010



IL RISCHIO DI GRAVIDANZA E' CIRCA LA META' CON UPA, RISPETTO A LNG, NELLE 0-72 ORE

CONTROINDICAZIONI AVVERTENZE INTERAZIONI E EFFETTI COLLATERALI

- **Controindicazioni e /o avvertenze** : gravidanze ed allergie ad uno dei componenti
- **Effetti collaterali più frequenti** : cefalea , nausea , e capogiri
- **Interazioni** : l'efficacia terapeutica dei contraccettivi d'emergenza è ridotta con la somministrazione concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 (rifampicina , fenitoina , fenobarbitale, carbamazepina , ritonavir , erba di san giovanni)
- E' stato dimostrato che i farmaci inibitori del CYP3A4 (chetoconazolo , itraconazolo telitromicina, claritromicina, nefazodone,) possono potenziare l'azione del UPA anche se non si hanno dati sulla rilevanza clinica .

CONTROINDICAZIONI AVVERTENZE INTERAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

- La somministrazione concomitante di farmaci che aumentano il PH gastrico (inibitori di pompa protonica , antiacidi e d antagonisti del recettore H2 della istamina), può ridurre le concentrazioni plasmatiche di UPA e quindi ridurre l'efficacia .

Dati in vitro indicano che UPA può essere un inibitore della glicoproteina P

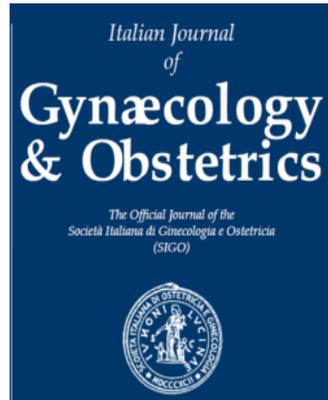
- la somministrazione concomitante di UPA e substrati di P-gp (dabigatran etexilato , digossina) è quindi sconsigliata
- Poichè UPA si lega con grande affinità al recettore progestinico, può interferire con l'azione di altri progestinici, quindi l'uso concomitante di UPA con un metodo C.d.E. a base di LNG, e di contraccettivi orali combinati, è sconsigliato

La contraccezione intrauterina

Linee Guida Italiane

gli IUC sono **i metodi contraccettivi reversibili più utilizzati al mondo**

La profilassi antibiotica e lo screening batteriologico non sono raccomandati prima dell'inserimento; sono raccomandati solo in situazioni ad alto rischio.



La contraccezione intrauterina può essere considerata come **prima scelta nella maggior parte delle donne tra cui adolescenti e le nullipare.**

Il rischio assoluto di **gravidanza ectopica è significativamente ridotto con l'uso della contraccezione intrauterina** rispetto alle donne che non fanno uso di alcun metodo contraccettivo

IUD - Benefici

- Altamente efficace (rischio gravidanza 0.6%)
- “ Forgettable contraception”
- Sicuro per la maggior parte delle donne, anche adolescenti e nullipare
- Long acting
- Rapidamente reversibile
- Non contiene estrogeni
- Costi ridotti nel lungo termine



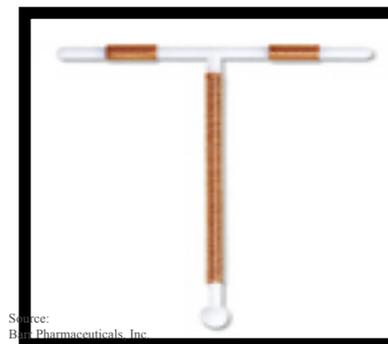
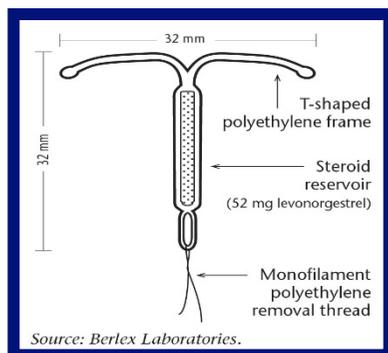
32 mm X 32 mm
Mirena® IUS
Diametro
Inseritore 4,4 mm



32 mm X 32 mm
35 mm X 29 mm
Copper IUD



28 mm X 30 mm
Diametro inseritore:
3,8 mm



PMC full text: [Int J Womens Health. 2016; 8: 589–598.](#)
 Published online 2016 Oct 13. doi: [10.2147/IJWH.S99705](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

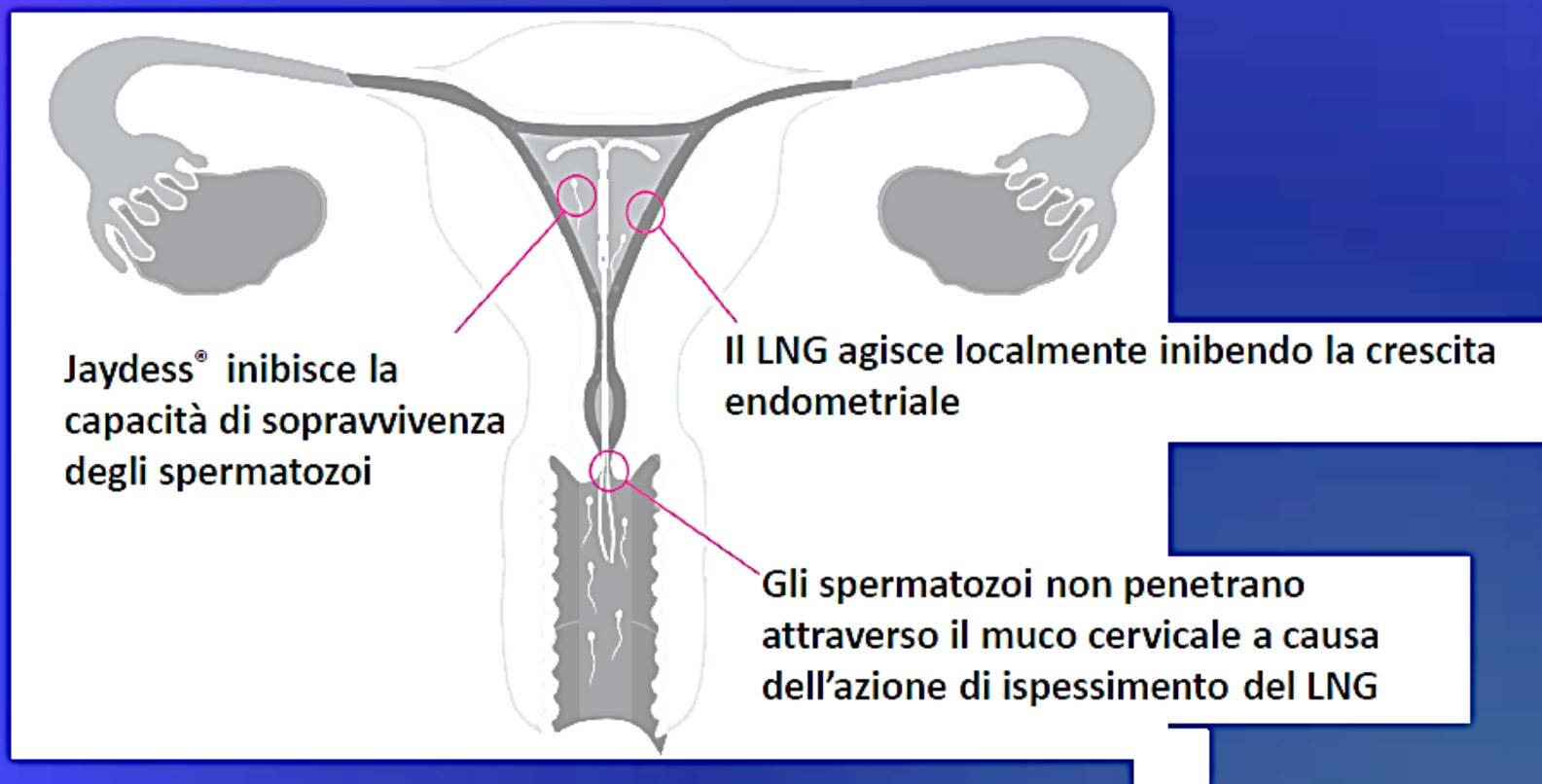
Table 4

Differences between LNG IUS and copper IUDs

	Levonorgestrel IUS	Copper IUD
Mechanism of action	Cervical mucus thickening (major) Decreased tubal motility and endometrial receptivity (minor)	Spermatotoxic reaction (major) Accelerated apoptosis of released oocyte (minor) Decreased endometrial receptivity (minor)
Effect on menstrual flow	May be reduced or absent Spotting may occur in lieu of menses	Typically increased by 0.5–1 day per cycle, up to 2 days per cycle is normal
Effect on dysmenorrhea	Typically decreased	May increase
Moliminal symptoms	May reduce symptoms via reduced blood flow Women may experience transient breast tenderness in first few months	Unchanged as it is hormone-free
Can be used for emergency contraception	No	Yes
Cost	Typically more expensive but may be covered under drug plan	Lowest daily cost of any contraceptive but may not be covered under drug plans
Failure rate	0.2–0.3 per 100 woman-years	0.8 per 100 woman-years

Abbreviations: LNG IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system; IUD, intrauterine device; IUS, intrauterine system.

- **LNG viene rilasciato gradualmente direttamente nella cavità uterina, con un'esposizione sistemica bassa**



IUD- Rischi

?

- Spotting e/o perdite abbondanti nei primi mesi di utilizzo
- Maggior rischio gravidanza extrauterina
- Potenziale PID (malattia infiammatoria pelvica)

PMC full text: [Int J Womens Health. 2016; 8: 589–598.](#)
Published online 2016 Oct 13. doi: [10.2147/IJWH.S99705](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 5

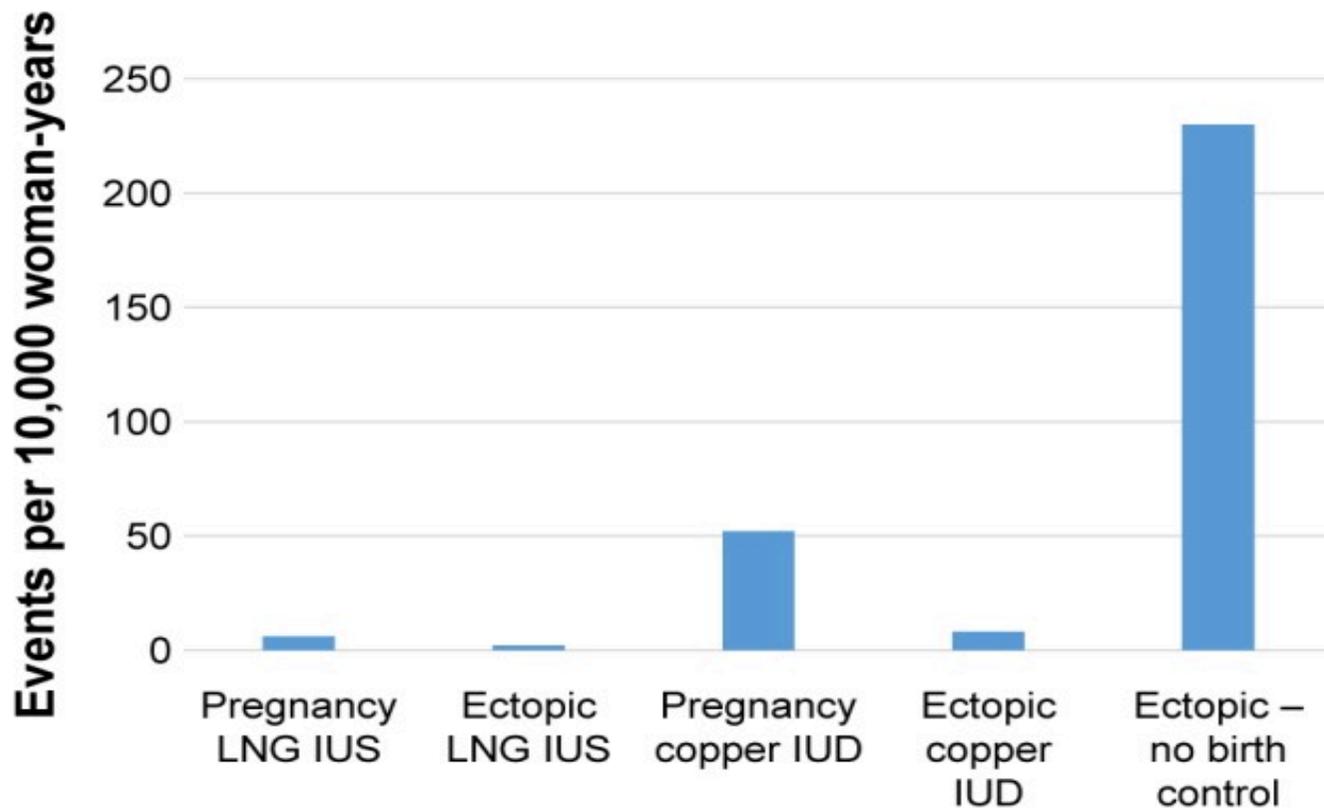
Key risks and risk estimates required for informed counseling regarding LNG IUS

Pregnancy	0.2 per 1,000 (LNG IUS 20, 1 year), 0.15 per 1,000 (LNG20, 1 year), 0.33 per 1,000 (LNG IUS 8, 3 years) Ectopic pregnancy is reduced, but risk of ectopic pregnancy is 27% if pregnant with IUS in situ
Infection	Risk of PID is 0.54%, usually within first 3 months and related to preexisting infection
Perforation	Risk of perforation is one in 714 More common in postpartum period and breastfeeding period
Expulsion	3%–5%, usually within first 3 months following placement
Unscheduled bleeding	Irregular bleeding and spotting is common but may persist with some women. One-year amenorrhea occurs in approximately 24% of LNG IUS 20 users, 19% of LNG20 users, and 12% of LNG IUS 8 users
Pain	2–3, on a 10-point visual analog scale, at the time of insertion

Note: Data from studies [8,18,20,23,33,37,39](#)

Abbreviations: LNG IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system; LNG, levonorgestrel; IUS, intrauterine system; PID, pelvic inflammatory disease.

Figure 1



Relative frequencies of intrauterine pregnancy and ectopic pregnancy in IUC users and in the general population.[33,55](#)

Abbreviations: IUC, intrauterine contraception; LNG IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system; IUD, intrauterine device.

Medical Contraindications for Intrauterine Contraceptive Use

- Pregnancy
- Immediately after puerperal sepsis or a septic abortion
- Undiagnosed abnormal vaginal bleeding
- Malignancy of the genital tract
- Known anomalies or fibroids that significantly distort the uterine cavity in a way that is incompatible with IUD insertion
- Current pelvic inflammatory disease
- Current purulent cervicitis, chlamydial infection, or gonorrhea
- Allergy to any component of an IUD or Wilson's disease (for copper-containing IUDs)
- Known pelvic tuberculosis

PMC full text: [Int J Womens Health. 2016; 8: 589–598.](#)
Published online 2016 Oct 13. doi: [10.2147/IJWH.S99705](#)
[Copyright/License](#) ► [Request permission to reuse](#)

Table 2

Contraindications to use of an LNG IUS, based on the WHO Medical Eligibility Criteria

Category 4 – do not use	Category 3 – risk outweighs benefit
Pregnancy	Insertion 48 hours to less than 4 weeks postpartum
Puerperal sepsis	Acute venous thromboembolism
Immediately post-septic abortion	Current/history of ischemic heart disease (continuation of an LNG IUS)
Unexplained vaginal bleeding that has not been adequately investigated	SLE with unknown or positive antiphospholipid antibodies
GTN and increasing β -hCG levels	Migraines with aura (continuation)
Cervical cancer awaiting treatment (insertion)	GTN and stable or decreasing β -hCG levels
Current breast cancer	Past breast cancer (more than 5 years and no evidence of disease)
Endometrial cancer (insertion)	Increased risk of STI (two out of three) (insertion)
Ovarian cancer (insertion)	Advanced HIV/AIDS (insertion)
Uterine leiomyoma with distortion of cavity	Pelvic tuberculosis (continuation)
Distortion of the uterine cavity that is incompatible with IUD insertion	Severe cirrhosis
Current PID or mucopurulent cervical discharge (insertion)	Malignant hepatoma
Pelvic tuberculosis (insertion)	Hepatocellular adenoma

Notes: In some circumstances, a disease state may preclude the insertion of an IUS, but if a disease occurs with and IUS in place, it can be left alone. In such cases, the condition is labelled “(insertion)”. In a few conditions, the new onset of disease in an IUS user precludes continued use. These are labelled “(continuation)”.



RICORDIAMO!

- **PRIMA DI INSERIRE LO IUD E' NECESSARIO FARE UNA VISITA GINECOLOGICA ED UN PAP TEST.**
- **VA INSERITA PREFERIBILMENTE DURANTE LE MESTRUAZIONI**
- **(3°/4° GIORNO).** (IL COLLO DELL'UTERO E' UN PO' DILATATO E CON MOLTA PROBABILITA' LA PAZIENTE NON E' INCINTA.)
- **NELL'INSERIMENTO BISOGNA RISPETTARE TUTTI I CANONI DI STERILITA' E SICUREZZA DELLA CHIRURGI AMBULATORIALE.**
- **DOPO IL PARTO SI PUO' INSERIRE DOPO CIRCA 40gg**
(6 SETT. SE SI SCEGLIE QUELLA MEDICATA).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE DOPO IL TC.**
(I TEMPI DI ATTESA PER INSERIRLA SONO ESTREMAMENTE VARIABILI)
- **DOPO UN ABORTO E' OPPORTUNO ATTENDERE IL PRIMO CICLO MESTRUALE.**
- **NON OCCORRE ANESTESIA NE ALTRA PREMEDICAZIONE.**
- **E' OPPORTUNO UN CONTROLLO GINECOLOGICO DOPO IL PRIMO CICLO MESTRUALE** (IL PRIMO MESE E' IL PIU' A RISCHIO PER ESPULSIONE).
- **NON E' OBBLIGATORIA LA PROFILASSI ANTIBIOTICA.**
(TRANNE NEL CASO DI PROFILASSI PER ENDOCARDITE).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE NELLE NULLIPARE.**
- **DOPO LA RIMOZIONE PUO' ESSERE INSERITA NELLA STESSA SEDUTA UNA NUOVA SPIRALE.**
- **E' SCONSIGLIATO L'AUTOCONTROLLO DEI FILI DA PARTE DELLA DONNA PERCHE' QUESTO GENERA DI FREQUENTE FALSI ALLARMISMI.**

Scelta del contraccettivo

Adolescente	Contraccettivi ormonali combinati, iniezione solo progestinica, spirale, impianto sottocutaneo
Menorragia e dismenorrea	Qualsiasi tipo
Emicrania senza aura, età <35 anni	Contraccettivi ormonali combinati, pillola solo progestinica, iniezioni, impianto sottocutaneo
Emicrania di qualsiasi tipo, età >35 anni	Iniezioni, pillola solo progestinica, spirale, impianti
Emicrania con aura o complicanze vascolari note, qualsiasi età	Iniezioni, pillola solo progestinica, spirale, impianti
Donne di età più avanzata od obese	Pillola solo progestinica, iniezioni di solo progestinico, impianti, spirale
Post-partum (allattamento)	Pillola solo progestinica, spirale medicata, impianti, iniezioni, contraccettivi ormonali combinati
Post-partum (non allattamento)	Iniezioni, pillola solo progestinica, spirale, impianti. Contraccettivi ormonali combinati (21 giorni post partum se non rischi tromboembolici, 42 giorni post partum se rischi tromboembolici)
Disturbo disforico premestruale	Contraccettivi ormonali combinati
Rischio di TVP	Pillola solo progestinica, iniezioni di solo progestinico, impianti, spirale
Donna fumatrice <35 anni	Contraccettivi ormonali combinati, iniezioni, spirale, impianti
Donna fumatrice >35 anni	Iniezioni, pillola solo progestinica, spirale, impianti