

# REPRONEWS

Organo ufficiale della Società Italiana della Riproduzione®

Anno 15 • N. 2 • Novembre 2013



Società Italiana della Riproduzione®

## ***XXI Week End Clinico SidR 2014***

**16-17** Maggio • Trani (BA)

*Presidenti: E. Cicinelli, A. Volpe*

## ***4° Summit Nazionale in Medicina della Riproduzione***

**19-20** Giugno • Milano

*Presidenti: L. Fedele, F. Petraglia*

## CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.d.R.

**Presidente: Vincenzo De Leo**

*deleo@unisi.it*

**Vicepresidente: Roberto Palermo**

*roberto.palermo@tin.it*

**Consiglieri: Lamberto Coppola**

*prof.coppola@centrotecnomed.it*

**Antonio Lanzone**

*alanzone@rm.unicatt.it*

**Giuseppe Ricci**

*ricci@burlo.trieste.it*

**Segretario Tesoriere: Antonio La Marca**

*antlamarca@libero.it*

**Revisori dei conti: Antonio Cianci**

*acianci@unict.it*

**Francesco De Seta**

*f.deseta@fmc.unis.it*

**Past Presidents: Annibale Volpe**

*annibale.volpe@unimore.it*

**Felice Petraglia**

*petraglia@unisi.it*

**Direzione esecutiva: CG MKT**

Via Igino Lega 12 - 00189 Roma

Tel. 0639372581 - Fax 0645438292

*sidr@cgmk.it*

## REPRONEWS

**Editor in Chief: Piergiorgio Crosignani**

**Managing Editor: Felice Petraglia**

**Direttore Responsabile: Guido Rita**

**Comitato di redazione:**

Carlo Alviggi - Paola Anserini

Rosanna Apa - Angelo Cagnacci

Lamberto Coppola - Vincenzo De Leo

Francesco De Seta - Anna Pia Ferraretti

Luca Gianaroli - Secondo Guaschino

Antonio La Marca - Carlo La Vecchia

Antonio Ledda - Claudio Manna

Ivo Noci - Alberto Revelli - Giuseppe Ricci

Laura Rienzi - Edgardo Somigliana

Filippo Ubaldi - Annibale Volpe

## NUMERO 2 ANNO XV

Stampa BC Graph • Pomezia

Iscr. Trib. Milano N. 655 del 13/10/99

Finito di stampare

Novembre 2013

*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.*

La SidR è una libera Associazione interdisciplinare, apolitica, senza fini di lucro fondata nel 1999 a seguito di sollecitazioni e consensi provenienti da più parti, su iniziativa di un folto gruppo di medici e ricercatori.

La S.I.d.R. ha lo scopo di favorire lo sviluppo della clinica, della ricerca e dell'informazione, nonché di promuovere l'aggiornamento e l'educazione permanente in tema di medicina e biologia della riproduzione.

L'Associazione si rivolge al contesto scientifico Italiano della riproduzione in tutte le sue diverse connotazioni sia applicative che di base, anche attraverso le più ampie aperture verso le Società scientifiche affini, le Associazioni degli utenti ed il mondo della ricerca e della produzione farmaceutica. I suoi associati sono infatti per lo più medici, biologi e ricercatori che operano nei settori della medicina e della biologia della riproduzione compreso quello delle tecnologie e delle biotecnologie riproduttive applicate agli animali domestici e di laboratorio.

Organo ufficiale della Associazione è il periodico REPRONEWS.

## SOMMARIO

**5** *Salute della riproduzione*

**13** *Il dienogest: una terapia per l'endometriosi*

*L'angolo dell'andrologo*

**30** *Anrologia, biologia e microchirurgia ... un triplice impegno per il maschio infertile*



**CG MKT** *eventi*

# 2014

## Prossimi Appuntamenti

date in via di definizione

### Febbraio

**24-26** *"Corso di ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza"*  
**I° Modulo**  
**Presidente:** V. Bruni  
FIRENZE

### Marzo

**7-8** **V Corso:** *Diagnosi e Terapia della Infertilità Involontaria di Coppia*  
**Presidente:** G.B. La Sala  
REGGIO EMILIA

**13-14** *Giornate di perfezionamento clinico in ginecologia ed ostetricia*  
**Presidente:** L. Fedele  
MILANO

**24-26** *"Corso di ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza"*  
**II° Modulo**  
**Presidente:** V. Bruni  
FIRENZE

### Maggio

**16-17** *XXI Week End Clinico SIDR*  
**Presidente:** E. Cicinelli, A. Volpe  
TRANI (Bari)

**30-31** *Congresso Nazionale SIFIOG*  
**Presidente:** F. Facchinetti, H. Valensise  
ROMA

### Giugno

**5-7** *IX Corso Nazionale di formazione permanente su "terapie ormonali in ginecologia"*  
**Presidente:** A. Cianci  
CATANIA

**12-14** *Congresso Nazionale della Società Italiana della Contracezione*  
**Presidente:** C. Nappi  
NAPOLI

**19-20** *Summit Nazionale in medicina della riproduzione*  
**Presidente:** L. Fedele, F. Petraglia  
MILANO

### Giugno

**30-1/2** *Scuola permanente di perfezionamento in ginecologia ed ostetricia "La terapia ormonale della donna"*  
**Luglio**  
**Presidente:** S. Venturoli, A. Volpe  
SAN SERVOLLO

### Settembre

**18-19** *Giornate di ginecologia ed ostetricia (fertilità, contraccezione, endometriosi e menopausa)*  
**Presidente:** D. Costantino, R. Marci  
FERRARA

### Ottobre

**2-4** *Congresso Nazionale Congiunto ESIDOG-SIGIA*  
**Presidente:** V. Bruni, G. Tridenti, S. Guaschino  
FIRENZE

**6-8** *Scuola permanente di formazione su: terapie ormonali in ginecologia ed ostetricia*  
**Presidente:** V. De Leo, F. Petraglia  
PONTIGNANO

**24** *VII Corso SIFIOG*  
**Presidente:** G.C. Di Renzo  
PERUGIA

### Novembre

**13-14** *Congresso Nazionale Congiunto SIM-SIPO*  
ROMA

### Dicembre

**2-3** *Ultrasuoni: casi clinici in ginecologia*  
**Presidente:** F. Petraglia, F.M. Severi  
SIENA

- *VIII Corso SIFIOG*  
**Presidente:** F. Facchinetti  
MODENA

### Da definire

- *European Fertility Meeting*  
**Presidente:** E. Greco  
ROMA

- *"I Venerdì SIGO"*

# Salute della riproduzione

**Vincenzo De Leo**

*Presidente della Società Italiana della Riproduzione*

*Prof. Associato e Direttore del Centro per la diagnosi e cura della sterilità di coppia*

*Dell' AOS presso il Policlinico dell' Università di Siena*

La salute riproduttiva è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente un'assenza di malattia o di infermità in ogni modo collegati all'apparato riproduttivo ed in particolare al suo corretto funzionamento. Parte da questa affermazione, l'obiettivo principale che la Società Italiana della Riproduzione (SIdR) si è posta nell'ambito delle sue attività scientifiche congressuali e divulgative mediante la rivista Repronews. La SIdR è la società scientifica con il maggior numero di iscritti in Italia che opera nel settore della fertilità e della procreazione medicalmente assistita.

La salute riproduttiva implica quindi il fatto che le persone abbiano una vita sessuale soddisfacente e sicura, che abbiano la possibilità di procreare e la libertà di decidere se, quando e quanto farlo. Le strategie terapeutiche per l'età riproduttiva sono costituite da un insieme di metodi, tecniche e servizi che contribuiscono alla salute e al benessere riproduttivo tramite la prevenzione e il trattamento dei problemi ad essa attinenti.

I servizi sanitari per l'età riproduttiva devono includere attività consultoriali per la pianificazione familiare, la prevenzione e il trattamento appropriato della sterilità, il trattamento delle infezioni dell'apparato riproduttivo e delle malattie sessualmente trasmesse. Negli ultimi decenni si è assistito a dei fenomeni abbastanza rilevanti che condizionano la salute riproduttiva di uomini e donne. Da un lato c'è un aumento delle malattie sessualmente trasmesse e dall'altro un aumento del numero di coppie che ogni anno ricorrono a cure specifiche presso i centri di procreazione medicalmente assistita. Tra i due fenomeni esiste una correlazione diretta anche se parziale,

in quanto, spesso le malattie sessualmente trasmesse provocano anche infertilità. Sicuramente il fenomeno dell'aumento di coppie sterili richiede una riflessione di natura sociologica e demografica in quanto per la maggior parte dei casi chiama in causa la sempre maggior età con cui le donne decidono di avere una gravidanza.

Ed è proprio al fattore età che vengono implicate le difficoltà più rilevanti ad ottenere una gravidanza.

Infatti nonostante l'attesa di vita si sia allungata in maniera significativa negli ultimi 50-60 anni, è rimasta invariata la vita fertile femminile che subisce un netto declino già a partire dai 35-37 anni.

L'invecchiamento ovarico è la principale causa di sterilità e consiste in una significativa riduzione del patrimonio follicolare, ossia il numero di ovociti contenuti all'interno dell'ovaio.

Una donna che cerca figli dopo i 40 anni ha il 50% delle probabilità di riuscire ad ottenerlo. Il posticipare l'età per la ricerca della prima gravidanza, ma anche patologie endocrino-ovulatorie, patologie ovariche e fattori di sterilità tubarico per la donna insieme a patologie andrologiche nell'uomo, fanno sì che dopo più di un anno di ricerca della gravidanza molte coppie non riescano di fatto a concepire.

In questi casi spesso si può parlare di infertilità di coppia, una patologia che colpisce il 15-20% delle coppie che cercano figli.

In questo ambito le nuove tecnologie aiutano molto le coppie di questo tipo, infatti spesso nell'ambito di centri di procreazione medicalmente assistita ci sono numerose tecniche che possono essere praticate.

L'inseminazione intrauterina (IU) è una tecnica di procreazione medicalmente assistita di I

livello e consiste nel trattare in laboratorio il liquido seminale per selezionare gli spermatozoi migliori e più rapidi ed iniettarli con un catetere sottile all'interno dell'utero nel periodo dell'ovulazione, sia essa ottenuta spontaneamente oppure dopo stimolazione. Si ricorre all'inseminazione in caso di ostacoli nel canale cervicale, infertilità inspiegata, o cause andrologiche lievi.

La Fecondazione In Vitro ed Embryo Transfer (FIVET), tecnica di II livello, nasce come terapia del fattore tubarico di sterilità, e rappresenta l'unica possibilità terapeutica per le donne con occlusione tubarica, ma comprende anche i casi di infertilità inspiegata non risolti con i trattamenti terapeutici di I livello e di endometriosi.

Attraverso farmaci induttori dell'ovulazione viene stimolata nelle ovaie la crescita di più follicoli al fine di ottenere più ovociti. La richiesta di un numero più elevato di ovociti è legata alla necessità di ottenere un numero adeguato di embrioni da trasferire (massimo 3 secondo quanto prescritto dalla legge 40/2004) per aumentare al massimo le possibilità di successo: infatti aumentando il numero di embrioni trasferiti aumentano le percentuali di gravidanza e, entro certi limiti, senza aumentare eccessivamente il rischio di gravidanze multiple.

Si procede quindi a più valutazioni ecografiche per monitorizzare lo sviluppo dei follicoli ovarici ed a dosaggi seriati dei livelli estrogenici plasmatici.

Normalmente la produzione di estrogeni (ormone steroideo prodotto dal follicolo ovarico) aumenta via via che si sviluppano i follicoli, perciò i valori ematici di estradiolo vengono utilizzati come parametro di valutazione del buon andamento del ciclo. Il prelievo degli ovociti viene effettuato con l'aspirazione sotto guida ecografica per via transvaginale. L'intervento può essere effettuato in anestesia locale e consiste nell'introduzione di un apposito ago all'interno delle ovaie e nell'aspirazione di ogni follicolo al suo interno. Insieme al liquido follicolare vengono aspirati anche l'ovocita con le cellule ad esso annesse. Una volta recuperati gli ovociti vengono esaminati al microscopio e ciascuno di essi viene classificato

secondo il grado di maturità. La maturità di ciascun ovocita determina il momento in cui sarà effettuata l'inseminazione.

Il liquido seminale del partner viene trattato per selezionare gli spermatozoi mobili e separarli dal grosso del volume seminale che contiene anche delle impurità.

Gli spermatozoi così ottenuti vengono aggiunti al terreno di coltura contenente l'ovocita e le piastre di coltura vengono conservate in uno speciale incubatore a temperatura e umidità controllate, 24 ore dopo viene valutata la fertilizzazione degli ovociti e dalle 48 ore in poi, se si sono ottenuti embrioni, è possibile effettuare il trasferimento in utero. Il trasferimento degli embrioni può essere effettuato da 48-72 ore dopo l'aspirazione follicolare fino a 5 giorni dopo se si decide di trasferire le blastocisti. Il transfer consiste nell'introduzione di un sottile catetere, contenente gli embrioni sospesi in una goccia di terreno di coltura, all'interno della cavità uterina attraversando il collo dell'utero. La procedura è semplice, atraumatica ed estremamente rapida.

Le donne che per qualche motivo decidono di posticipare nel tempo la ricerca di una gravidanza, dopo aver realizzato le proprie aspettative nel campo del lavoro dovrebbero sapere il rischio che corrono di non riuscire ad ottenerlo. Esistono attualmente metodi non invasivi, tramite un semplice prelievo ematico, in grado di monitorare in maniera abbastanza precisa la propria riserva ovarica. I markers in questione sono rappresentati dal dosaggio dell'FSH, E2 ed ormone antimullariano (da eseguire in terza giornata del ciclo mestruale) e dalla conta dei follicoli antrali (AFC) da valutare mediante ecografia in fase follicolare precoce. In questo modo una donna può conoscere la sua riserva ovarica e decidere di conseguenza come comportarsi in piena consapevolezza.

Negli ultimi tempi le donne hanno iniziato a porsi il problema di come preservare la propria fertilità nel tempo ed hanno scoperto che è possibile attraverso il congelamento degli ovociti. È importante sottolineare che la crioconservazione ha senso se effettuata prima dei 35 anni, quando gli ovociti sono di buona qualità e una volta scongelati hanno più pro-

babilità di essere fecondati e trasformarsi in embrioni.

A prescindere dal congelamento degli ovociti, esistono modi più fisiologici in grado di preservare la fertilità ed assicurare un'ovulazione adeguata. Il comportamento alimentare ed un adeguato apporto nutrizionale sono infatti i fattori che incidono maggiormente sulla qualità del ciclo ovarico. Disturbi dell'alimentazione sono presenti nel 7,6% delle donne sub fertili, nel 10% si manifestano problemi più lievi, ma quando si riscontra amenorrea o anovularietà i disturbi alimentari sono presenti nel 58% dei casi.

E' noto che sia le donne obese che quelle sottopeso presentano una capacità di concepire ridotta. Ma il peso non è l'unica variabile da considerare. La probabilità che un disturbo alimentare si traduca in un problema riproduttivo aumentano quanto più sono presenti altri fattori di rischio: età, rapidità della perdita di peso, dieta povera di proteine e precedenti di irregolarità mestruali.

In molti di questi casi la ripresa del peso corporeo non coincide con il ripristino del ciclo mestruale e dell'ovulazione. Succede che nell'ipotalamo si sia spostato il set point riproduttivo e pertanto in queste donne affette da amenorrea da basso peso il recupero del peso corporeo debba superare di almeno il 5% di quello di partenza. Solo in questo modo si può avere la possibilità di avere un ciclo ovarico e quindi di riprodursi.

In tutti questi casi si associa anche una condizione di stress psicofisico.

Lo stress rappresenta uno dei principali problemi che determina ripercussioni sull'apparato riproduttivo, sia nell'uomo che nella donna. Mentre nell'uomo possiamo avere deficit di erezione legati a questo disagio, nella donna proprio le irregolarità mestruali, ma anche il manifestarsi della sindrome pre-mestruale, alterazioni ormonali e calo del desiderio rappresentano gli aspetti fondamentali di una condizione di mancanza di benessere psicofisico. Lo stress influisce quindi negativamente sulla possibilità di concepire spontaneamente e anche tramite la fecondazione assistita, e aumenta inoltre il rischio di complicanze durante la gravidanza e di aborto spontaneo.

I trattamenti clinici tradizionali trovano un va-

lido coadiuvante in metodiche quali lo yoga, l'agopuntura, la respirazione controllata, lo sport, la meditazione e il rilassamento muscolare; tutte queste tecniche servono per lo più a diminuire il livello di stress percepito.

Tra questi il training autogeno è sicuramente il più conosciuto e utilizzato alle donne e prevede, secondo lo stesso neurologo che l'ha ideato agli inizi degli anni 20, una serie di esercizi "fisiologici razionali" finalizzati al riposo del corpo e della psiche; è il paziente stesso ad essere autore del proprio benessere raggiungendo uno stato parzialmente ipnotico.

I risultati, ottenibili sul piano psicosomatico, possono essere sfruttati per ridurre elevati livelli di ansia, l'intensità delle sensazioni dolorifiche e per trattare i disturbi del sonno, al fine di ristabilire un benessere psicofisico utile per la donna per porsi in modo positivo nella prospettiva di un concepimento e di una gravidanza.

Riguardo alla trasmissione delle malattie sessualmente trasmesse è importante ribadire l'aumento dell'incidenza mondiale delle malattie trasmesse tramite questa via. In determinate zone del mondo, in particolare in quelle dove i disagi economici e sociali sono più evidenti, le donne sono particolarmente vulnerabili alla trasmissione di queste patologie; la sintomatologia può spesso rimanere nascosta rendendo la diagnosi ancor più difficile e questo rende spesso le conseguenze ancora più gravi, con un più alto rischio di gravidanze extrauterine ma anche sterilità.

Occorre per questo informare le giovani donne del rischio che corrono non usando il profilattico e di considerare la vaccinazione contro il virus dell'HPV come ottimo rimedio nella prevenzione del K della cervice e della stessa fertilità.

Una delle patologie più insidiose per la donna dal punto di vista sintomatologico e riproduttivo è la malattia endometriosa. L'endometriosi è una patologia che affligge il 6-10% della popolazione in età fertile e rappresenta una condizione in continuo aumento, in parte anche per il fatto che le donne cerchino una gravidanza in età sempre più avanzata; può manifestarsi nei modi più svariati, ma il sintomo tipico è rappresentato dalla dismenorrea.

La condizione infiammatoria cronica legata alla patologia, ma anche le stesse recidive nella pelvi, spesso portano le donne ad una condizione di infertilità.

Un argomento sempre attuale è quello dei metodi contraccettivi.

La contraccezione, in particolare quella ormonale, alla luce delle ultime pillole sempre più sicure e prive di effetti collaterali, assume un ruolo importante per evitare gravidanze indesiderate e allo stesso tempo ha anche un ruolo di prevenzione nei confronti di patologie ovariche e dell'endometriosi.

L'introduzione del primo contraccettivo orale combinato (COC) nel 1960 ha inaugurato l'era della contraccezione ormonale. Fin dalla sua introduzione, l'uso della pillola si è poi diffuso in maniera esponenziale superando l'utilizzo di altri metodi contraccettivi reversibili, fornendo a milioni di donne una protezione comoda, sicura ed efficace dalla gravidanza.

Attualmente, secondo recenti stime, la pillola viene utilizzata in Italia dal 18% delle donne in età riproduttiva, e rappresenta il più comune metodo contraccettivo nei paesi industrializzati e il terzo metodo più utilizzato nei paesi in via di sviluppo<sup>1</sup>.

I primi contraccettivi orali combinati, che contenevano concentrazioni di estrogeni e progestinici superiori a quelli dei regimi correnti, determinavano effetti collaterali intollerabili, come sanguinamenti irregolari, nausea, mal di testa, aumento di peso, episodi di tromboembolismo venoso (VTE). Per ridurre questi importanti effetti collaterali nel corso degli anni successivi i contraccettivi orali hanno subito modificazioni importanti riguardo alla dose e al tipo di ormone utilizzato, i regimi posologici e le vie di somministrazione.

Per quanto riguarda il tipo di estrogeni, l'etinilestradiolo (EE) è stato ed è tuttora quello più utilizzato nei COC.

La dose è stata molto modificata nel corso degli anni: mentre i primi COC contenevano infatti fino a 150 mcg, le pillole di oggi contengono generalmente 20-30 mcg o meno; questo ha permesso di avere a disposizione contraccettivi più sicuri, con meno effetti collaterali e con pari efficacia contraccettiva. Infatti la dose di EE influenza in maniera si-

gnificativa la tollerabilità del contraccettivo, in quanto le dosi più alte ( $\geq 35$  mcg) determinano maggiore gonfiore, tensione mammaria e nausea, mentre le dosi più basse ( $\leq 20$  mcg) sono più frequentemente associate a spotting e sanguinamenti irregolari.

Inoltre la riduzione della dose di EE ha ridotto in maniera significativa l'incidenza di episodi tromboembolici.

Anche i progestinici sono cambiati nel corso degli anni sia nel tipo che nella dose.

Mentre i primi COC contenevano 10 mg di noretindrone, attuali formulazioni con questo progestinico contengono da 0,5 a 1,5 mg. Notevole è stato inoltre il numero di nuovi progestinici introdotti, ognuno con diversa potenza e diversa affinità per i recettori del progesterone e per gli altri recettori steroidei e con diverse interazioni con l'azione degli estrogeni.

I progestinici riducono gli effetti stimolanti degli estrogeni sull'endometrio inibendo l'espressione del recettore degli estrogeni. Inoltre, tutti i progestinici si legano al recettore del progesterone, ma differiscono nell'affinità di questo legame e possono interagire in maniera variabile anche con altri recettori steroidei, come i recettori degli androgeni, degli estrogeni, dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi, nonché con la sex hormone binding globuline (SHBG).

I primi progestinici derivati dal testosterone hanno un certo grado di attività androgenica, che può essere associato ad alcuni effetti collaterali, quali acne, irsutismo e alterato metabolismo dei carboidrati. I progestinici successivi sono stati sviluppati in modo da legarsi in maniera molto specifica al recettore del progesterone con una minima capacità di legame con altri recettori steroidei. I progestinici più recenti nella maggior parte dei casi possiedono attività antiandrogenica, come il drospirenone, derivato del  $17\alpha$ -spirolattone. Diversi studi epidemiologici condotti negli anni '90 hanno evidenziato che i COC contenenti progestinici gonani tra i quali desogestrel e gestodene (comunemente indicati come progestinici "di terza generazione") erano associati ad una più alta incidenza di TEV

rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti progestinici gonani più datati come il levonorgestrel o norgestimate (comunemente indicati come progestinici di “seconda generazione”).

In realtà negli anni successivi si è svolto un lungo dibattito scientifico a proposito del rischio di tromboembolia venosa (TEV) tra i più vecchi e nuovi progestinici, sia a causa di vari errori metodologici presenti all’interno degli studi, sia per la discrepanza riscontrata tra i vari risultati. Dati raccolti da indagini successive suggeriscono che il rischio di TEV tra i COC contenenti questi progestinici e quelli più androgenici risultano sostanzialmente sovrapponibili.

La “Food and Drug Administration” (FDA) ha recentemente richiesto l’aggiornamento dei foglietti illustrativi per le pillole a base di drospirenone a causa di studi recenti che hanno riscontrato un’aumentata incidenza di tromboembolismo venoso rispetto a pillole non contenenti questo principio attivo. La FDA precisa, tuttavia, che il rischio rimane comunque molto basso e risulta minore rispetto alla gravidanza e al post-partum.

Al fine di ridurre i rischi per la salute e gli effetti negativi associati ai contraccettivi orali combinati sono stati sviluppati nel corso degli anni anche nuovi regimi di somministrazione. I primi regimi erano generalmente monofasici, con ciascuna pillola attiva contenente un dose fissa di estrogeni e progestinici per le prime 3 settimane del ciclo.

Negli anni 80 sono state poi introdotte formulazioni bifasiche e trifasiche per ridurre il dosaggio totale di steroidi in ogni ciclo, ma anche per mimare le fluttuazioni fisiologiche. I contraccettivi multifasici sono altamente efficaci quando utilizzati in modo corretto e possono fornire un’eccellente controllo del ciclo nella maggioranza delle donne. Tuttavia, due studi che confrontano i regimi bifasico e trifasico con il regime monofasico indicano che non vi sono prove sufficienti per determinare se i multifasici abbiano significativi vantaggi clinici rispetto ai monofasici in termini di sicurezza ed efficacia; inoltre i sanguinamenti sembrano essere dipendenti più dal tipo di progestinico presente che dal regime del contraccettivo.

Poiché i dati non sono sufficienti per affermare che vi siano benefici effettivi nell’uso di contraccettivi multifasici rispetto ai monofasici, e visto che le donne che non assumono correttamente le combinazioni multifasiche sono più predisposte a incorrere in gravidanze indesiderate, spesso l’uso di regimi monofasici è considerato preferibile rispetto ai regimi multifasici.

Negli ultimi anni, molte altre modifiche sostanziali sono state realizzate nei regimi di COC con il preciso intento di ridurre la frequenza e/o la durata delle mestruazioni femminili minimizzando il rischio di effetti collaterali quali emicranie intermestruali o mestruali e dismenorrea. Per questo motivo, il primo COC con un ridotto intervallo libero da ormone è stato introdotto alla fine degli anni 90.

Questa formulazione è caratterizzata da 21 giorni di 20 mcg EE/150 mg desogestrel, seguita da 2 giorni di placebo e 5 giorni di EE 10 mcg.

Successivamente, sono stati introdotti regimi che offrono 24 giorni di estrogeni e progestinico, seguiti da 4 giorni di placebo (regime 24/4), con l’obiettivo di ridurre i sintomi da intervallo libero e permettendo una emorragia da sospensione di durata più breve e con un flusso più leggero rispetto ai tradizionali regimi di 21/7.

Un altro regime alternativo è il ciclo esteso di COC con 84 giorni di estrogeni e progestinici, seguiti da 7 giorni di placebo o soli estrogeni a dosaggio molto basso (regime 84/7), che prevede solo quattro sanguinamenti da sospensione all’anno. Gli studi clinici hanno dimostrato che questi cicli estesi sono efficaci nel prevenire la gravidanza come i regimi tradizionali<sup>13-14</sup> e determinano risultati migliori in termini di sintomi mestruali rispetto alle utilizzatrici di regimi tradizionali<sup>13-14</sup>. Tuttavia, le donne che utilizzavano il regime 84/7 hanno riportato dal quarto ciclo in poi più frequenti episodi di spotting.

Un altro tentativo fatto per migliorare la sicurezza e la tollerabilità del COC è stato quello di utilizzare al posto dell’EE l’estradiolo naturale. L’estradiolo valerato, un composto metabolizzato in estradiolo, in combinazione con



il progestinico dienogest, è stato introdotto in commercio in Europa nel 2009 e negli Stati Uniti nel 2010. Il Dienogest è un derivato del nortestosterone che non presenta alcuna attività androgenica, estrogenica, glucocorticoide o antimineralcorticoide, ma ha una discreta attività antiandrogenica. Questa associazione è in grado di inibire efficacemente l'ovulazione garantendo un buon controllo del ciclo e con limitati effetti sul metabolismo.

La combinazione di 17  $\beta$ -estradiolo, un estrogeno identico agli estrogeni umani e il nomegestrolo acetato è da poco disponibile in Italia. Il nomegestrolo ha una forte affinità per il recettore del progesterone e mostra una forte attività antigonadotropa e una parziale attività antiandrogenica<sup>5</sup> ma non ha attività estrogenica, androgenica, glucocorticoide e mineralcorticoide. Anche il nomegestrolo acetato (5 mg / die, somministrazione orale) sembra avere un effetto neutro su vari parametri metabolici come la glicemia a digiuno, l'insulina, il profilo lipidico, il fibrinogeno e il plasminogeno.

Infine l'evoluzione della contraccezione ormonale ha portato anche all'utilizzo di vie di somministrazione alternative a quella orale, come la via vaginale, la via transdermica e per i progestinici anche la via intramuscolare, sottocutanea o intrauterina. Tali vie di somministrazione hanno permesso di migliorare la compliance in alcuni casi in cui la via orale non era raccomandata, come in caso di patologie gastrointestinali croniche o in caso di soggetti che dimenticano facilmente l'assunzione della pillola.

Prima di prescrivere la contraccezione è sempre opportuno fare un adeguato counselling che consenta alla donna di fare scelte contraccettive che meglio si adattino ai suoi valori e bisogni, e che dovrebbero portare ad una maggiore soddisfazione e ad un uso più corretto del contraccettivo stesso.

La pianificazione familiare consiste proprio in una completa "informazione" che comprende la salute sessuale e riproduttiva, la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse e le numerose opportunità contraccettive attualmente disponibili nonché il loro corretto utiliz-

zo. Più accurato è il medico nel personalizzare la scelta del contraccettivo e nel condividere con la donna il processo decisionale, maggiore sarà l'adesione al trattamento e l'accettazione. Ogni donna infatti ha più probabilità di continuare ad usare una pillola se le garantisce una perfetta contraccezione aumentando al contempo il senso di benessere personale.

Non si può parlare di metodo contraccettivo ideale per tutte le donne, ma si deve ricordare come le abitudini sessuali e le esigenze personali cambino a seconda che si consideri una "giovane" o "giovanissima" donna, piuttosto che una donna più "matura". Nell'adolescente l'uso del contraccettivo orale è sicuramente il metodo più sicuro nell'impedire una gravidanza indesiderata. Se a questo si associa la facilità d'uso, la reversibilità del metodo, gli scarsi rischi e il basso costo, è facile intuire il perché della sua reale diffusione.

In alcune particolari situazioni, inoltre, si può sfruttare il suo ruolo terapeutico, come nei casi di giovani donne desiderose di contraccezione in cui esista una condizione di iperandrogenismo, o dismenorrea o con una imponente sindrome premestruale.

Nel prescrivere la contraccezione ormonale nell'adolescente è inoltre importante considerare alcuni aspetti tipici di questa fascia d'età come l'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e lo sviluppo del tessuto osseo.

Per questi motivi si ritiene opportuno non somministrare la contraccezione ormonale prima di 1-2 anni dal menarca e preferire formulazioni a basso dosaggio di EE o comunque con estrogeni naturali che interferiscono meno con lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Per quanto riguarda il tessuto osseo sappiamo che un adeguato clima estrogenico nei primi 5-7 anni dopo il menarca esercita un ruolo critico nel raggiungimento di un buon picco di massa ossea e che l'utilizzo di preparati estroprogestinici determinano concentrazioni estrogeniche circolanti stabili inferiori rispetto alla variabilità fisiologica ciclica. Per questo motivo è preferibile utilizzare contraccettivi con un contenuto estrogenico maggiore (30 mcg), soprattutto se pensiamo di pro-

lungare la contraccezione nel tempo.

Per le adolescenti è necessaria d'altra parte una sicura informazione sull'uso corretto della pillola, in aggiunta ad una precisa informazione sulla possibilità di prevenire la trasmissione delle malattie sessualmente trasmissibili, associando alla pillola l'uso del profilattico.

D'altro canto l'uso della pillola diviene quanto mai appropriato nella donna in perimenopausa in virtù dell'associazione tra effetto contraccettivo e terapeutico.

La premenopausa è un periodo di transizione che precede di circa 5 anni la menopausa ed è caratterizzato da irregolarità mestruali legate a una progressiva diminuzione dell'attività follicolare. Ciò nonostante, la fertilità è comunque mantenuta. Infatti, circa l'80% delle donne tra i 40 e i 44 anni risulta ancora in grado di procreare.

La gravidanza in età premenopausale nel 50% dei casi esita in un aborto. Inoltre, con l'aumentare dell'età materna aumentano le patologie materne e fetali legate alla gravidanza con una maggiore incidenza di: gravidanze extrauterine, malformazioni fetali/cromosomopatie, ritardo di crescita intrauterina (IUGR) / macrosomia per diabete gestazionale, preeclampsia, distacco intempestivo di placenta, emorragia post-partum. Di qui la necessità di un metodo pratico, ma allo stesso tempo sicuro.

In questo periodo, inoltre, sono frequenti alterazioni dell'equilibrio tra estrogeni e progesterone con una relativa condizione di iperestrogenismo. Questo comporta da una parte un maggior rischio di patologie estrogeno-dipendenti, che coinvolgono l'endometrio e la mammella, e dall'altra una maggiore frequenza di menometrorragie disfunzionali. E' stata a lungo dibattuta la relazione tra utilizzo di CO e cancro della mammella.

E' noto infatti che gli estrogeni hanno un'azione promuovente la proliferazione cellulare sul tessuto mammario. D'altro canto essi sopprimono la produzione ovarica di estrogeni. Il risultato è un effetto neutro sulla totalità degli estrogeni circolanti.

Le pazienti premenopausali spesso avvertono sintomi legati alla carenza estrogenica:

le vampate di calore, l'instabilità emotiva e i disturbi del sonno. E' stato dimostrato che i contraccettivi orali riducono in modo significativo il numero e la severità delle vampate. Vi è inoltre un ampio consenso nell'attribuire all'uso dei CO un ruolo preventivo sull'osteoporosi.

In queste donne bisogna inoltre considerare la presenza di fattori che espongono ad un maggiore rischio cardiovascolare. Il fumo di sigaretta, l'ipertensione e il diabete sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di infarto del miocardio e ictus cerebrale mentre l'obesità, è un fattore di rischio anche per eventi tromboembolici. In questo periodo, inoltre, l'assetto plasmatico dei lipidi si caratterizza per un aumento dei tassi di trigliceridi, di colesterolo totale e LDL (low-density lipoprotein), e per una riduzione delle concentrazioni di colesterolo HDL (high-density lipoprotein).

L'utilizzo dei CO nelle donne diabetiche in perimenopausa non influenza i livelli di Hb glicosilata, la risposta alla terapia insulinica e la progressione verso le complicanze vascolari. Pertanto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non ha ritenuto che sussistessero le condizioni per controindicare l'uso di contraccettivi orali a basso dosaggio nelle donne diabetiche in perimenopausa non fumatrici e senza altri fattori di rischio cardiovascolari.

I CO, quindi, rappresentano una terapia valida e sicura anche nelle donne in età perimenopausale non fumatrici e consentono un miglioramento della qualità della vita in termini di sicurezza contraccettiva, diminuzione della sintomatologia vasomotoria, prevenzione dell'osteoporosi, regolarizzazione dei cicli mestruali e prevenzione del cancro dell'endometrio, dell'ovaio e del colon-retto.

Anche per quanto riguarda l'uomo conoscere il proprio stato di fertilità riveste un ruolo importante, questo è possibile attraverso l'esecuzione di uno spermogramma che fornisce informazioni riguardo al numero di spermatozoi e alla loro qualità attraverso i parametri della motilità e della morfologia degli stessi. Lo spermogramma va eseguito dopo un'astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni.

... i prodotti  
del nostro  
benessere.



Acido Folico  
Lattoferrina  
Magnesio  
Iodio

**FLAM,**

Integratore  
alimentare



**Florigen**  
Lavanda Vaginale



**Florigen**  
Intimo detergente  
*al tè verde*



# Il dienogest: una terapia per l'endometriosi

**Stefano Luisi, Andrea Calonaci, Simone Bruni, Errico Zupi, Felice Petraglia**

*Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena, Siena, Italy*

## Introduzione

L'endometriosi è una condizione patologica cronica che interessa una donna su dieci durante la propria vita riproduttiva [1, 2] con una prevalenza nella popolazione femminile degli Stati membri dell'UE di circa 16 milioni [3]. È stato valutato che l'endometriosi interessa il 25-30% delle donne con infertilità primaria o secondaria [4].

È caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale ectopico al di fuori della cavità uterina tale da indurre una reazione infiammatoria cronica e la comparsa di episodi di dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia, dolore premestruale, disturbi urinari e intestinali, tutti sintomi in grado di interferire sul benessere fisico, mentale e sociale della donna che ne è affetta [5-7]. L'eziologia non è nota ed è probabilmente multifattoriale, sebbene una delle ipotesi più ampiamente condivisa si basa sulla teoria della mestruazione retrograda [8]. La proliferazione ectopica di impianti endometriosici si verifica comunemente sugli organi pelvici e sul peritoneo e può portare alla formazione di cisti ovariche endometriosiche (endometriomi), focolai endometriosici, aderenze o estese fibrosi [9].

## Endometriosi: le opzioni terapeutiche

Poiché in un ambiente ipoestrogenico o iperandrogenico le lesioni endometriosiche tendono a regredire [10, 11], nel tempo sono state sviluppate diverse terapie mediche antigonadotrope e antiestrogeniche [12-17]. Attualmente non esiste una cura standardizzata per l'endometriosi, inoltre vengono riportati elevati tassi di recidiva dopo terapia chirurgica [18]. Esistono numerose Linee Guida che

pur avendo tra loro elementi in comune presentano spesso approcci alla malattia totalmente differenti. Le tradizionali opzioni terapeutiche prevedono la terapia ormonale, la terapia sintomatica del dolore e la chirurgia laparoscopica [19, 20].

Il trattamento medico più specifico e approvato per alleviare la sintomatologia caratteristica e far regredire la malattia prevede l'uso di agonisti del GnRH, androgeni (danazolo) e alcuni progestinici [21, 22]. A tal riguardo gli agonisti del GnRH, in assenza di una terapia integrativa sono associati a importanti sintomi da privazione estrogenica (vampate di calore, secchezza vaginale, cefalea, calo della libido) e demineralizzazione ossea tale da limitare, in queste condizioni, l'uso della terapia a non più di 6 mesi [5, 22, 23].

Il danazolo può causare effetti di tipo androgenico (incremento ponderale, edema, acne, irsutismo, e seborrea) e modifiche del metabolismo lipidico responsabili di una ridotta compliance alla terapia [24]; in caso di somministrazione vaginale gli effetti collaterali si riducono [25].

In quest'ottica l'utilizzo dei progestinici ha riguadagnato popolarità grazie alla loro efficacia a lungo termine sul controllo del dolore, sebbene alcuni di essi abbiano effetti androgenizzanti e siano associati ad incremento ponderale quando somministrati ad elevate dosi [5, 24, 26-28].

Il medrossiprogesterone acetato depot (MPA, 104 mg, iniezione sottocutanea, ogni 3 mesi) ha dato prova di un'efficacia equivalente al leuprolide acetato, ma a lungo termine ha dimostrato un impatto negativo sulla densità minerale ossea (BMD), mentre il ritardo nella ripresa dell'ovulazione, che può conseguire alla sua sospensione, è una controindicazio-

ne all'utilizzo dello stesso nelle donne che intendono concepire in un futuro imminente [29-31].

Anche il LNG-IUS è stato utilizzato nelle forme di endometriosi lievi-moderate o ancora nelle localizzazioni dei focolai endometriosici a livello retto-vaginale, pur non essendo una opzione terapeutica approvata per il trattamento dell'endometriosi [32,33].

Una terapia aspecifica dell'endometriosi è data dall'utilizzo dei FANS che offrono una condizione di parziale analgesia a breve termine, mentre i contraccettivi orali combinati, che vengono ampiamente prescritti off-label per curare i sintomi dell'endometriosi [34], non sono approvati in molti paesi per questa indicazione, mancando di una solida base scientifica [35].

### **Il Dienogest un progestinico dalle peculiari proprietà farmacologiche**

Il Dienogest (DNG) è un progestinico che per molti anni è stato usato in combinazione con altri composti per la terapia ormonale sostitutiva e la contraccezione ormonale [36,37]: in combinazione con estradiolo valerato (E2V) ad un dosaggio di 1 o 2 mg/die per HRT, e in combinazione con etinilestradiolo (EE) alla dose di 30 mcg/die per la contraccezione ormonale.

Recentemente sono stati immessi in commercio due prodotti contenenti DNG, 2 mg/die per il trattamento dell'endometriosi [38,39], e Klaira come contraccettivo orale combinato con Estradiolo valerato anziché etinilestradiolo [40,41].

Il DNG è un progestinico che può essere considerato un ibrido che combina le proprietà farmacologiche dei 19-norprogestinici e i derivati del progesterone (17 $\alpha$ -idrossiprogestosterone derivati) esplicando effetti direttamente sul tessuto endometriale, senza manifestare attività androgenica, mineralcorticoide o glucocorticoide [42,43], pur garantendo un moderato effetto sull'attività ovarica con minimo impatto metabolico [44-46]. In caso di somministrazione continua, il DNG crea un ambiente endocrino ipoestrogenico ed iperprogestinico, determinando una iniziale decidualizzazione

del tessuto endometriale seguita da atrofia delle lesioni endometriosiche [47].

Utilizzato inizialmente come contraccettivo orale in associazione all'etinilestradiolo, grazie alle sue proprietà farmacologiche e biochimiche [48], è stato successivamente rivalutato in alcuni paesi per altra finalità terapeutica quale la cura dell'endometriosi. Già nel 1987 in uno studio di fase II in cui è stato riportato un notevole miglioramento in oltre tre quarti delle pazienti con regressione completa delle lesioni endometriosiche nei due terzi dei casi senza effetti collaterali importanti [44].

### **Proprietà Farmacodinamiche**

Il DNG è un derivato del nortestosterone senza gruppo etinilico, ma con un gruppo cianometilico in posizione C17 [42], esercita una potente azione progestinica a livello endometriale legandosi selettivamente al recettore del progesterone. Sebbene abbia una ridotta affinità per il recettore del progesterone, il DNG ha un potente effetto progestinico che si trasmette a livello endometriale attraverso una soppressione degli effetti trofici dell'estradiolo endogeno sia sull'endometrio eutopico sia su quello ectopico [49].

È un progestinico privo di attività androgena, addirittura pur non mostrando attività agonista sul recettore degli androgeni, agisce con azione antagonista su questo recettore pertanto è dotato di un'attività antiandrogena pari a circa il 40% di quella del ciproterone acetato. Nonostante la sua bassa affinità per il recettore del progesterone, il DNG esplica in vivo un potente effetto progestinico e moderatamente antigonadotropo, non manifesta invece alcuna significativa attività mineralcorticoide o glucocorticoide poiché non svolge attività né agonista né antagonista sui recettori dei glucocorticoidi o mineralcorticoidi, né agisce a livello del recettore alfa/beta degli estrogeni [50-53]; a dosaggi  $\geq$  2mg/die, il DNG inibisce completamente l'ovulazione in giovani donne sane con normali cicli ovulatori [54,55].

DNG sembra frenare, pur non sopprimendo del tutto, gli aumenti dell'estradiolo nel siero inibendo lo sviluppo di follicoli ovarici e quindi la produzione di estradiolo da parte degli

stessi [51, 55]. Questo dato è stato confermato da vari studi di confronto con placebo sia con altri farmaci tradizionalmente utilizzati mostrando durante il trattamento rispetto alla condizione basale (272-341 pmol/L) livelli sierici di estradiolo ridotti a valori ritenuti efficaci per il trattamento dell'endometriosi (110-184 pmol/L) [56-61].

## Proprietà Farmacocinetiche

### • **Assorbimento e Distribuzione**

Dopo somministrazione orale, il DNG viene rapidamente e quasi completamente assorbito. Concentrazioni sieriche di picco pari a 47 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 1 ora e mezza dall'ingestione di una compressa da 2 mg [62]. La biodisponibilità è di circa il 91% [63].

La farmacocinetica del DNG è proporzionale alla dose entro l'intervallo di dosaggio di 1-8 mg [51, 62, 63]. Il 10% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, mentre il 90% è legato in modo aspecifico all'albumina sierica e non alla globulina che lega i corticoidi (CBG) né alla globulina che lega gli ormoni sessuali, pertanto la farmacocinetica del DNG non è influenzata dai livelli di SHBG [63].

Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) del DNG è di 40 l [62].

### • **Metabolismo ed eliminazione**

Il DNG viene completamente metabolizzato attraverso le vie note del metabolismo degli steroidi, con formazione di metaboliti per la maggior parte privi di attività endocrina [51, 53, 62]. Studi in vitro ed in vivo dimostrano che il principale enzima coinvolto nel metabolismo del DNG è il CYP3A4 [51]. I metaboliti sono escreti molto rapidamente, e di conseguenza, il DNG immodificato risulta essere la frazione prevalente nel plasma. La sua clearance metabolica dal siero (Cl/F) è di 64 ml/min. I livelli sierici del DNG diminuiscono con andamento bifasico.

La fase di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 9-10 ore. Il DNG è escretto sotto forma di metaboliti con un

rapporto di escrezione urinaria/fecale di circa 3:1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg. L'emivita di escrezione dei metaboliti urinari è di 14 ore [62].

Dopo somministrazione orale, approssimativamente l'86% della dose viene eliminato entro 6 giorni. La maggior parte di questa quantità è eliminata entro le prime 24 ore soprattutto attraverso le urine (63%), mentre la restante (23%) attraverso le feci [51]. DNG non è stato studiato in modo specifico in soggetti con funzionalità renale o epatica compromessa, né è noto se il DNG sia escreto nel latte umano; i dati nell'animale dimostrano che il DNG viene escretto nel latte di ratto.

### • **Inibitori o induttori enzimatici (CYP3A4)**

Possono verificarsi interazioni con i farmaci che inducono gli enzimi microsomiali e che possono comportare modifiche dei livelli plasmatici degli ormoni steroidei. È stato studiato l'effetto della rifampicina che funge da induttore del CYP3A4. La co-somministrazione di quest'ultima con compresse di estradiolo valerato/DNG ha portato ad una significativa diminuzione delle concentrazioni di DNG ed estradiolo allo stato stazionario e ad una esposizione sistemica ai principi attivi rispettivamente dell'83% e del 44%. Sul fronte opposto l'effetto degli inibitori del CYP3A4 derivato dalla concomitante associazione ketoconazolo/eritromicina al composto estradiolo valerato/DNG, ha mostrato aumentati livelli plasmatici del DNG allo stato stazionario [62].

## Evidenza dell'azione antinfiammatoria, antiangiogenica ed antiproliferativa del DNG

L'endometriosi è una malattia multifattoriale dove sia fattori ormonali, vascolari ed infiammatori contribuiscono alla crescita delle lesioni. La teoria dell'impianto di Sampson si pone come spiegazione più accettata [64], secondo cui l'angiogenesi è un importante prerequisito per dare avvio alla progressione della malattia [65]. Come altri progestinici il DNG esplica le proprie potenzialità terapeutiche attraverso svariati meccanismi di azione che vanno

dalla riduzione della crescita, proliferazione e neoangiogenesi delle lesioni endometriosiche [66,67] ad effetti antinfiammatori [68].

### DNG ed effetto antinfiammatorio

Le prostaglandine PGE<sub>2</sub> sono importanti mediatori del dolore pelvico e sono in grado di indurre l'espressione dell'aromatasi a livello delle cellule endometriosiche. Il fattore di trascrizione nucleare kappa B (NF-kB) è implicato nella fisiopatologia dell'endometriosi inducendo una up-regulation delle COX-2 in colture di cellule epiteliali endometriali immortalizzate [69-72]. Sulla base di queste relazioni i farmaci, che inibiscono la formazione locale degli estrogeni e delle PGE<sub>2</sub>, contribuiscono ad alleviare il dolore e sopprimere la crescita patologica dei focolai endometriosici [73]. Il DNG è in grado di inibire l'espressione locale delle aromatasi, delle COX-2, e la produzione delle PGE<sub>2</sub> oltre a ridurre l'espressione immunocitochimica del NF-kB p50 a livello nucleare, interrompendo così il circolo vizioso che sostiene la crescita del tessuto ectopico. Questi effetti sono stati provocati ad una concentrazione del DNG che è simile a quella ematica presente in pazienti con endometriosi (1 mg/due volte al giorno) [74].

### DNG : inibitore dell'angiogenesi

Il DNG inibisce l'angiogenesi in modelli sperimentali suggerendo un ulteriore meccanismo d'azione nell'etiopatogenesi dell'endometriosi. Anche se l'endometriosi è una malattia benigna, i suoi comportamenti biologici sono, in qualche misura, simili a quelle del tumore maligno, soprattutto per la sua capacità di dare metastasi e per l'angiogenesi che ne è alla base [75]. Sulla base di ciò, l'angiogenesi è stata ampiamente considerata come un bersaglio scientifico attraente per sviluppare nuovi farmaci capaci di ostacolare o rallentare l'evoluzione di queste malattie ad etiopatogenesi vascolare.

L'angiogenesi è un fenomeno caratterizzato da una serie di reazioni a cascata e si sviluppa in più fasi tra le quali ricordiamo la degradazione della matrice extracellulare da parte di

enzimi proteolitici come l'attivatore del plasminogeno e le metalloproteinasi della matrice; pertanto, l'inibizione di questi elementi potrebbe condurre alla soppressione della neovascolarizzazione.

Diverse sostanze esogene ed endogene dotate di attività anti-angiogenica, si sono dimostrate efficaci in tal senso: il medrossiprogesterone acetato, derivato semisintetico di progesterone, mostra attività anti-angiogenica [76-79] determinando una soppressione della produzione dell'attivatore del plasminogeno dalle cellule endoteliali. Allo stesso modo il DNG somministrato per via orale ha mostrato, per la sua azione anti-angiogenica, efficacia in due condizioni patologiche riprodotte in vivo, ovvero in caso di xenotrapianti tumorali umani ormono-dipendenti (K dell'endometrio e della mammella) impiantati sottocute in topi immunodeficienti, e nei ratti affetti da endometriosi sperimentale.

È ormai noto come il Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale (VEGF), la cui espressione viene promossa dagli estrogeni in associazione al fenomeno dell'angiogenesi [80-82], sia importante per la creazione e il mantenimento dei focolai endometriali ectopici [83,84]. A sostegno di tale correlazione, la stessa vascolarizzazione alterata in caso di ovariectomia è probabilmente una risposta alla mancanza di estrogeni ovarici.

IL VEGF, tra i numerosi regolatori positivi notoriamente in grado di agire sul processo di neovascolarizzazione, è un regolatore fondamentale di svariate condizioni sia fisiologiche che patologiche [85].

La Thrombospondina-1 è stata implicata nella regolazione della proliferazione delle cellule endoteliali, inibendo l'adesione focale, diminuendo la diffusione cellulare e frenando l'angiogenesi indotta dal VEGF attraverso l'apoptosi delle cellule endoteliali [86,87]. L'espressione di VEGF e TSP-1 nelle lesioni endometriosiche sembra essere associato con l'estensione della loro neovascolarizzazione. La presenza di VEGF e TSP-1 nell'endometrio ectopico, pertanto, suggerisce come queste molecole possano anche regolare il processo angiogenico dell'endometriosi con una variazione nella loro espressione a seconda delle

differenti localizzazioni (lesioni peritoneali, endometrioma ovarico, endometrio eutopico) [88]. I dati scientifici precedenti hanno evidenziato come la microvascolare endometriale eutopica presentasse un aspetto alterato conseguente all'esposizione del progestinico [89]. Lo stesso Jondet et al. [90] hanno individuato nei progestinici la capacità di indurre cambiamenti a carico della microvascolarizzazione [91]. Da uno studio di sperimentazione su ratti a cui sono stati impiantati frammenti di tessuto endometriale, seguiti nel tempo (0,2,4,7,10,14 gg dopo l'innesto) attraverso una osservazione diretta mediante microscopia a fluorescenza, è emerso come il DNG riduce le dimensioni della rete e della densità microvascolare rispetto a quelle di animali di controllo [92]; mentre le strutture vasali di nuova formazione hanno mostrato diametri costantemente elevati con una velocità delle emazie sostanzialmente diminuita.

L'immunoistochimica ha inoltre rivelato, in questo modello sperimentale, una significativa riduzione dell'actina del muscolo liscio perivascolare all'interno dei focolai endometriosi impiantati artificialmente. Ciò è coerente con altri risultati ottenuti secondo cui i periciti perivascolari endometriali diminuiscono di numero dopo la somministrazione di progestinici.

### DNG ed azione antiproliferativa

Diversi studi sperimentali hanno sottolineato gli effetti antiproliferativi di preparati quali la buserelina, il danazolo e il leuprolide acetato [93-95]; anche il DNG ha dimostrato in vivo su modelli animali l'attività antiproliferativa a carico di impianti di endometrio ectopico e una diretta attività antiproliferativa in vitro su cellule stromali endometriali animali e umane. Le potenzialità del DNG su lesioni endometriosiche sono state valute in altri modelli animali sia paragonando questo preparato al danazolo e alla buserelina, sia commisurando il vantaggio obiettivo che se ne ricava dall'associazione del progestinico e dell'analogo [66]. Negli studi in vivo con solo DNG si ottiene una riduzione del volume degli impianti endometriali trapiantati nei ratti in maniera com-

parabile al danazolo ma meno rispetto alla ovariectomia o all'uso di buserelina; maggiore successo si evidenzia in caso di associazione farmacologica (DNG 0.1 mg/kg + buserelina 0.3 µgr/kg). Il meccanismo d'azione associato a questo effetto, diversamente dagli altri composti sopracitati, è stato identificato nei cambiamenti indotti dal DNG (0.1 mg /kg ) a carico del sistema immunitario: incremento dell'attività delle Natural Killer nel fluido peritoneale e riduzione della produzione di Il-1 β da parte dei macrofagi peritoneali.

Questo mediatore cellulare, insieme al TNF-α, risulta iperespresso, mentre l'attività delle NK si mostra depressa sia in modelli sperimentali sia nelle donne affette da endometriosi [96-102].

Nelle cellule endometriali di ratto in vitro, l'attività antiproliferativa del danazolo e del progesterone vengono aboliti dalla presenza di RU-486, antagonista del recettore del progesterone, invece l'effetto inibitorio del DNG sulla proliferazione si è mostrata dose-dipendente e solo leggermente ridotta dal RU-486, suggerendo come la sua attività antiproliferativa sia legata solo parzialmente agli effetti progestinici del farmaco ma per lo più il risultato di altre azioni ancillari [66].

Inoltre alla base dell'effetto antiproliferativo del DNG sul tessuto endometriale ectopico dei ratti sussiste una inibizione dell'attività della protein kinase C e dell' cAMP specchio di una diretta azione frenante la proliferazione cellulare in associazione ad un effetto progestinico additivo. Dall'analisi in vitro degli effetti del DNG sulla differenziazione delle cellule endometriali stromali umane si è evidenziata in maniera analoga al progesterone un incremento della produzione della prolattina, marker tipico di decidualizzazione endometriale, a sua volta inibita da RU486, e un rallentamento della proliferazione e soppressione della crescita cellulare [67].

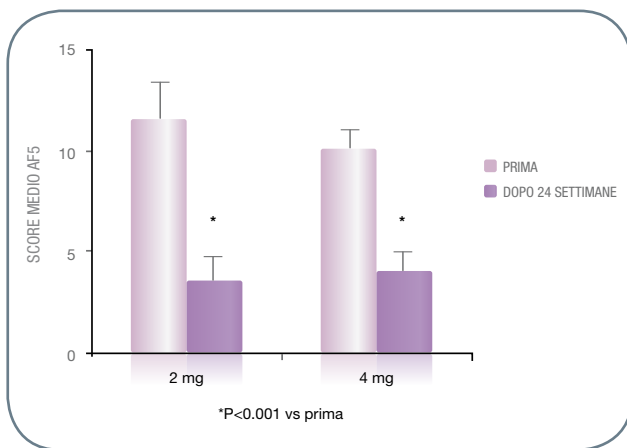
### Posologia, modalità di somministrazione e controindicazioni del DNG

Per quanto concerne la posologia confrontando, l'efficacia e la sicurezza del DNG alle dosi di 1, 2 e 4 mg /die per 24 settimane con l'ob-



biiettivo di definire la più bassa dose efficace nel trattamento delle lesioni endometriose confermate istologicamente (stadio I, II e III), uno studio dose-range indica come i 2 mg /die sia la dose minima più idonea manifestando una tollerabilità superiore rispetto alla dose di 4 mg [103]; più in dettaglio, dall'analisi dei dati è emerso che entrambe le posologie 2 e 4 mg /die siano associate ad un simile miglioramento dei sintomi e dello score, ottenuto secondo la classificazione dell' American Fertility Society [104,105], rispetto alla condizione basale (Figura 1).

**Figura 1.** Punteggio medio prima e dopo il trattamento con dienogest 2 mg o 4 mg per 24 settimane. Modificata da: Köhler G. et al. Hum Reprod 2010;108:21-5.



Entrambe le dosi DNG sono state generalmente ben tollerate, con tassi di interruzione del trattamento sostanzialmente bassi per eventi avversi, quali nausea/vomito, gonfiore addominale, meteorismo, cefalea, calo dell'umore, la cui frequenza di comparsa appare minore nel gruppo che assume 2 mg rispetto al gruppo 4 mg. Le modifiche ponderali sono state minime, nè si sono verificati alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio con entrambi i dosaggi [106]; anche il profilo di sanguinamento non ha mostrato significative differenze, mentre la dose di 1 mg è stata associata a uno scarso controllo dei sanguinamenti. L'assenza di effetti importanti sul metabolismo lipidico, dei carboidrati ed epatico si è rilevato concorde ai risultati di altri studi [107, 108].

Sulla base di questo studio dose-ranging i 2 mg di DNG per os/una volta al giorno è stato

raccomandato come la dose ottimale per il trattamento dell'endometriosi, da assumere preferibilmente alla stessa ora ogni giorno, indipendentemente dai pasti [51]. Le compresse devono essere assunte in modo continuo indipendentemente dal sanguinamento vaginale [62]. Quando una confezione è terminata si deve iniziare la successiva senza interruzione. Anche se il DNG 2mg/die induce uno stato anovulatorio, questo dosaggio non è stato studiato per la sua efficacia contraccettiva. In caso di necessità contraccettiva, dovrebbero essere impiegati metodi non ormonali (ad es. metodi di barriera) per la durata della terapia progestinica.

Il DNG non deve essere usato in presenza di alcune condizioni per le quali risulta controindicato: patologia tromboembolica venosa attiva; patologie arteriose e cardiovascolari in atto o pregresse (infarto del miocardio, evento cerebrovascolare, cardiopatia ischemica); diabete mellito con interessamento vascolare; grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità degli indici di funzionalità epatica; tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi; tumori maligni accertati o sospetti dipendenti dagli ormoni sessuali; perdite ematiche vaginali di natura non accertata [49].

### Profilo di Efficacia del DNG: studi di confronto con i preparati utilizzati tradizionalmente nella terapia dell'endometriosi

Il DNG ha dimostrato una modesta soppressione dell'estradiolo endogeno, in accordo con altri studi in cui i livelli di estradiolo si sono mantenuti vicini al valore minimo proprio del range di normalità [61, 109]. Questa condizione rappresenta un potenziale vantaggio rispetto ad altre terapie, come ad esempio quelle basate sull'uso di GnRH agonisti, che possono essere utilizzati per non più di 6 mesi. I pochi eventi avversi correlati all'uso di questo progestinico, generalmente ben tollerato, sono stati per lo più di lieve/moderata intensità.

Rispetto agli agonisti GnRH e al danazolo, il DNG non si associa ad un aumento di inciden-

za delle vampate di calore nè ad un effetto importante sul metabolismo lipidico anche in caso di utilizzo a lungo termine [61, 104, 110, 111]. In letteratura diversi lavori scientifici randomizzati dimostrano un'efficacia del DNG sicuramente superiore rispetto al placebo ed equivalente agli agonisti del GnRH, leuprolide acetato e buserelina acetato [73, 61, 112, 113]. Per molti di questi studi è stata effettuata una diagnosi laparoscopica e una conferma istologica di endometriosi, solitamente definita in base alla nuova classificazione secondo i 4 stadi rivisitati dell'American Fertility Society (rAFS) [successivamente rinominata l'American Society for Reproductive Medicine] [56, 61, 103, 110,]. Gli stadi sopradescritti sono associati a punteggi di gravità (minimo; 0-5), I (lieve, 6-15), II (moderata; 16-40), IV (grave; > 40 a ≤ 70). Negli studi condotti in Giappone, l'endometriosi è stata per lo più confermata per via laparotomica, laparoscopica o mediante tecniche di imaging (combinazione di risonanza magnetica ed ecografia).

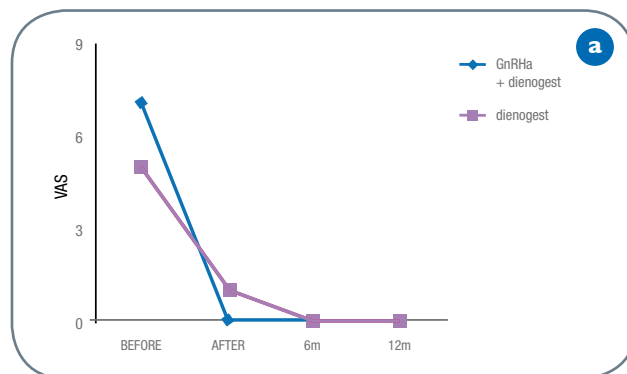
Gli endpoint primari dell'efficacia del DNG nei vari studi hanno incluso la variazione rispetto al basale dei vari stadi di endometriosi [103, 110] secondo la classificazione rAFS e la variazione endometriosi associata al dolore pelvico (EAPP) generalmente misurata su una scala analogica visiva (VAS) [56, 61, 114]; negli studi giapponesi, la valutazione di efficacia del farmaco consegue alle modifiche derivanti dal punteggio di sette sintomi/segni [57-59]; secondo questo sistema lo score globale di efficacia deriva dai singoli punteggi di cinque sintomi soggettivi (dismenorrea, lombalgie, dolori alla defecazione, dispareunia e algie pelviche alla visita ginecologica bimanuale) e due segni oggettivi (mobilità uterina limitata e ispessimento del Douglas) la riduzione dei quali è indice di miglioramento clinico [57, 58].

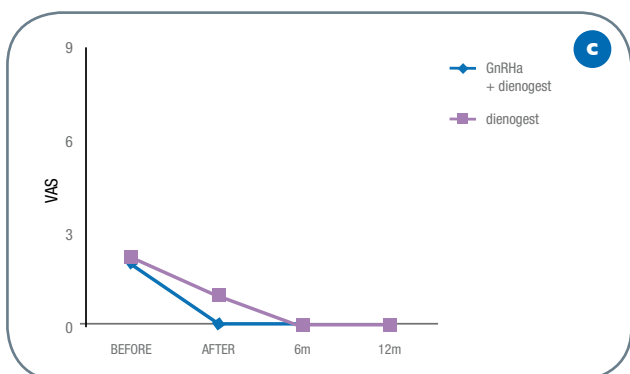
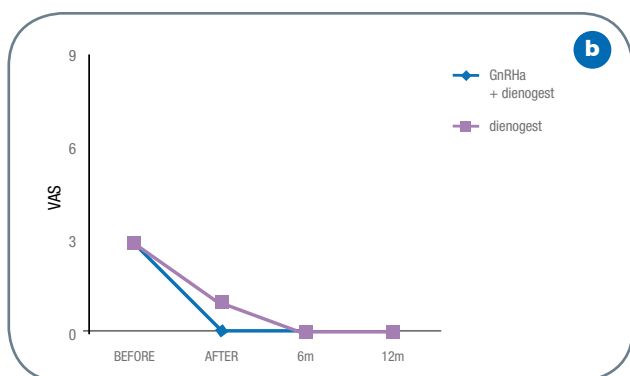
### DNG vs leuprolide acetato (24w)

Dal confronto di donne affette da endometriosi e trattate per 24 settimane con DNG (2mg/die per os del DNG, n=90) vs leuprolide acetato (3,75 mg per via intramuscolare ogni 4 settimane, n=96) l'efficacia clinica, valutata

attraverso i sintomi riferiti dalle donne rispetto al basale, è stata del tutto paragonabile tra i due gruppi secondo quanto emerso dal punteggio VAS. La proporzione di pazienti in entrambi i gruppi che hanno sperimentato un miglioramento clinico (dolore pelvico) rispetto alla condizione di partenza è del 97% e 96% rispettivamente. Entrambi i gruppi hanno manifestato miglioramenti nella HR-QOL, ma i benefici sono apparsi più evidenti nel gruppo DNG rispetto al gruppo leuprolide come indicato dai punteggi del SF-36 in salute fisica (+10,2 vs +7,0) e mentale (+3,3 vs +1,9) [61]. Inoltre a parità di efficacia terapeutica, è emersa a 24 settimane una maggiore tollerabilità per DNG rispetto a leuprolide acetato. Minori manifestazioni da carenza estrogenica, riduzione dei markers di riassorbimento osseo con minore deterioramento della BMD lombare ma, a suo malgrado, minore controllo degli episodi di sanguinamento irregolare [110]. Come già ampiamente descritto la comparsa di effetti collaterali da ipoestrogenismo connessi all' utilizzo prolungato degli analoghi ne limita l'uso per un periodo limitato [115], al termine del quale spesso si ripresenta il dolore pelvico [116]. Inoltre l'utilizzo di un regime combinato costituito dalla terapia con GnRH-a (per 4-6 mesi) seguita dalla somministrazione lungo termine (per almeno 12 mesi) del DNG conduce ad una riduzione graduale e al mantenimento del controllo dolore pelvico (dismenorrea, dolore pelvico cronico e la dispareunia) prevenendone le recidive [117] (Figura 2).

**Figura 2.** Variazioni del VAS score per dismenorrea (A), dolore pelvico cronico (B) e dispareunia (C) dopo terapia con GnRH-a seguita da dienogest e dopo solo dienogest. Modificata da: Kitawaki J. et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2011;157:212-216.



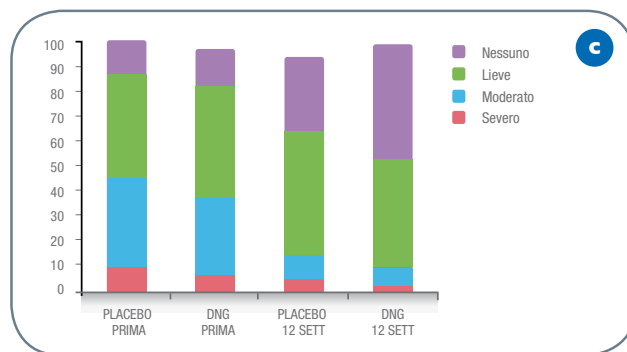
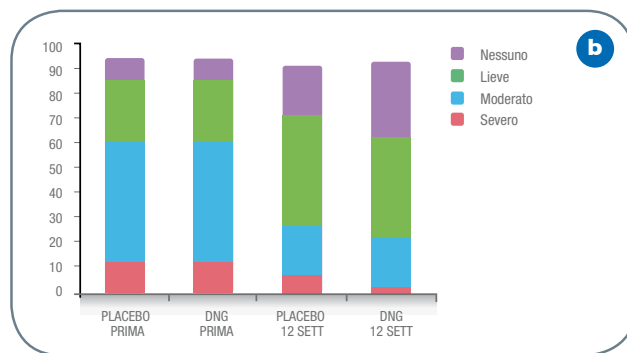
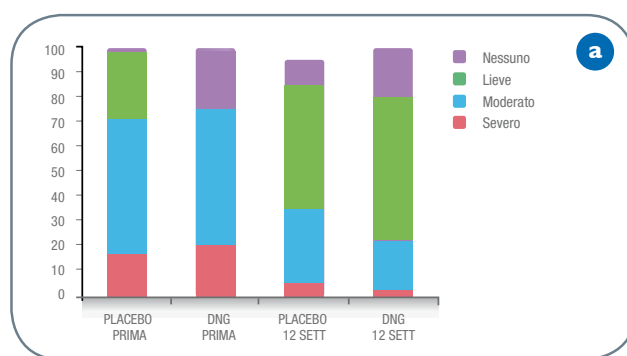


### DNG orale vs placebo (12 w/ 52w)

Dal momento che in letteratura è stato riportato un effetto placebo nel controllo del dolore anche in donne con endometriosi [118, 119] uno studio multicentrico basato su 12 settimane di trattamento, randomizzato, in doppio cieco, è stato condotto al fine di valutare la superiorità in termini di efficacia e sicurezza del DNG orale 2 mg rispetto al placebo nella cura dell'endometriosi associata al dolore pelvico in 198 pazienti, di età compresa 18-45 anni, affette da endometriosi di cui circa il 70% allo stadio III o IV della malattia confermata laparoscopicamente e con dolore pelvico associato a endometriosi, valutato mediante una scala analogica visiva (VAS), maggiore di 30 mm [56]. La riduzione della sintomatologia pelvica e del punteggio VAS alla 12 settimana di trattamento rispetto alla condizione basale, associata parallelamente al minore consumo consequenziale di farmaci analgesici (ibuprofene) per il dolore pelvico, ne ha confermato la superiorità. In accordo con questi effetti benefici, il DNG è stato anche associato ad un miglioramento della dismenorrea, della dispareunia e della congestione pelvica. All'analisi dello score dell' SF-36 notevoli miglioramenti

sono stati riportati con DNG in particolar modo nei punteggi di due degli otto ambiti indagati: dolore corporeo (21,8% vs 10,3%) ed aspetti emozionale (18,4% vs 9,6%) (Figura 3).

**Figura 3.** Dolore pelvico (A), dismenorrea (B) e dispareunia (C) nel gruppo dienogest (DNG) e placebo prima e dopo 12 settimane di trattamento. Modificata da: Strowitzki T. et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010;151:193-198.



In conclusione il DNG alla dose di 2 mg /die per 12 settimane è stata significativamente superiore in termini di efficacia al placebo nel ridurre sintomi dolorosi. Anche l'analisi a lungo termine, eseguita alla scadenza dello studio sopracitato (12 settimane) estendendo l'assunzione del DNG per un massimo di 53 settimane e con un follow-up alla sospensione del farmaco, ha mostrato un profilo favorevole in

termini di efficacia e sicurezza con decremento progressivo dei sanguinamenti irregolari durante la continuazione del trattamento e una diminuzione del dolore pelvico che persiste per almeno 24 settimane dopo la sospensione dello stesso [120]. Simile profilo di efficacia è emerso da uno studio multicentrico non comparativo (n = 135) con DNG, 1 mg per via orale due volte al giorno per 52 settimane, condotto in Giappone [58]. La proporzione di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinico tradotto in termini di miglioramento globale % è stato del 72,5% (95/131 casi) a 24 settimane e del 90,6% (106/117 casi) a 52 settimane.

Il trattamento con DNG ha inoltre migliorato la HRQOL degli stessi pazienti misurata attraverso il questionario SF-36 come esemplificato dal miglioramento dello score sul dolore corporeo; quest'ultimo dal valore di 46,5 al basale è incrementato a 70,15 a 24 settimane e addirittura a 74,67 a 52 settimane, pertanto a fine trattamento, circa l'89% dei pazienti ha dichiarato di essere ben disposto a proseguire la terapia con DNG invogliando così i ricercatori anche ad un utilizzo ancora più esteso nel tempo al fine di massimizzarne i benefici ottenuti [58].

### DNG orale vs triptorelina (16 w)

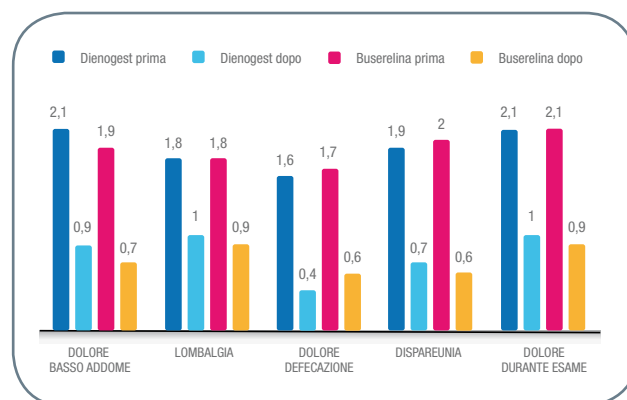
Il DNG è efficace quanto la triptorelina anche nella terapia di consolidamento dopo l'intervento chirurgico laparoscopico rappresentando una valida alternativa terapeutica. Da uno studio multicentrico, aperto, randomizzato, in cui sono state previste 16 settimane di trattamento con DNG, 1 mg due volte giorno, e triptorelina 75 mg intramuscolare ogni 4 settimane, rispettivamente in due analoghi gruppi di pazienti affette da endometriosi di II, III e IV grado, è emerso un profilo di sicurezza [110]. L'analisi statistica dell'efficacia non ha dato risultati significativamente differenti tra i due gruppi di studio; anche per quanto concerne lo stato infiammatorio e la riduzione del dolore non c'è stata significativa differenza statistica tra i due gruppi. Il confronto tra gradi di endometriosi, in termini di impianti ed

aderenze prima e dopo il trattamento medico, mostra un miglioramento del punteggio globale nel 20% delle pazienti in entrambi i gruppi; non sono stati riscontrati cambiamenti nel 53% delle pazienti trattate con DNG o nel 60 % delle pazienti trattate con triptorelina, pertanto i risultati di entrambi i gruppi risultano soddisfacenti nel 70% e 80% dei casi.

### DNG vs buserelina intranasale

E' stato condotto in Giappone uno studio di confronto sull'efficacia globale tra DNG orale 1mg due volte al giorno (n = 128) e GnRH analogo spray intranasale da 300 mg tre volte al giorno (n = 125) per 24 settimane. Le modificazioni positive conseguenti a terapia medica con DNG si sono espresse grazie ad una riduzione dei punteggi di tutto il corredo sintomatologico riferito dalle pazienti (dismenorrea, lombalgie, dolori alla defecazione, dispareunia e algie pelviche alla visita ginecologica bimanuale) e dei segni clinici riportati [59] (Figura 4).

**Figura 4.** Punteggi medi della sintomatologia riferita prima e dopo trattamento con dienogest verso buserelina intranasale. Modificata da: Harada T. et al. Fertil Steril 2009 Mar; 91: 675-81.



Gli aspetti clinici interessati maggiormente vengono sintetizzati dai seguenti score di riferimento: riduzioni medie del dolore addominale (-30,2 vs -27,3 mm) e lombalgie (-15,7 vs -17,3 millimetri) valutati dalla VAS, variazioni in positivo della HR-QOL ed in particolare il dolore fisico/corporeo al SF-36 (+22,2 vs +18,5) e riduzione percentuale del volume

dell'endometrioma (-47,4% vs -46,1%) [59].

### Tollerabilità del DNG

Gli effetti indesiderati si manifestano più comunemente durante i primi mesi di trattamento e tendono a diminuire con la prosecuzione dello stesso. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati durante il trattamento con DNG sono: cefalea (9,0%), fastidio al seno (5,4%), depressione (5,1%) e acne (5,1%) [38]. Le reazioni avverse al farmaco classificati come 'comuni' (quando si verificano con una frequenza  $\geq 1\%$  e  $<10\%$ ) sono (in ordine di frequenza decrescente) secondo i dati rilevati in Olanda: mal di testa, acne, nausea, aumento di peso, fastidio al seno, umore depresso, flatulenza, vampate di calore, sanguinamento uterino e vaginale (tra cui spotting), cisti ovarica, astenia, perdita della libido, nervosismo, disturbi del sonno, dolori addominali, alopecia, irritabilità, alterazioni dell'umore, emicrania, distensione addominale, vomito e mal di schiena. In un'analisi combinata di quattro studi clinici che coinvolge 332 pazienti trattati con DNG 2 mg/die, ha riportato come circa il 4,5% dei pazienti ha interrotto la terapia con DNG a seguito di eventi avversi.

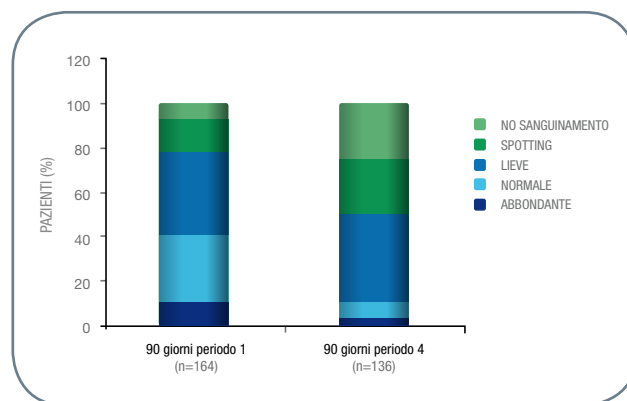
Quindici gravi eventi avversi sono stati riportati da 11 pazienti trattati, ma solo cinque eventi (depressione [tre] e cisti ovariche [due]) sono stati considerati correlati al trattamento [63]. Il DNG, rispetto al leuprolide, è stato associato ad una frequenza numericamente inferiore di sintomi legati ad ipoestrogenismo, quali mal di testa (12,5% vs 19,5%), vampate di calore (0% vs 7,0%), secchezza vaginale (1,7% vs 7,0%), diminuzione della libido (4,2% vs 6,3%) e disturbi del sonno (1,7% vs 7,8%) [61].

### DNG e profilo di sanguinamento

DNG, come gli altri progestinici, provoca con l'uso continuo atrofia endometriale, che conduce ad un pattern di sanguinamento irregolare; infatti, nella maggior parte delle pazienti trattate si verificano modificazioni nel profilo del sanguinamento mestruale responsabili della comparsa di spotting, sanguinamenti

irregolari o amenorrea [45, 62, 63]. Tuttavia, gli episodi di sanguinamento non sono stati riportati con elevata incidenza [45, 56, 61]. In nove pazienti trattati per 16 settimane con DNG, il sanguinamento irregolare era rappresentato da perdite ematiche della pseudodecidualia, riflettendo un effetto progestinico diretto del DNG sull'endometrio [45]. Un'analisi combinata dei diversi modelli di sanguinamento registrati quotidianamente in diari dai pazienti trattati con DNG 2mg/die (n = 290) o placebo (n = 92) in 12 o 24 settimane, (trial fase III) e uno di 52 settimane (estensione di fase III) è stato condotto tenendo in considerazione il periodo di riferimento di 90 giorni [61, 120, 121]. Ciò dimostra come nel tempo durante il trattamento, emerga una evidente riduzione nell'incidenza dei sanguinamenti irregolari con aumento dell'incidenza di amenorrea e solo lo 0,4% delle donne ha interrotto la terapia per questa motivazione [63] (Figura 5).

**Figura 5.** Punteggi medi della sintomatologia riferita prima e dopo trattamento con dienogest verso buserelina intranasale. Modificata da: Harada T. et al. *Fertil Steril* 2009 Mar; 91: 675-81.



Invece, per quanto concerne il profilo di sanguinamento correlato al DNG emerge la tendenza ad una minore intensità degli episodi in caso di utilizzo prolungato nel tempo fino all'osservazione dell' amenorrea nel secondo periodo di riferimento [56]. L'utilizzo di un regime di associazione costituito da terapia con GnRH-a (per 4-6 mesi) seguito dalla somministrazione a lungo termine, per almeno 12 mesi, di DNG garantisce una riduzione degli episodi sanguinamento uterino che spesso

si manifestano durante il trattamento DNG, come conseguenza tipica a livello endometriale della sua azione progestinica [45].

### Profilo di sicurezza del DNG

Sulla mammella è stato effettuato un piccolo trial, sull'azione di una dose elevata di DNG (20 mg/die per 24 settimane) (prima del farmaco e dopo 24 settimane di trattamento). In tutte le donne, è stata osservata ecograficamente una riduzione significativa delle dimensioni della mammella con regressione delle caratteristiche tipiche della mastopatia [122]. Questo aspetto non può essere generalizzato perché non tutti i progestinici hanno gli stessi effetti [123,124].

Il trattamento con DNG alla dose efficace stabilita per il trattamento dell'endometriosi, cioè 2mg/die, determina una caduta dei valori sierici di estrogeni a livelli anovulatori, anche se, sorprendentemente, né i livelli di LH né di FSH sono stati fortemente influenzati [50,125]. Anche la misurazione ecografica concomitante ha rilevato la presenza di follicoli ovarici di diametro inferiore ai 10 mm in corso di terapia. Da questi dati, è probabile che DNG abbia solo deboli effetti centrali e inibisca la follicologenesi principalmente attraverso un'azione diretta periferica.

Per valutare la dose a cui DNG sarebbe in grado di inibire l'ovulazione, in un recente studio che prevedeva l'utilizzo del DNG 0,5, 1, 2, o 3mg/die (n = 102) è stata valutata l'attività ovarica al terzo giorno del ciclo misurando le dimensioni del follicolo e i livelli sierici degli ormoni steroidei [126]. Alla dose di 2mg/die non si è verificata alcuna ovulazione già durante il primo periodo di osservazione (giorni 1-36) con conferma anche nei successivi periodi di osservazione (giorni 37-72) e ripristino della stessa dopo la sospensione del trattamento.

Di importanza clinica è anche il risultato che con la dose giornaliera utilizzata per il trattamento dell'endometriosi, si mantiene ancora una certa attività follicolare indicativa di una produzione continua di E<sub>2</sub>, tipica del range della fase follicolare iniziale ma incapace a

rappresentare uno stimolo alla riattivazione delle lesioni endometriose, ma tali da evitare la comparsa di segni e sintomi da ipoestrogenismo (es. vampate di calore e la perdita ossea).

La densità minerale ossea (BMD) è stata valutata in 21 pazienti prima e dopo sei mesi di cura con DNG e non è stata osservata riduzione nella densità minerale ossea media. In 29 pazienti trattate con leuprolide acetato, dopo lo stesso periodo di trattamento è stata riscontrata una riduzione media del 4,04%±4,84% ( $\delta$  fra gruppi = 4,29%; 95% IC: 1,93 - 6,66; p<0,0003). Nella popolazione caucasica la densità minerale ossea è stata ridotta con leuprolide ed è rimasta stabile con DNG (-4,04% vs 0,25%, p = 0,0003) [61], mentre nelle donne giapponesi, la buserelina ha ridotto la densità minerale ossea significativamente più del DNG (-2,6% vs -1,0%, p = 0,003) [59].

Il riassorbimento osseo è apparso elevato con leuprolide dalla valutazione dei marcatori del metabolismo osseo, ma non con DNG [61] allo stesso modo, triptorelina, si associa ad aumenti dei livelli di fosfatasi alcalina, riflettendo un aumento del turnover osseo [110]. I cambiamenti dalla densità minerale ossea della colonna lombare misurata alla MOC DEXA rispetto al basale evidenziati, -1.6±2,4% e -1.7± 2,2% (media ± deviazione standard) a 24 e 52 settimane rispettivamente, non mostrano alcuna diminuzione cumulativa statisticamente significativa in caso di utilizzo prolungato. Lo studio sui marcatori del metabolismo osseo non ha mostrato alcuna modifica dei marcatori del metabolismo osseo, salvo un leggero aumento solo nel siero osteocalcina, un marker di formazione ossea.

Durante il trattamento con DNG fino a 15 mesi (n=168) non sono state osservate alterazioni significative nei parametri standard di laboratorio (parametri ematologici ed ematochimici, enzimi epatici, lipidogramma. Il profilo lipidico (soprattutto HDL e colesterolo) ed i livelli di glucosio nel sangue sono risultati simili in entrambi i gruppi (DNG vs triptorelina) [110]. Non ci sono notizie di rilevanti effetti andro-

genici come aumento di peso, acne, alopecia, o irsutismo a conferma di come il DNG non rappresenta un preparato ad azione androgena [127]. Stesso profilo di sicurezza era stato già sostenuto da uno studio multicentrico condotto in Giappone (n = 135) utilizzando DNG, 1 mg per via orale due volte al giorno esteso a 52 settimane, [58].

Focalizzando l'attenzione più sulle comuni reazioni avverse al farmaco in caso di terapia a lungo termine, nessun cambiamento clinicamente significativo è stato rilevato nell'incidenza o nella gravità delle reazioni avverse al DNG (funzionalità epatica, BMI, acne) durante il periodo di trattamento (52 settimane) in quanto di lieve entità, spesso risolti durante l'assunzione o al termine somministrazione del farmaco in esame. Anche alte dosi di DNG 20 mg/die somministrata per 24 settimane in 21 pazienti con endometriosi non mostrano effetti significativi dal punto di vista clinico sull'emostasi, esami ematochimici, funzionalità tiroidea, surrenalica, ed epatica, sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati o sull'equilibrio elettrolitico [128].

### Il ruolo del DNG nella terapia dell'endometriosi

L'endometriosi è una malattia cronica, causa di infertilità e di dolore pelvico cronico, la cui eziopatogenesi è incerta e ad insorgenza spesso precoce. L'endometriosi va intesa come condizione di grande impatto sociale che colpisce le donne in età riproduttiva interferendo sulla propria qualità di vita con ripercussioni negative sulla propria vita sociale, di coppia e con effetti psico-fisici spesso

debilitanti [129]. I costi diretti relativi all'endometriosi sono stati notevoli soprattutto in relazione ai ricoveri ospedalieri [130]. Volendo anche sottolineare un aspetto di natura economica è emerso dall'analisi dei costi in Germania che l'introduzione del DNG per il trattamento dell'endometriosi associata a dolore pelvico cronico (EAPP) potrebbe portare a notevoli risparmi sulle spese. In caso di utilizzo del solo progestinico, piuttosto che un agonista del GnRH, è stata stimata una riduzione del 1,1% nel bilancio totale per il trattamento EAPP dopo 5 anni di terapia con un risparmio sul totale della popolazione tedesca di €4.98 milioni [131].

L'insieme delle caratteristiche di efficacia e sicurezza sopradescritte, che hanno riscontrato un miglioramento della propria qualità della vita, offrono prove a supporto dell'uso del DNG nella cura dell'endometriosi, la quale rappresenta al giorno d'oggi una vera e propria sfida terapeutica [5-7].

In sintesi, l'efficacia del DNG nel migliorare i sintomi e i segni dell'endometriosi non è inferiore rispetto a quella della leuprolide, né tantomeno diversa da quella della buserelina o triptorelina, ma sicuramente superiore rispetto al placebo [49]. Il DNG non mostra gli effetti ipoestrogenici degli agonisti del GnRH, e, in particolare, non determina alterazioni sistemiche. La sua efficacia e tollerabilità sono state evidenziate anche in caso di terapie a lungo termine; pur mostrando una certa incidenza di sanguinamento vaginale, generalmente ben tollerato, che manifesta una tendenza a diminuire nel tempo per intensità e frequenza. Pertanto, il DNG orale 2mg/die rappresenta un'efficace opzione terapeutica per il trattamento a lungo termine dell'endometriosi.

## Bibliografia

- 1 World Endometriosis Research Foundation [online]. Available from URL: <http://www.endometriosisfoundation.org/> [Accessed 2010 Oct 1]
- 2 National Institutes of Health Endometriosis. 2007; Available at: <http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/endometriosis> (October 2009, date last accessed).
- 3 European network on endometriosis [online]. Available from URL: <http://www.endonetwork.eu/> [Accessed 2010 Oct 1]
- 4 Muse KN, Wilson EA. How does mild endometriosis cause infertility? *Fertil Steril* 1982;38:145-52.
- 5 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
- 6 Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Physician* 2006;74:594-600.
- 7 Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 2007;87:1277-86.
- 8 Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009 Jan 15; 360:268-79
- 9 Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010 Jun 24; 362:2389-98
- 10 Bur ME, Greene GL, Press MF. Estrogen receptor localization in formalin-fixed paraffin embedded endometrium and endometriotic tissues. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:140-51.
- 11 Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Gynecol* 1992;166:740-5.
- 12 Donnez J, Nisolle M, Grandjean P, Gillerot S, Clerckx F. La place des agonistes de la GnRH dans le traitement par voies endoscopiques de l'endométriose et des fibromyomes. *Contracept Fertil Sex* 1993;21:59-62.
- 13 Henzl MR, Cordon SL, Moghissi K, Buttram VC, Bergqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1998;318:485-9.
- 14 Wheeler JM, Knittle JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. Efficacy results. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1367-71.
- 15 Dorangeon P, Buvat-Herbaut M, Buvat J, Thomas JL. Traitement de l'endométriose par l'acétate de norgestrel. *Gynecologie* 1993;1:139-43.
- 16 Hornsteins MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopy surgery of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-4
- 17 Bruhat MA, Canis M. Diagnostic et traitement actuel de l'endométriose externe. *Contracept Fertil Sex* 1986;14:617-27.
- 18 Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441-461.
- 19 European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (online update 2007 Jun) [online]. Available from URL: <http://guidelines.endometriosis.org/index.html> [Accessed 2010 Oct 1]
- 20 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (Green-top guideline no. 24). 2006 Oct [online].
- 21 Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD002122.
- 22 Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000346.
- 23 Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY () Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2009; 91:40-45
- 24 Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88:789-794
- 25 Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10:137-162.
- 26 Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003;9:387-96.
- 27 Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69:649-675
- 28 Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:133-150.
- 29 Schlaf WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-325.
- 30 Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-256.
- 31 Rahman M, Berenson AB. Predictors of higher bone mineral density loss and use of depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 2010;115:35-40
- 32 Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* (2005) 12:179-189
- 33 Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-184
- 34 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1538-1583
- 35 Davis LJ, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD001019.
- 36 Oettel M, Gräser T, Hoffman H. Why dienogest as a progestogenic component of postmenopausal nonandrogenic hormone replacement therapy. *Drugs Today* 2001;37:3-15.
- 37 Lippert TH, Mueck AO. The clinical importance of dienogest. In: Teichmann AT, editor. *Dienogest - preclinical and clinical features of a new progestogen*. Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag; 1995. p. 261-74.
- 38 Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:109-13.
- 39 Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011;6:5-15.
- 40 Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacolo-



- gical features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4:315-24.
- 41 Keder LM. A new estradiol-dienogest oral contraceptive marks "The Pill's" 50th anniversary. *Am J Ther* 2011;18:38-44.
- 42 Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-norprogesterin without 17 $\alpha$ -ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995;31:517-36.
- 43 Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging* 2004;21:865-83.
- 44 Köhler G, Goretzlehner G, Amon I. Therapy of endometriosis with dienogest [in German]. *Zentralbl Gynakol* 1987;109:795-801.
- 45 Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007;6:223-8.
- 46 Nikschick S, Kohler G, Mannchen E. Carbohydrate metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Exp Clin Endocrinol* 1989;94: 211-4.
- 47 Mueck AO. Progestin effects in endometriosis treatment: new research on mechanisms. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;3:469-72.
- 48 Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1997 23 45-62
- 49 McCormack Paul L.. Dienogest. A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs* 2010; 70 (16): 2073-2088
- 50 Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008 Feb; 73:222-31
- 51 Mochida Pharmaceutical Co. Ltd. Drug interview form: DINagest Tab. 1 mg (dienogest film-coated tablets) for the treatment of endometriosis. 2007 Dec, 1-82
- 52 Zimmerman H, Thebault JJ, Duvauchelle T, Mignot A, Renoux A, Gualano V. Pharmacokinetics of estradiol valerate 2mg + dienogest 2mg after single and repeated oral administration in healthy postmenopausal women. *Clin Drug Invest* 2000;20:123-34.
- 53 Foster RH, Wilde ML. Dienogest. *Drugs* 1998 Nov; 56 (5): 825-33; discussion 834-5
- 54 Moore C, Carol W, Graiser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Investig* 1999; 18: 271-8
- 55 Klipping C, Duijkers I, Faustmann S, et al. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest [abstract no. P-304]. *Fertil Steril* 2010;94: S181
- 56 Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 193-8
- 57 Momoeda M, Taketani Y. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis [in Japanese]. *J Pharmacol Ther* 2007; 35: 769-83
- 58 Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 Dec; 35: 1069-76
- 59 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis: a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675-81
- 60 Australian Government: Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for dienogest. 2010 Sep [online]. Available from URL: <http://www.tga.gov.au/pmeds/auspar/auspar-visanne.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
- 61 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633-41
- 62 Medicines Evaluation Board (Netherlands). Visanne\_ (dienogest 2mg tablet): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/IBteksten/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
- 63 Medicines Evaluation Board (Netherlands). Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands: Visanne (dienogest), tablets, 2mg. 2010 Mar [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
- 64 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.
- 65 Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:736-740.
- 66 Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y and Nozawa S. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:216-226
- 67 Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, Kanzaki H. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001;7:341-7.
- 68 Horie P, Harada T, Mitsunari M, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N . Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83:1530-1535.
- 69 Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol* 2006;119:229-40.
- 70 Kim YA, Kim JY, Kim MR, Hwang KJ, Chang DY, Jeon MK. Tumor necrosis factor-alpha-induced cyclooxygenase-2 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis by stromal cell culture through nuclear factor-kappaB activation. *J Reprod Med* 2009;54:625-30.
- 71 Gonzalez-Ramos R, Van Langendonck A, Defrere S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, et al. Involvement of the nuclear factor-kappaB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:1985-94.
- 72 Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, Mizuguchi K, Kiyono T, Inoue M, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009;15:693-701
- 73 Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 2011;76:60-7
- 74 Yamanaka K., Xu B., Suganuma I., Kusuki I., Mita S., Shimizu Y., Mizuguchi K., Kitawaki J. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertility and Sterility*. 2012;97
- 75 Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Mor-

- phometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:681-4.
- 76 Gross, J., Azizkhan, R.G., Biswas, C., Bruner, R.R., Hsieh, D.S., Folkman, J. Inhibition of tumor growth, vascularization, and collagenolysis in the rabbit cornea by medroxyprogesterone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1981; 78, 1176-1180.
- 77 Oikawa, T., Hiragun, A., Yoshida, Y., Ashino-Fuse, H., Tominaga, T., Iwaguchi, T. Angiogenic activity of rat mammary carcinomas induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and its inhibition by medroxyprogesterone acetate: possible involvement of anti-angiogenic action of medroxyprogesterone acetate in its tumor growth inhibition. *Cancer Lett.* 1988; 43, 85-92.
- 78 Yamamoto, T., Terada, N., Nishizawa, Y., Petrow, V. Angiostatic activities of medroxyprogesterone acetate and its analogues. *Int. J.Cancer* 1994;56, 393-399.
- 79 Moghissi, K.S., Boyce, C.R. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet. Gynecol.* 1976; 47, 265-267.
- 80 Cullinan-Bove K, Koos RD. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth. *Endocrinology* 1993;133:829-837
- 81 Huang JC, Liu DY, Dawood MY. The expression of vascular endothelial growth factor isoforms in cultured human endometrial stromal cells and its regulation by 17beta-oestradiol. *Mol Hum Reprod* 1998;4:603-607
- 82 Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955:139-146. discussion 157-138, 396-406.
- 83 Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, Fan TP, Smith SK. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889-2899.
- 84 Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2007;13:331-342.
- 85 Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794-814.
- 86 Iruela-Arispe L, Porter P, Bornstein P, Sage EH. Thrombospondin-1, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progesterone in the human endometrium. *J Clin Invest* 1996;97:403-12.
- 87 Nor JE, Mitra RS, Sutorik MM, Mooney DJ, Castle VP, Polverini PJ Thrombospondin-1 induces endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis by activating the caspase death pathway. *J Vasc Res* 2000; 37:209-18.
- 88 Tan X-J, Lang J-H, Liu D-Y, Shen K, Leng J-H, Zhu L. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility* vol. 78, no. 1, July 2002.
- 89 Hickey M, Fraser IS. A functional model for progestogen-induced breakthrough bleeding. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl. 3):1-6.
- 90 Jondet M, Vacher-Lavenu MC, Chapron C. Image analysis measurements of the microvascularisation in endometrium, superficial and deep endometriotic tissues. *Angiogenesis* 2006;9:177-182.
- 91 Monckedieck V, Sannecke C, Husen B, Kumbartski M, Kimmig R, Totsch M, Winterhager E, Grummer R. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod* 2009;15:633-643.
- 92 Katayama H, Katayama T, Uematsu K, Hiratsuka M, Kiyomura M, Shimizu Y, Sugita A, and Ito M. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Human Reproduction*, Vol.25, No.11 pp. 2851-2858, 2010
- 93 Sakata M, Terakawa N, Mizutani T, Tanizawa O, Matsumoto K, Terada N et al. Effects of danazol, gonadotropin-releasing hormone agonist, and a combination of danazol and gonadotropin-releasing hormone agonist on experimental endometriosis. *AJOG* 1990;163:1679-1684.
- 94 Wright JA & Sharpe-Timms KL. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models for adhesion formation and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1995 63 1094-1100.
- 95 Sakura Y, Masaki T, Sudo K, Nomura M & Shino A. Histological studies on the therapeutic effect of sustained release microspheres of a potent LHRH agonist (Leuprorelin acetate) in an experimental endometriosis model in rats. *Endocrinologia Japonica* 1990 37 719-729.
- 96 Halme J, Becker S & Haskell S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987 156 783-789.
- 97 Eisermann J, Gast MG, Pineda J, Odem RR & Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertility and Sterility* 1988 50 573-579.
- 98 Taketani Y, Kuo TM & Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992 167 265-270.
- 99 Uda S & Umesaki N. The role of peritoneal macrophage in infertility associated with endometriosis: animal experiment. *Acta Obstetrica et Gynecologica Japonica* 1991 43 497-502.
- 100 Oosterlynck DJ, Vandeputte M, Cornillie FJ, Koninckx PR & Waer M. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and Sterility* 1991 56 45-51.
- 101 Ishikawa N. Changes in natural killer (NK) activity and fertility during the establishment of experimental endometriosis in the rat. *Acta Obstetrica et Gynecologica Japonica* 1995 47 457-464.
- 102 Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M & Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1992 58 290-295.
- 103 Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of dienogest 1, 2 and 4 mg daily in endometriosis. *Hum Reprod* 2010;108:21-5.
- 104 Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43(3):351-2.
- 105 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
- 106 Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Review. Drugs Today* 1999;35:41-52.
- 107 Köhler G, Lembke S, Brachmann K, Foth D, Happke S. Behavior of parameters of liver metabolism in intermediate-term use of the gestagen dienogest in the treatment of endometriosis [in German]. *Zentralbl Gynakol* 1989;111: 807-10.
- 108 Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Bauer HH, von Hayn C, Moore C, et al. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception* 2002;65:223-9.
- 109 Schindler AE, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C.

- High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:9-17.
- 110 Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77:684-92.
- 111 Köhler G, Goretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:633-5.
- 112 Seitz C, Gerlinger C, Marr J, Schürmann R. A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of 12 weeks of dienogest 2 mg/day for the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2008;90:S140.
- 113 Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertil Steril* 2009;92:S107.
- 114 Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Long-term experience with dienogest for the treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study [abstract no. 0835]. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107 Suppl. 2: S332.
- 115 Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:229-39.
- 116 Miller JD, Shaw RW, Casper RF, et al. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1998;70:293-6.
- 117 Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011;157:212-216
- 118 Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994;271:1609-14.
- 119 Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF $\alpha$  treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2017-23.
- 120 Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:167-173
- 121 Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986; 34: 253-60
- 122 Schindler AE, Henkel A, Christensen B, Oettel M, Moore C. Dienogest and the breast. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:472-4.
- 123 Neubauer H, Yang Y, Seeger H, et al. The presence of a membrane-bound progesterone receptor sensitizes the estradiol-induced effect on the proliferation of human breast cancer cells. *Menopause* 2011;18:845-50.
- 124 Ruan X, Neubauer H, Yang Y, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric*, in press. [Q25] Moore C, Carol W, Gräser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 1999;18:271-8.
- 125 Schleussner E, Miichels E, Bethge W, Klinger G. Die Wirkung von Dienogest auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse: Ergebnisse einer Pilotstudie. In: Teichmann AT, editor. *Dienogest – Präklinik und Klinik eines neuen Gestagens*. Berlin: Walter de Gruyter; 1995. p. 171-9.
- 126 Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of health women. *J Clin Pharmacol* 2011 [Epub ahead of print].
- 127 Kohler G, Brackmann K. Modification des paramètres du métabolisme lipidique sous traitement de l'endométriose par dienogest. *N Klin Med* 1987;42:2103-5.
- 128 Schindler AE, Henkel A, Moore C, et al. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. Epub 2009 Dec 15
- 129 Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004;49:115-20.
- 130 Gao X, et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006
- 131 Knight C, Colligs A, Lipinski J. A budget impact analysis of dienogest in treating endometriosis associated pelvic pain in Germany [abstract no. PIH8]. *Value Health* 2009 Oct; 12 (7): A291. Plus poster presented at the 12th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2009 Oct 24-27; Paris

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Visanne 2 mg compresse.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di dienogest. Eccipienti: ogni compressa contiene 62,8 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa. Compresse da bianche a biancastre, rotonde, piatte, con bordi smussati, di 7 mm di diametro, con la lettera "B" impressa su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche - Trattamento dell'endometriosi. 4.2 Posologia e modo di somministrazione - Modo di somministrazione:

Per uso orale. Posologia: Il dosaggio di Visanne è di una compressa al giorno senza interruzione, da assumere preferibilmente alla stessa ora ogni giorno, se necessario con una piccola quantità di liquido. La compressa può essere assunta indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte in modo continuo indipendentemente dal sanguinamento vaginale. Quando una confezione è terminata si deve iniziare la successiva senza interruzione. Non c'è esperienza nel trattamento con Visanne di pazienti con endometriosi per periodi superiori ai 15 mesi. Il trattamento può cominciare in qualsiasi giorno del ciclo mestruale. Qualsiasi trattamento ormonale contraccettivo va interrotto prima di iniziare Visanne. In caso di necessità contraccettiva, dovrebbero essere impiegati metodi non ormonali (ad es. metodi di barriera). Comportamento in caso di dimenticanza di una o più compresse: L'efficacia di Visanne può essere ridotta in caso di dimenticanza di una o più compresse, vomito e/o diarrea (che si verifichi entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa). In caso di dimenticanza di una o più compresse, la donna deve prendere una sola compressa appena se ne ricorda e quindi proseguire con l'assunzione il giorno successivo al solito orario. Una compressa non assorbita a causa di vomito o diarrea deve analogamente essere sostituita con un'altra compressa. Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti - Popolazione pediatrica: L'uso di Visanne non è indicato nelle bambine prima del menarca. La sicurezza e l'efficacia di Visanne nelle adolescenti (dal menarca ai 18 anni) non è stata ancora confermata. Popolazione geriatrica: Non ci sono indicazioni relative all'uso di Visanne nella popolazione geriatrica. Pazienti con compromissione della funzionalità epatica: Visanne è controindicato nelle pazienti con grave malattia epatica in atto o pregressa (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con compromissione della funzionalità renale: Non ci sono dati che suggeriscano la necessità di un adattamento posologico nelle pazienti con compromissione della funzionalità renale. **4.3 Controindicazioni** - Visanne non deve essere usato in presenza delle condizioni sotto elencate, che derivano in parte da informazioni su altri preparati a base di solo progestinico. Nel caso in cui una di tali condizioni insorga durante l'uso di Visanne, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. • patologia tromboembolica venosa attiva; • patologie arteriose e cardiovascolari in atto o pregresse (ad esempio, infarto del miocardio, evento cerebrovascolare, cardiopatia ischemica); • diabete mellito con interessamento vascolare; • grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità degli indici di funzionalità epatica; • tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi; • tumori maligni accertati o sospetti dipendenti dagli ormoni sessuali; • perdite ematiche vaginali di natura non accertata; • ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** - Poiché Visanne è un preparato a base di solo progestinico, si può presumere che le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego per i preparati a base di solo progestinico siano valide anche per Visanne, sebbene non tutte le avvertenze e le precauzioni si basino su dati emersi negli studi clinici con Visanne. Qualora una delle condizioni/fattori di rischio sotto riportate si presenti o peggiori, deve essere eseguita un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare o continuare il trattamento con Visanne. • Gravi sanguinamenti uterini - I sanguinamenti uterini, per esempio in donne con adenomiosi o leiomiomi uterini, possono peggiorare con l'uso di Visanne. Se il sanguinamento è abbondante e continuo, può condurre ad anemia (in alcuni casi grave). In caso di anemia, deve essere presa in considerazione l'interruzione di Visanne. • Cambiamenti nel profilo di sanguinamento - La maggioranza delle pazienti trattate con Visanne va incontro a cambiamenti nel profilo di sanguinamento mestruale (vedere paragrafo 4.8). • Disturbi circolatori - Sulla base degli studi epidemiologici non sembra che i preparati a base di solo progestinico siano associati ad aumento del rischio di infarto del miocardio o di tromboembolismo cerebrale. Il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrali è correlato piuttosto con l'aumentare dell'età, l'ipertensione ed il fumo. Nelle donne ipertese, il rischio di ictus può essere leggermente aumentato dall'uso di preparati a base di solo progestinico. Alcuni studi indicano che ci può essere un lieve aumento del rischio, sebbene non statisticamente significativo, di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) in associazione con l'uso di preparati a base di solo progestinico. I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il tromboembolismo venoso (TEV) comprendono: anamnesi personale o familiare positiva (TEV in un fratello o in un genitore in età relativamente precoce), età, obesità, immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore o traumi importanti. In caso di periodi prolungati di immobilizzazione, è consigliabile sospendere l'uso di Visanne (almeno 4 settimane prima in caso di chirurgia elettiva) e non riprendere il trattamento fino a 2 settimane dopo una completa ripresa della mobilità. Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolismo durante il puerperio. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se si presentano sintomi di trombosi arteriosa o venosa o se si sospettano tali patologie. • Tumori - Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano contraccettivi orali (CO) hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella, soprattutto utilizzando i preparati estro-progestinici. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati (COC). Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Il rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella nelle utilizzatrici di preparati a base di solo progestinico è paragonabile a quello associato con l'uso di COC. Tuttavia, per i preparati a base di solo progestinico i dati si basano su una popolazione di utilizzatrici più limitata e quindi risultano meno conclusivi rispetto a quelli relativi ai COC. Questi studi non dimostrano l'esistenza di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle utilizzatrici di CO, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di CO tende ad essere

cl clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso. Nelle donne che assumono sostanze ormonali come quella contenuta in Visanne, sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume Visanne presenta forte dolore nella parte superiore dell'addome, ingrossamento epatico o segni di emorragia intra-addominale, deve essere preso in considerazione un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

- **Osteoporosi** - Nelle pazienti ad aumentato rischio di osteoporosi deve essere eseguita un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare il trattamento con Visanne, poiché i livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente diminuiti durante il trattamento con Visanne (vedere paragrafo 5.1).
- **Altre condizioni** - Le pazienti con anamnesi di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se la depressione si ripresenta in forma grave. Generalmente, il dienogest non sembra avere effetti sulla pressione arteriosa nelle donne normotese. Tuttavia, se durante l'uso di Visanne si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa che si mantiene nel tempo, è consigliabile sospendere l'assunzione di Visanne e trattare l'ipertensione. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione di Visanne. Il dienogest può avere un lieve effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. Le donne diabetiche, in particolare quelle con un'anamnesi di diabete gravidico, devono essere monitorate accuratamente durante l'uso di Visanne. Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di Visanne. Le gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di preparati a base di solo progestinico usati come anticoncezionali si manifestano con maggior probabilità in sede ectopica rispetto alle gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Pertanto, nelle donne con anamnesi di gravidanza extrauterina o con compromissione delle tube uterine, l'uso di Visanne deve essere deciso solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Durante l'uso di Visanne possono presentarsi follicoli ovarici persistenti (spesso riferiti come cisti ovariche funzionali). La maggior parte di questi follicoli è asintomatica, sebbene alcune volte possano essere accompagnati da dolore pelvico.
- **Lattosio** - Ogni compressa di Visanne contiene 62,8 mg di lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto della quantità contenuta in Visanne.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - Effetti degli altri medicinali su Visanne**

- **Inibitori o induttori enzimatici (CYP3A4)** - I progestinici incluso il dienogest vengono metabolizzati soprattutto dal sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizzato a livello della mucosa intestinale e nel fegato. Pertanto, gli induttori o gli inibitori del CYP3A4 possono influenzare il metabolismo del progestinico. Un aumento della clearance degli ormoni sessuali dovuto ad induzione enzimatica può ridurre l'effetto terapeutico di Visanne con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati, quali ad esempio cambiamenti del profilo del sanguinamento uterino. Una riduzione della clearance degli ormoni sessuali dovuta ad inibizione enzimatica può aumentare l'esposizione al dienogest, con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati.
- **Sostanze con attività di induzione enzimatica** - Possono verificarsi interazioni con i farmaci (ad esempio, fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina e forse anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina e prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)) che inducono gli enzimi microsomiali (ad esempio gli enzimi del sistema del citocromo P450) e che possono comportare un aumento della clearance degli ormoni sessuali. L'induzione enzimatica massima non si osserva generalmente prima di 2-3 settimane, ma può permanere per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia. L'effetto dell'induttore del CYP3A4 rifampicina è stato studiato in donne sane in postmenopausa. La co-somministrazione di rifampicina con compresse di estradiolo valerato/dienogest ha portato ad una significativa diminuzione delle concentrazioni di dienogest ed estradiolo allo stato stazionario e dell'esposizione sistemica ai principi attivi. L'esposizione sistemica al dienogest e all'estradiolo allo stato stazionario, misurata dalla AUC (0-24 ore), è stata ridotta rispettivamente dell'83% e del 44%.
- **Sostanze con attività di inibizione enzimatica** - Gli inibitori noti del CYP3A4, quali gli antimicotici azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo), la cimetidina, il verapamil, i macrolidi (ad esempio eritromicina, claritromicina e roxitromicina), il diltiazem, gli inibitori delle proteasi (ad esempio ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), gli antidepressivi (ad esempio nefazodone, fluvoxamina, fluoxetina) ed il succo di pompelmo, possono aumentare i livelli plasmatici dei progestinici e causare effetti indesiderati. Uno studio per valutare l'effetto degli inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, eritromicina) sull'associazione di estradiolo valerato/dienogest, ha mostrato che i livelli plasmatici del dienogest allo stato stazionario erano aumentati. La co-somministrazione con ketoconazolo, un forte inibitore, ha determinato un aumento del 186% della AUC (0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario. La somministrazione concomitante con eritromicina, un moderato inibitore, ha aumentato la AUC (0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario del 62%. Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni.

**Effetti del dienogest sugli altri medicinali** - Sulla base degli studi d'inibizione in vitro, un'interazione clinicamente rilevante del dienogest con il metabolismo di altri medicinali mediato dal sistema citocromo P450 appare improbabile. Nota: consultare le informazioni per il medico sui medicinali concomitanti al fine di identificare potenziali interazioni.

**Interazioni con il cibo** - Un pasto standard con alto contenuto di grassi non ha influito sulla biodisponibilità di Visanne.

**Esami di laboratorio** - L'uso di progestinici può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici) quali ad esempio, la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori di riferimento di laboratorio.

**4.6 Gravidanza e allattamento**

- **Gravidanza** - Vi sono dati limitati riguardanti l'uso del dienogest in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Visanne non deve essere somministrato a donne in gravidanza perché non c'è necessità di trattare l'endometriosi durante la gravidanza.
- **Allattamento** - Il trattamento con Visanne durante l'allattamento non è raccomandato. Non è noto se il dienogest sia escreto nel latte umano. I dati nell'animale dimostrano che il dienogest viene escreto nel latte di ratto. La decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Visanne deve tenere conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.
- **Fertilità** - Sulla base dei dati disponibili, durante il trattamento con Visanne l'ovulazione è inibita nella maggior parte delle pazienti. Tuttavia, Visanne non è un contraccettivo. Se è richiesta la contraccezione, deve essere usato un metodo non ormonale (vedere paragrafo 4.2). Sulla base dei dati disponibili, il ciclo mestruale ritorna alla normalità entro due mesi dalla cessazione del trattamento con Visanne.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - I prodotti contenenti dienogest non alterano la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati** - Gli effetti indesiderati si manifestano più comunemente durante i primi mesi di trattamento con Visanne e tendono a diminuire con la prosecuzione del trattamento. Possono verificarsi cambiamenti delle caratteristiche del sanguinamento, come spotting, sanguinamenti irregolari o amenorrea. Nelle utilizzatrici di Visanne sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati durante il trattamento con

Visanne sono: cefalea (9,0%), fastidio al seno (5,4%), umore depresso (5,1%) e acne (5,1%). Inoltre, nella maggior parte delle pazienti trattate si verificano modificazioni nel profilo del sanguinamento mestruale. I profili del sanguinamento mestruale sono stati valutati sistematicamente attraverso i diari delle pazienti e sono stati analizzati utilizzando un periodo di riferimento di 90 giorni, come raccomandato dall'OMS (WHO 90 days reference period method). Durante i primi 90 giorni di trattamento con Visanne sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=290; 100%): amenorrea (1,7%), sanguinamento infrequente (27,2%), sanguinamento frequente (13,4%), sanguinamento irregolare (35,2%), sanguinamento prolungato (38,3%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (19,7%). Durante il quarto periodo di riferimento sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=149; 100%): amenorrea (28,2%), sanguinamento infrequente (24,2%), sanguinamento frequente (2,7%), sanguinamento irregolare (21,5%), sanguinamento prolungato (4,0%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (22,8%). Cambiamenti nei profili del sanguinamento mestruale sono stati riportati solo occasionalmente come evento avverso dalle pazienti (vedere la tabella degli eventi avversi). Le frequenze delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (MedDRA SOCs) riportate con Visanne sono riassunte nella tabella sottostante. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Le frequenze derivano dai dati ottenuti da 4 studi clinici, che hanno coinvolto 332 pazienti (100%).

**Tabella 1. Effetti indesiderati, Studi clinici di fase III, N=332**

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumento di peso	diminuzione di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	umore depresso, disturbo del sonno, nervosismo, perdita della libido, cambiamento d'umore	ansia, depressione, sbalzi d'umore
Patologie del sistema nervoso	cefalea, emicrania	squilibri del sistema nervoso autonomo, disturbo dell'attenzione
Patologie dell'occhio		secchezza oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito
Patologie cardiache		disturbo aspecifico dell'apparato circolatorio, palpitazioni
Patologie vascolari		ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea
Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale, flatulenza, distensione addominale, vomito	diarrea, stitichezza, senso di fastidio all'addome, infiammazione gastrointestinale, grngivite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne, alopecia	secchezza della cute, iperidrosi, prurito, irsutismo, onicoclasia, forfora, dermatite, crescita anomala dei capelli, reazione di fotosensibilità, disturbi della pigmentazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mal di schiena	dolore osseo, spasmi muscolari, dolore alle estremità, pesantezza alle estremità
Patologie renali e urinarie		infezione delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	senso di fastidio mammario, ciste ovarica, vampate di calore, sanguinamento uterino/vaginale compreso lo spotting	candidiasi vaginale, secchezza vulvovaginale, secrezione genitale, dolore pelvico, vulvovaginite atrofica, nodulo mammario, mastopatia fibrocistica, indurimento mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, irritabilità	edema

#### 4.9 Sovradosaggio

Gli studi di tossicità acuta condotti con dienogest non indicano un rischio di effetti avversi acuti in caso di assunzione involontaria di un multiplo della dose terapeutica giornaliera. Non vi sono antidoti specifici. L'assunzione giornaliera di 20-30 mg di dienogest (10-15 volte superiore alla dose contenuta in Visanne) per un periodo di 24 settimane è stata molto ben tollerata.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici, codice ATC: G03D. Il dienogest è un derivato del nortestosterone privo di attività androgena, ma dotato piuttosto di un'attività antiandrogena pari a circa un terzo di quella del ciproterone acetato. Il dienogest si lega al recettore del progesterone dell'utero umano con un'affinità relativa pari a solo il 10% di quella del progesterone. Nonostante la sua bassa affinità per il recettore del progesterone, il dienogest ha un potente effetto progestinico *in vivo*. Il dienogest non ha una significativa attività androgena, mineralcorticoide o glucocorticoide *in vivo*. Il dienogest agisce sull'endometriosi riducendo la produzione endogena di estradiolo, con conseguente soppressione degli effetti trofici dell'estradiolo sia sull'endometrio eutopico sia su quello ectopico. In seguito a somministrazione continua, il dienogest crea

un ambiente endocrino ipoestrogenico ed iperprogestinico, causando una iniziale decidualizzazione del tessuto endometriale seguita da atrofia delle lesioni endometrioidiche. **Dati sull'efficacia** - Uno studio della durata di 3 mesi condotto su 198 pazienti con endometriosi ha dimostrato la superiorità di Visanne rispetto al placebo. Il dolore pelvico associato all'endometriosi è stato misurato su una Visual Analogue Scale (0-100 mm). Dopo 3 mesi di trattamento con Visanne è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo ( $\Delta=12,3$  mm; 95% IC: 6,4-18,1;  $p<0,0001$ ) ed una riduzione clinicamente significativa del dolore rispetto al basale (riduzione media= $27,4$  mm  $\pm$  22,9). Dopo tre mesi di trattamento, una riduzione del dolore pelvico associato all'endometriosi almeno del 50% senza aumento rilevante della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 37,3% delle pazienti trattate con Visanne (placebo: 19,8%); una riduzione del dolore pelvico associato all'endometriosi almeno del 75% senza rilevante aumento della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 18,6% delle pazienti trattate con Visanne (placebo: 7,3%). Il prolungamento in aperto del medesimo studio controllato verso placebo ha suggerito un miglioramento continuo del dolore pelvico associato all'endometriosi per un periodo di trattamento fino a 15 mesi. I risultati verso placebo sono supportati da quelli ottenuti in uno studio di confronto con un GnRH-agonista, della durata di 6 mesi, condotto su 252 pazienti con endometriosi. Tre studi condotti su un totale di 252 pazienti che hanno ricevuto una dose giornaliera di 2 mg di dienogest hanno dimostrato una riduzione importante delle lesioni endometrioidiche dopo 6 mesi di trattamento. In un piccolo studio ( $n=8$  pazienti per dose), è stato dimostrato che una dose giornaliera di 1 mg di dienogest induce uno stato anovulatorio dopo 1 mese di trattamento. L'efficacia contraccettiva di Visanne non è stata valutata in studi più ampi. **Dati sulla sicurezza** - I livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente soppressi durante il trattamento con Visanne. Attualmente non sono disponibili dati a lungo termine sulla densità minerale ossea (BMD) e sul rischio di fratture nelle utilizzatrici di Visanne. La BMD è stata valutata in 21 pazienti prima e dopo sei mesi di trattamento con Visanne e non è stata osservata riduzione nella densità minerale ossea media. In 29 pazienti trattate con leuprorelina acetato (LA), dopo lo stesso periodo di trattamento è stata riscontrata una riduzione media del  $4,04\% \pm 4,84\%$  ( $\Delta$  fra gruppi = 4,29%; 95% IC: 1,93 - 6,66;  $p<0,0003$ ) Durante un trattamento con Visanne fino a 15 mesi ( $n=168$ ) non sono state osservate alterazioni significative nei parametri standard di laboratorio (parametri ematologici ed ematochimici, enzimi epatici, lipidogramma, ed emoglobina glicata (HbA1C)). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** • **Assorbimento** - Dopo somministrazione orale, il dienogest viene rapidamente e quasi completamente assorbito. Concentrazioni sieriche di picco pari a 47 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 1 ora e mezza dall'ingestione di una compressa. La biodisponibilità è di circa il 91%. La farmacocinetica del dienogest è proporzionale alla dose entro l'intervallo di dosaggio di 1-8 mg. • **Distribuzione** - Il dienogest si lega all'albumina sierica e non alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG) né alla globulina che lega i corticoidi (CBG). Il 10% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, mentre il 90% è legato in modo aspecifico all'albumina. Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) del dienogest è di 40 l. • **Metabolismo** - Il dienogest viene completamente metabolizzato attraverso le vie note del metabolismo degli steroidi, con formazione di metaboliti per la maggior parte privi di attività endocrina. Studi in vitro ed in vivo dimostrano che il principale enzima coinvolto nel metabolismo del dienogest è il CYP3A4. I metaboliti sono escreti molto rapidamente e, di conseguenza, il dienogest immodificato risulta essere la frazione prevalente nel plasma. La clearance metabolica dal siero (Cl/F) è di 64 ml/min. • **Eliminazione** - I livelli sierici del dienogest diminuiscono con andamento bifasico. La fase terminale di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 9-10 ore. Il dienogest è escreto sotto forma di metaboliti con un rapporto di escrezione urinaria/fecale di circa 3:1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg. L'emivita di escrezione dei metaboliti urinari è di 14 ore. Dopo somministrazione orale, approssimativamente l'86% della dose viene eliminato entro 6 giorni. La maggior parte di questa quantità è eliminata entro le prime 24 ore soprattutto attraverso le urine. • **Condizioni allo stato stazionario** - La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dai livelli di SHBG. In seguito ad assunzione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 1,24 volte e lo stato stazionario è raggiunto dopo 4 giorni di trattamento. La farmacocinetica del dienogest dopo somministrazione ripetuta di Visanne può essere calcolata dalla farmacocinetica della dose singola. • **Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti** - Visanne non è stato studiato in modo specifico in soggetti con funzionalità renale compromessa. Visanne non è stato studiato in soggetti con funzionalità epatica compromessa. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** - I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Tuttavia, si deve tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** - cros повідone - lattosio monoidrato - magnesio stearato - cellulosa microcristallina - amido di patate - повідone K 25 - talco. **6.2 Incompatibilità** - Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** - 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** - Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - Le compresse sono confezionate in blister di pellicola verde trasparente in polivinilidene cloruro (PVDC), rivestita con polivinil cloruro (PVC) e foglio metallico in alluminio (lato opaco termosaldabile). Confezioni da: 28, 84 e 168 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento** - Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156, Milano (MI)

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041407014/M - 28 compresse - AIC n. 041407026/M - 84 compresse - AIC n. 041407038/M - 168 compresse

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23/01/2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2013

Classe C - RNR - Prezzo al Pubblico 56,00 Euro



Bayer HealthCare

Le spirali con la tecnologia  
al 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:**

MKT Pharma

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma • Tel. 0639372581 - Fax. 0645438292

e-mail: [info@mktpharma.it](mailto:info@mktpharma.it) • [www.mktpharma.it](http://www.mktpharma.it)



Dal seme della ricerca...  
nascono i nostri prodotti

L'efficacia e la sicurezza  
offerti dalla scienza



- PCOS
- INFERTILITÀ
- SINDROME METABOLICA

#### WORLDWIDE

BULGARIA  
CILE  
CIPRO  
ITALIA  
TURCHIA  
UNGHERIA  
POLONIA  
SLOVACCHIA  
EGITTO

LIBANO  
MAROCCO  
MESSICO  
PERÙ  
FRANCIA  
GERMANIA  
AUSTRIA  
UCRAINA  
LETTONIA

PORTOGALLO  
SPAIN  
SUD AFRICA  
RUSSIA  
GRECIA  
ESTONIA  
LITUANIA  
EMIRATI ARABI  
USA

LO.LI. pharma

# Anrologia, biologia e microchirurgia ... un triplice impegno per il maschio infertile

Lamberto Coppola<sup>1,2,3</sup>, Valerio D'Orazi<sup>1,3</sup>, Ilaria Ortensi<sup>1,3</sup> e Andrea Ortensi<sup>1,3</sup>

Centri Integrati di Andrologia e Fisiopatologia e Criobiologia della Riproduzione Umana Tecnomed (Nardò - Lecce)<sup>1</sup>, Casa di Cura "Prof. Petrucciani" (Lecce)<sup>2</sup> ed Unità Operativa Complessa di Microchirurgia Casa di Cura "Fabia Mater" (Roma)<sup>3</sup>

È noto che il potenziale di fertilità umano è più basso rispetto a quello degli altri animali, aggirandosi intorno al 25% al di sotto dei 30 anni.

Da più parti viene segnalata una ulteriore tendenza alla riduzione di tale indice, specialmente nella civiltà occidentale industrializzata, ciò non solo per quanto concerne il genere umano, ma anche per alcune specie animali, qualora siano esposti in un ambiente ecologicamente malsano.

Il progressivo abbassarsi dei limiti minimi della fertilità maschile secondo i criteri quantitativi, nel tempo, ha ridimensionato sempre più il concetto numerico di oligozoospermia quale fattore di sterilità ed ha sempre più valorizzato l'aspetto qualitativo e morfologico degli spermatozoi umani.

Nel nostro paese ogni anno si formano circa 450.000 nuove coppie, tra matrimoni e convivenza di fatto. Considerando che il 20-25% di coppie ha problemi di infertilità, si può stimare che ogni anno in Italia 90.000 nuove coppie con difficoltà riproduttive si vengono ad aggiungere a quelle degli anni precedenti non trattate e con terapie in corso.

Non è da trascurare inoltre che la sterilità è una malattia che può durare anche per un ventennio: si stima che oggi in Italia più di 1.000.000 coppie (*vale a dire circa 2.000.000 persone!*) siano sterili; calcolando inoltre che il 40% della sterilità di coppia è imputabile a problematiche andrologiche e il 20% a problematiche di entrambi i partner, si stima che circa 1.000.000 uomini siano affetti oggi da

sterilità maschile. In Italia ci sono 7.000.000 di individui maschi in età riproduttiva, pertanto si può sicuramente affermare che nel terzo millennio un italiano su dieci è sterile.

Ne consegue quindi che l'infertilità maschile è sicuramente da annoverarsi tra le malattie sociali, in considerazione anche del fatto che la problematica riscontrata nel maschio investe psicologicamente anche la moglie e quindi i dati su esposti vengono inesorabilmente a raddoppiarsi.

L'approccio attuale alla sterilità maschile in generale, nonché dell'azoospermia in particolare, prevede una serie di esami di routine, sia ormonali sia strumentali, preposti ad individuare le alterazioni a carico dell'apparato riproduttivo, siano esse di tipo funzionale o meccanico.

Se l'andrologo clinico esclude le cause endocrine, immunologiche, flogistiche e funzionali suscettibili di terapia medica, rimarranno da dimostrare e trattare le cause ostruttive e vascolari. In quest'ottica oggi ci viene in aiuto **la microchirurgia**, perché capace di intervenire in modo mirato e preciso su quelle parti così delicate e sottili quali sono le vie seminali, affermandosi sempre di più come valido strumento diagnostico e spesso risolutivo di alcune patologie riproduttive.

L'atteggiamento più moderno oggi prevede infatti l'esplorazione scrotale che va praticata dal microchirurgo preferibilmente in presenza dell'andrologo, allo scopo di identificare la normale anatomia del testicolo e delle vie seminali. In questo scenario di sinergica collaborazione

tra **l'andrologia** e la microchirurgia anche la vecchia biopsia del testicolo, in precedenza abbandonata dagli andrologi, torna ad essere un'indagine molto utile che permette di accertare la qualità dei tubuli seminiferi, l'eventuale presenza di dotti seminali dilatati nell'epididimo e l'atteggiamento morfo-funzionale del parenchima gonadico.

Inoltre la contemporanea presenza del **biologo della riproduzione** e dell'annesso **laboratorio di criobiologia** con banca etica del seme permette poi, qualora vengano reperiti spermatozoi intraparenchimali, la loro conservazione senza sottoporre il paziente ad ulteriore intervento sullo scroto.

In caso di **AZOOSPERMIA OSTRUTTIVA (OA)** si potrà procedere durante l'esplorazione anche alla ricostruzione microchirurgica delle vie di deflusso spermatico e ripristinare possibilmente la fertilità naturale, utilizzando strumentario adatto e mezzi ottici di ingrandimento che vanno dai 4 ai 40 X.

In campo andrologico attualmente l'ingombrante microscopio operatorio (**Fig. 1**) tende a cedere il passo al più moderno e snello **Varioscope**, che come si evince dalla **Fig. 2**, risulta essere sicuramente agevole e facilmente trasportabile. I cavi di collegamento video sono compatibili con qualsiasi videocamera e con gli schermi attualmente in dotazione di ogni sala operatoria.

**Figura 1.** Microscopio operatorio



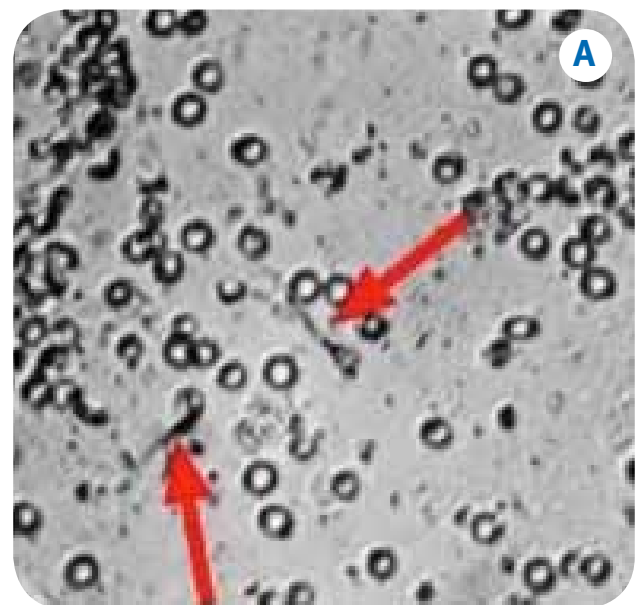
**Figura 2.** Varioscopio



La tecnica deve essere precisa e delicata e richiede un notevole allenamento al microscopio operatorio. Il successo si ha nel 70% dei casi, con l'inizio di una paternità entro un anno dall'intervento.

Per la gestione del 30% degli insuccessi microchirurgici anche in questo caso (**Fig. 3**) vengono prelevati comunque spermatozoi intraparenchimali dai tubuli seminiferi, dall'epididimo o dal deferente (**A**) che, una volta crioconservati in azoto liquido, a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  (**B**), potranno poi essere utilizzati in un secondo tempo per le tecniche di riproduzione assistita (**C**).

**Figura 3.** Tecniche di criobiologia della riproduzione (Sequenza)



**Figura 3.** Tecniche di criobiologia della riproduzione (Sequenza)



Ma la Microchirurgia Andrologica riveste un ruolo ancora più importante nella gestione del paziente AZOOSPERMIA NON OSTRUTTIVA (NOA) dove la MicroTESE rappresenta un valido supporto alle tecniche di PMA.

In un nostro lavoro presentato nel 2007 al XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Andrologia (SIA) abbiamo infatti evidenziato come l'approccio microchirurgico (MK) all'Azoospermia Non Ostruttiva (NOA) aumenti il tasso di recupero di gameti intraparenchimali.

### Materiali e metodi

Lo studio si basa sull'analisi comparativa di un gruppo di 8 pazienti affetti da NOA sottoposti a TESE presso altri centri e successivamente inviati alla nostro centro con indicazione di recupero MK di gameti. Età media: 28 anni. Volume testicolare rilevato ecograficamente tra i 10 ed 14 ml; valori di FSH tra 10 e 15 mUI/ml per 6 soggetti, appena superiore ai 20 mUI/ml in 2. Eziologia riconducibile a sofferenza testicolare primaria essenziale (5 casi), e criptorchidismo bilaterale spontaneamente risoltosi in periodo puberale (3 casi).

Nelle precedenti biopsie, 3 bilaterali e 5 monolaterali, il recupero di gameti risultava positivo in 1 paziente (12,5%). Quadri istologici riscontrati: arresto maturativo incompleto (3 casi) e SCOS incompleta (5 casi).

Gli 8 pazienti sono stati sottoposti a reintervento, compreso il soggetto con recupero chirurgico positivo che aveva esaurito i gameti crioconservati a causa dell'insuccesso delle ICSI.

La tecnica: incisione equatoriale dell'albuginea e microdissezione Doppler-guidata della polpa testicolare. L'ausilio del Microscopio Operatore (4-40x) permette, all'operatore esperto, di riconoscere foci parenchimali con tubuli qualitativamente migliori; l'utilizzo del Doppler intraoperatorio facilita l'identificazione di tessuto maggiormente irrorato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a MicroTESE bilaterale ai fini di crioconservazione.

### Risultati

Degli 8 pazienti precedentemente sottoposti a TESE convenzionale, il recupero di gameti è avvenuto in 6 soggetti (75%), prevalentemente dal testicolo destro.

In 4, i biologi hanno rilevato rari spermatozoi, ma normoconformati e qualitativamente adatti a tecniche ICSI; per 2 pazienti veniva segnalata scarsa qualità dei gameti. È stata confermata la precedente diagnosi in 2 casi: 1 recupero positivo (12,5%) ed un recupero negativo (12,5%).

### Conclusioni

Pur basandosi su una casistica limitata, questo studio comparativo dimostra che l'ausilio del Microscopio Operatore, l'esecuzione cor-

retta della Microdissezione tubulare e l'esperienza dell'operatore nella valutazione della polpa testicolare, aumentano sensibilmente il tasso di successo nel recupero di gameti in soggetti affetti da NOA.

In considerazione del fine ultimo di questo intervento, ossia la paternità, segnaliamo l'importanza delle corrette indicazioni al trattamento delle NOA da parte dell'andrologo, il cui coordinamento clinico-biologico è essenziale per il buon esito delle procedure tecniche.

Un altro campo di applicazione della microchirurgia andrologica è inoltre il **REVERSAL DELLA VASECTOMIA**, vale a dire la ricanalizzazione delle vie seminali (*così come le tube nelle donne*) rese impervie dalla sterilizzazione chirurgica. In questi ultimi anni la vasectomia è in continuo aumento, specie nel mondo occidentale.

In Europa sarebbero circa 11 milioni i partner che hanno optato per questa soluzione così drastica, ma parallelamente aumenta in maniera significativa anche la richiesta di ripristino della fertilità, in quanto i motivi, quasi sempre di carattere socio-economico che spingono molte coppie verso la sterilizzazione, possono successivamente venire a mancare.

Vale la pena precisare che in questo specifico caso le percentuali di successo del ripristino microchirurgico delle vie di deflusso salgono dal 70% al 90%.

Riteniamo infine indispensabile ricordare il ruolo e l'importanza della collaborazione tra le giovani discipline nella correzione del **VARICOCELE**. E' noto infatti quanto siano diversi i gameti di un soggetto affetto da questa patologia vascolare venosa rispetto al soggetto normale, a causa delle gravi

aneuploidie presenti e alle alterazioni morfologiche specialmente a livello della testa, della cromatina e della regione acrosomiale. In questi, noi andrologi preferiamo infatti ricorrere al trattamento microchirurgico o/e a quello percutaneo endovascolare con scleroembolizzazione della vena spermatica attraverso la vena renale a Sn e la vena cava a Dx. Entrambi i metodi sono da considerarsi andrologicamente validi, in quanto risparmiano i linfatici e l'arteria spermatica, nonché hanno una bassa incidenza di recidive (*al massimo 3 - 4 %*). L'intervento classico invece è oggi sempre e comunque sconsigliato, qualsiasi sia la via di accesso, essendo foriero di recidive (circa il 20%) e di potenziale morbilità andrologica postoperatoria (idrocele per blocco linfatico, atrofie testicolari per occlusione dell'arteria).

La scelta della via da intraprendere è sicuramente determinata dalla dinamica del reflusso venoso, preferendo **la via endovascolare** nei casi, certamente più frequenti, di incompetenza venosa reno-spermatica, mentre la **via microchirurgica** quando il reflusso è iliaco-spermatico, se esiste un doppio distretto o/e una bilateralità della patologia, nel varicocele insorto nel monorchide e nei casi di recidiva. L'indicazione alla correzione microchirurgica del varicocele è infine indicata in tutti quei casi in cui la patologia è accompagnata ad **INGUINOSCROTALGIA**, vale a dire dolore testicolare cronico.

In questi soggetti infatti giova associare alla legatura microchirurgica delle vene spermatiche anche l'intervento di **avventiziectomia** dell'arteria spermatica, tecnica proposta in Italia da Andrea Ortensi e collaboratori. Tale accorgimento risolve in modo radicale il dolore testicolare cronico, molto spesso associato a varie patologie andrologiche, compreso lo stesso varicocele.

## Bibliografia

1. CITTADINI E. et al. : La sterilità maschile, una sfida per il terzo millennio. Edizioni NIS (La Nuova Italia Scientifica), Roma, 1996.
2. COLPI G.M. Infertilità maschile oggi. Editor: Giovanni M. Colpi, 1/2001.
3. COPPOLA L. et al.: Vasectomia, alternativa contraccettiva al maschile: quello che il ginecologo oggi dovrebbe sapere, *Repronews*, 26-30, 2, 2012.
4. COPPOLA L. et al : Ruolo dell'andrologo nella P.M.A.; Atti del convegno "Riproduzione assistita, routine e ricerca 2002", Ascoli Piceno, Ottobre 2002.
5. COSTA M. et al: Valutazione funzionale della capacità fecondante seminale. In: *Atti SIGO*, 484, 1996.
6. DONDERO F. et al : Diagnosi e terapia dell'ipofertilità maschile. In: *Fisiopatologia della Riproduzione, Protocolli diagnostici e terapeutici della Sifes*, 7, 1996.
7. GATTUCCIO F. :Varicocele ed infertilità, mito o realtà. COFESSE Edizioni, Palermo 2
8. HEIDENREICH A. et al: Management of chronic testalgia by microsurgical testicular denervation, *Urologe A.*;41(3):277-81 2002 May
9. KLIESH S.: Recombinant FSH and HCG for induction of spermatogenesis in a Hypogonadotropic male. *Fert. and Ster.*, 63, 6, 1326, 1995.
10. KRAUSZ C. et. al: Il ruolo della terapia medica dell'era ICSI. In: *Atti SIGO*, 470, 1996.
11. ORTENSI A et. al: Varicocele e PMA: come intervenire. Ovvero è giustificato l'approccio microchirurgico del varicocele prima delle tecniche di PMA? *Atti S.I.A., XXI Congresso Nazionale*, Trieste 2004.
12. ORTENSI A et. al: Ruolo della microchirurgia nel trattamento dell'azoospermia non ostruttiva. *Atti S.I.A., XXIV Congresso Nazionale*, Ancona 2007.
13. PIEDIFERRO G et al : La contraccezione maschile, *Minerva ginecologica*, 56, 469- 38, 2004.
14. RIBE N ET AL: Clinical follow-up after subinguinal varicocele ligation to treat pain, *Arch Ital Urol Androl.*;74(2):51-3; 2002 Jun
15. TROMBETTA C. et. al.: Linee guida sul varicocele. Società Italiana di Andrologia, Univ. di Trieste, 1997.
16. VICARI E. et al. : Diagnostic approach and therapeutic strategy in 133 infertile patients with astheno-necrozoospermia. *Arch.Ital.Urol.Androl.*, 71, 19-25, 1999.



nomegestrolo acetato 2,5 mg/estradiole 1,5 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Compresse attive bianche rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato). Compresse placebo gialle rivestite con film: la compressa non contiene principi attivi. Eccipienti: Ogni compressa attiva bianca rivestita con film contiene 57,71 mg di lattosio monoidrato. Ogni compressa placebo gialla rivestita con film contiene 61,76 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film (compressa). Compresse attive rivestite con film: bianche, rotonde, con la scritta "ne" impressa su entrambi i lati. Compresse placebo rivestite con film: gialle, rotonde, con la scritta "p" impressa su entrambi i lati. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.**

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Contraccezione orale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia Deve essere assunta una compressa ogni giorno, per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive bianche, seguite da 4 compresse placebo gialle. Una volta terminata una confezione si inizia immediatamente la confezione successiva, senza interrompere l'assunzione giornaliera delle compresse e indipendentemente dalla presenza o assenza del sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa bianca e può non essere ancora terminato all'inizio della nuova confezione. Vedere "Controllo del ciclo" nel paragrafo 4.4. **Popolazioni particolari** **Compromissione renale** Benché non siano disponibili dati in pazienti con compromissione renale, è improbabile che la compromissione renale abbia effetti sull'eliminazione di nomegestrolo acetato ed estradiolo. **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con insufficienza epatica. Poiché il metabolismo degli ormoni steroidei può essere compromesso nelle pazienti con malattia epatica grave, l'uso di Zoely non è indicato in queste donne fino a che i valori di funzionalità epatica non siano ritornati normali (vedere paragrafo 4.3). **Modo di somministrazione** Uso orale. **Come prendere Zoely** Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido, secondo necessità, nell'ordine indicato sul blister. Alla confezione sono allegate etichette adesive che recano l'indicazione dei 7 giorni della settimana. La donna deve scegliere l'etichetta che inizia con il giorno in cui comincia ad assumere le compresse e applicarla sul blister. **Come iniziare a prendere Zoely in assenza di una contraccezione ormonale precedente (nel mese passato)** La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno delle mestruazioni). In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivi orali combinati (COC), anello vaginale o cerotto transdermico)** La donna deve assumere Zoely preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo COC precedente, al più tardi il giorno successivo all'intervallo senza assunzione di compresse o con assunzione di compresse placebo del suo COC precedente. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Zoely preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva. **Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto, iniettabile) o di un dispositivo intrauterino ormonale (Intra Uterine System, IUS)** Il passaggio dalla minipillola può avvenire in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno successivo. Un impianto o IUS può essere rimosso in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno della rimozione. Nel caso di un contraccettivo iniettabile, Zoely deve essere assunto il giorno nel quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva. In tutti questi casi, alla donna deve essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo fino a che siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. **Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza** L'assunzione può essere iniziata immediatamente. In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza** Alla donna deve essere consigliata l'assunzione tra i giorni 21 e 28 dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'uso del COC deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale. Per l'uso durante l'allattamento vedere paragrafo 4.6. **Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse** Le raccomandazioni seguenti si riferiscono esclusivamente alla dimenticanza delle compresse attive bianche: In caso di ritardo inferiore a 12 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale. In caso di ritardo superiore a 12 ore

nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da tenersi in caso di dimenticanza si basa su due regole fondamentali: - sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive bianche per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. - quante più compresse attive bianche sono state dimenticate e quanto più vicino sono alle 4 compresse placebo gialle, tanto maggiore è il rischio di gravidanza. **Giorno 1-7** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio un preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. **Giorno 8-17** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. A condizione che la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se ha dimenticato più di 1 compressa, la donna deve essere istruita ad adottare ulteriori misure precauzionali per 7 giorni. **Giorno 18-24** Il rischio di affidabilità ridotta è imminente per la vicinanza con la fase di assunzione delle compresse placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, può ancora essere prevenuta una riduzione della protezione contraccettiva. Attenendosi ad una delle due opzioni seguenti non è quindi necessario adottare ulteriori misure contraccettive, a condizione che la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, deve attenersi alla prima delle due opzioni e adottare ulteriori misure precauzionali nei 7 giorni successivi. 1) La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale, fino a terminare le compresse attive. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere smaltite. La confezione blister successiva deve essere iniziata immediatamente. È improbabile che si verifichi un sanguinamento da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, ma durante l'assunzione delle compresse possono manifestarsi spotting o metrorragia. 2) La donna può anche essere istruita a interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione blister attuale. In tal caso, deve assumere le compresse placebo dell'ultima fila per un massimo di 4 giorni, compresi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e quindi proseguire con la confezione blister successiva. Se la donna ha dimenticato di assumere qualche compressa e conseguente assenza del sanguinamento da sospensione nella fase delle compresse placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. Dimenticanza di compresse placebo gialle La protezione contraccettiva non è ridotta. Le compresse gialle dell'ultima (4ª) fila del blister possono essere ignorate. Tuttavia, le compresse dimenticate devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di assunzione del placebo. **Avvertenze in caso di disturbi gastrointestinali** In caso di disturbi gastrointestinali gravi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa bianca, una nuova compressa deve essere assunta al più presto. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'ora di assunzione abituale. Qualora trascorrono più di 12 ore, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse". Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione, deve prelevare la compressa o le compresse bianche aggiuntive da un'altra confezione. **Come spostare o ritardare le mestruazioni** Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire con un'altra confezione blister di Zoely senza assumere le compresse placebo gialle della confezione attuale. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata, fino al termine delle compresse attive bianche della seconda confezione. L'assunzione regolare di Zoely riprenderà dopo che siano state assunte le compresse placebo gialle della seconda confezione. La donna nella fase di prolungamento del ciclo potrà presentare metrorragia o spotting. Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la fase delle compresse placebo gialle di un massimo di 4 giorni. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi il sanguinamento da sospensione e che si manifestino metrorragia e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come avviene quando ritarda la mestruazione). **4.3 Controindicazioni** I COC non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni riportate di seguito. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti 17β-estradiole, le controindicazioni dei COC contenenti etinilestradiole sono considerate valide anche

per Zoely. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Zoely, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta. - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Zoely. - Presenza o anamnesi di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare). - Presenza o anamnesi di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, angina pectoris). - Presenza o anamnesi di accidente cerebrovascolare. - Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali. - Presenza di un grave o di molteplici fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo 4.4), come ad es.: - diabete mellito con sintomi vascolari; - ipertensione grave; - dislipoproteinemia grave. - Predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, come ad es. resistenza alla proteina C attivata (APC), deficit di antitrombina-III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante). - Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia grave. - Presenza o anamnesi di malattia epatica grave fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica. - Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni). - Tumori maligni dipendenti da steroidi sessuali noti o sospetti (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella). - Emorragia vaginale non diagnosticata.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Avvertenze In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio citati di seguito, i benefici dell'uso di Zoely devono essere valutati caso per caso in rapporto ai possibili rischi e discussi con la donna prima che decida di assumere Zoely. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico dovrà quindi decidere se l'uso di Zoely debba essere interrotto. Tutti i dati riportati di seguito si basano sui dati epidemiologici ottenuti con COC contenenti etinilestradiolo. Zoely contiene 17 $\beta$ -estradiolo. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti estradiolo, le avvertenze sono considerate valide anche per Zoely. Patologie circolatorie - L'uso di un qualsiasi COC (Zoely compreso) comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato uso. L'aumento del rischio di TEV è massimo nel primo anno in cui la donna utilizza un contraccettivo orale combinato. - Gli studi epidemiologici hanno mostrato che, nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti basse dosi di estrogeni (<50  $\mu$ g di etinilestradiolo), l'incidenza della TEV è compresa tra circa 20 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti levonorgestrel) e 40 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti desogestrel/gestodene). In confronto, si osservano 5-10 casi per 100.000 anni-donna nelle non utilizzatrici e 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è fatale nell'1-2 % dei casi. Non è noto come Zoely influisca su questo rischio in confronto ad altri COC. - Dagli studi epidemiologici emerge inoltre un'associazione tra l'uso dei COC e un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio). - In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene o arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non esiste consenso sulla correlazione tra la comparsa di tali eventi e l'uso dei COC. - I sintomi della trombosi venosa o arteriosa o di un insulto cerebrovascolare possono comprendere: dolore e/o gonfiore inusuale unilaterale all'arto inferiore; dolore improvviso intenso al torace, con o senza irradiazione al braccio sinistro; dispnea improvvisa; crisi improvvisa di tosse; qualsiasi cefalea inusuale, grave, prolungata; improvvisa perdita parziale o totale del visus; diplopia; disartria o afasia; vertigine; collasso con o senza crisi focale; improvvisa debolezza o intorpidimento molto marcato a carico di un lato o di una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto. - Il rischio di eventi tromboembolici nelle utilizzatrici di COC aumenta con: • l'aumento dell'età; • un'anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi; • immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia rilevanti, qualsiasi intervento chirurgico a carico degli arti inferiori, trauma considerevole. In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso del medicinale (in caso di interventi di chirurgia elettiva almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Il trattamento antitrombotico deve essere preso in considerazione se l'uso del COC non è stato interrotto; • obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>). - Non esiste consenso sul ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio della trombosi venosa. • Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un insulto cerebrovascolare nelle utilizzatrici di COC aumenta con: - l'aumento dell'età; - il fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni d'età. Le donne di età superiore a 35 anni devono essere fortemente esortate a non fumare se desiderano utilizzare un COC); - dislipoproteinemia; - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>); - ipertensione; - emicrania; - patologia delle valvole cardiache; - fibrillazione atriale; - anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi. - Le altre condizioni mediche che sono state associate a eventi circolatori avversi comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattie intestinali infiammatorie croniche (ad es. morbo di Crohn o colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi. - L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6). - Un aumento della frequenza o gravità dell'emicrania (che può essere prodromica a un evento cerebrovascolare) durante l'uso del COC può essere un motivo per interrompere immediatamente l'uso di Zoely. Le utilizzatrici dei COC devono essere istruite specificamente a contattare il medico in caso

di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso del COC deve essere interrotto. Deve essere iniziata una contraccettazione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici). Tumori - In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di carcinoma cervicale nelle donne che utilizzano COC per periodi prolungati (> 5 anni), ma è ancora controverso quanto questi dati siano attribuibili ad altri fattori, come ad es. il comportamento sessuale e il virus del papilloma umano (HPV). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma cervicale nelle utilizzatrici di Zoely. - Con l'uso di COC a dosaggio superiore (50  $\mu$ g di etinilestradiolo), il rischio di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma ovarico è ridotto. Deve essere confermato se ciò sia valido anche per i COC contenenti 17 $\beta$ -estradiolo. - Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che esiste un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che attualmente utilizzano COC. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici attuali e recenti di COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende ad essere generalmente in uno stadio clinicamente meno avanzato del carcinoma diagnosticato nelle donne che non hanno mai utilizzato COC. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di questi due fattori. - In casi rari sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni nelle utilizzatrici di COC. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali con pericolo di vita. Un tumore epatico deve quindi essere considerato nella diagnosi differenziale in presenza di dolore grave in sede addominale superiore, aumento di volume del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle utilizzatrici di COC. Altre condizioni - Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono avere un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC. - Sebbene siano stati osservati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte utilizzatrici di COC, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una correlazione tra l'uso di COC e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e duratura durante l'uso di un COC, è prudente che il medico sospenda l'assunzione delle compresse e tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di COC può essere ripreso se è possibile ottenere valori pressori normali con la terapia anti-ipertensiva. - È stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei COC, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei COC non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremico-emolitica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi. - Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema. - La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico verificatosi per la prima volta durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali rende necessaria l'interruzione dell'uso dei COC. - Benché i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano COC a basse dosi (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione durante l'uso di un COC, in particolare nel primo mese di assunzione. - Il peggioramento di una depressione, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa sono stati associati all'uso dei COC. Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei COC. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Esame/consulto medico Prima di iniziare o riprendere l'uso di un COC deve essere raccolta l'anamnesi completa (comprendente l'anamnesi familiare) e deve essere esclusa una gravidanza. La pressione arteriosa deve essere misurata e, se indicato dal punto di vista clinico, deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e avvertenze (vedere paragrafo 4.4). La donna deve inoltre essere istruita a leggere con attenzione il foglio illustrativo e ad attenersi alle istruzioni. La frequenza e la natura dei successivi controlli periodici devono essere basate sulle linee guida standard e personalizzate per ogni donna. Le donne devono essere informate che i contraccettivi orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale. Efficacia ridotta L'efficacia dei COC può essere ridotta, ad esempio, in caso di dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Controllo del ciclo Con tutti i COC si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o metrorragia), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa 3 cicli. La percentuale di utilizzatrici di Zoely che ha manifestato perdite di sangue all'interno del ciclo dopo tale periodo di adattamento è stata del 15-20 %. Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, cause non ormonali devono essere considerate e procedure diagnostiche adeguate sono indicate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Può essere necessario un raschiamento. Nelle utilizzatrici di Zoely, la durata dei sanguinamenti da sospensione ammonta in media a 3-4 giorni. Nelle utilizzatrici di Zoely è anche possibile che non si verifichi il sanguinamento da sospensione, benché non siano in gravidanza.



Negli studi clinici, il sanguinamento da sospensione è stata assente nei cicli 1-12 nel 18-32 % dei casi. In tali casi, l'assenza del sanguinamento da sospensione non è stata associata a una maggiore frequenza di metrorragia/spotting nei cicli successivi. Il 4,6 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione nei primi tre cicli di utilizzo, e in questo sottogruppo l'assenza di sanguinamento da sospensione nei cicli successivi è stata frequente, essendo compresa tra il 76 % e l'87 % delle donne. Il 28 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione in almeno uno dei cicli 2, 3 e 4, associata con un'assenza di sanguinamento da sospensione più frequente nei cicli successivi, compresa tra il 51 % e il 62 %. Se il sanguinamento da sospensione è assente e Zoely è stato assunto secondo le istruzioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, una gravidanza deve essere esclusa prima di continuare l'uso di Zoely, se Zoely non è stato assunto come prescritto o in caso di assenza di due sanguinamenti da sospensione consecutivi. **Popolazione pediatrica** Non è noto se la quantità di estradiolo contenuta in Zoely sia sufficiente a mantenere livelli adeguati di estradiolo nelle adolescenti, in particolare per quanto riguarda l'acquisizione di massa ossea (vedere paragrafo 5.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** *Interazioni Interazioni di altri medicinali con Zoely* Le interazioni tra i contraccettivi orali e i medicinali induttori enzimatici possono indurre metrorragia e anche fallimento contraccettivo. Esempi di principi attivi che inducono gli enzimi epatici e, quindi, aumentano la clearance degli ormoni sessuali, comprendono: fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e medicinali o preparati erboristici contenenti erba di San Giovanni e, in misura ridotta, oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. Anche gli inibitori della proteasi HIV che hanno un potenziale di induzione (ad es. ritonavir e nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina ed efavirenz) possono influire sul metabolismo epatico. Con le sostanze induttrici degli enzimi epatici, deve essere utilizzato un metodo di barriera durante la co-somministrazione dei medicinali e nei 28 giorni successivi alla loro sospensione. In caso di trattamento prolungato con sostanze induttrici degli enzimi epatici deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo alternativo. Non sono stati effettuati studi di interazione con Zoely, ma due studi con rifampicina e ketoconazolo, rispettivamente, sono stati effettuati con una combinazione ad alte dosi di nomegestrolo acetato/estradiolo (nomegestrolo acetato 3,75 mg + 1,5 mg di estradiolo) in donne in post-menopausa. L'uso concomitante di rifampicina riduce l'AUC<sub>0-∞</sub> di nomegestrolo acetato del 95 % e aumenta l'AUC<sub>0-tlast</sub> di estradiolo del 25 %. L'uso concomitante di ketoconazolo (dose singola da 200 mg) non modifica il metabolismo dell'estradiolo, ma sono stati osservati aumenti privi di rilevanza clinica del picco di concentrazione (85 %) e dell'AUC<sub>0-∞</sub> (115 %) di nomegestrolo

acetato. Conclusioni simili sono attese nelle donne potenzialmente fertili. **Effetti di Zoely su altri medicinali** I contraccettivi orali possono alterare il metabolismo di altri medicinali. Particolare attenzione deve essere prestata all'interazione con lamotrigina. **Esami diagnostici** L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di determinate indagini di laboratorio, inclusi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. della globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni sono generalmente comprese negli intervalli normali di laboratorio. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Zoely non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Zoely, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta. La maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini di donne che hanno fatto uso di COC contenenti etinilestradiolo prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di COC contenenti etinilestradiolo nelle fasi precoci della gravidanza. I dati clinici su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti avversi di Zoely sul feto o neonato. Negli studi sugli animali è stata osservata una tossicità riproduttiva con la combinazione nomegestrolo acetato / estradiolo (vedere dati preclinici di sicurezza nel paragrafo 5.3). **Allattamento** Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno, ma non vi sono prove di effetti avversi sulla salute del bambino. L'allattamento può essere influenzato dai COC, perché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC non deve essere raccomandato fino allo svezzamento completo e alle donne che desiderano allattare deve essere proposto un metodo contraccettivo alternativo. **Fertilità** Zoely è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Con Zoely non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, nelle utilizzatrici di COC non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** *Riassunto del profilo di sicurezza* Sono stati condotti sei studi clinici multicentrici della durata massima di un anno per valutare la sicurezza di Zoely. Sono state arruolate in totale 3.434 donne di età compresa tra 18 e 50 anni, che hanno completato 33.828 cicli. **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse** Le reazioni avverse possibilmente correlate che sono state osservate nelle utilizzatrici di Zoely sono elencate nella tabella seguente. Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) e raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa secondo la terminologia MedDRA <sup>1</sup>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, ritenzione idrica	diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici		riduzione della libido, depressione/umore depresso, alterazioni dell'umore		aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		cefalea, emicrania		disturbi dell'attenzione
Patologie dell'occhio				intolleranza alle lenti a contatto/ secchezza oculare
Patologie vascolari			vampate	
Patologie gastrointestinali		nausea	Distensione addominale	secchezza del cavo orale
Patologie epatobiliari				colestiasi, colecistite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne		iperidrosi, alopecia, prurito, pelle secca, seborrea	cloasma, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			sensazione di pesantezza	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento da sospensione anomala	metrorragia, menorragia, dolore mammario, dolore pelvico	ipomenorrea, gonfiore mammario, galattorrea, spasmo uterino, sindrome premestruale, massa in sede mammaria, dispareunia, secchezza vulvovaginale	odore vaginale, fastidio vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			irritabilità, edema	fame
Esami diagnostici		aumento del peso corporeo	aumento degli enzimi epatici	

<sup>1</sup>Nell'elenco è riportato il termine MedDRA più adatto a descrivere una determinata reazione avversa. I sinonimi o le condizioni correlate non compaiono nell'elenco, ma devono essere tenuti in considerazione.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate** Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo è stata osservata una serie di reazioni avverse, che sono discusse più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. **4.9 Sovradosaggio** Dosi multiple massime pari a cinque volte la dose giornaliera di Zoely e dosi singole massime pari a 40 volte la dose giornaliera di solo nomegestrolo acetato sono state utilizzate nelle donne senza che si siano presentati problemi di sicurezza. Sulla base dell'esperienza complessiva con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presentarsi sono nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve perdita di sangue vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA14. Il nomegestrolo acetato è un progestinico altamente selettivo, derivato dal progesterone, un ormone steroideo naturale. Il nomegestrolo acetato presenta un'elevata affinità per il recettore umano del progesterone e possiede un'attività anti-gonadotropica, un'attività anti-estrogenica mediata dal recettore del progesterone, una moderata attività anti-androgenica, ed è privo di qualsiasi attività estrogena, androgena, glucocorticoidica o mineralcorticoidica. L'estrogeno contenuto in Zoely è il 17 $\beta$ -estradiolo, un estrogeno naturale identico al 17 $\beta$ -estradiolo endogeno umano. L'effetto contraccettivo di Zoely si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni della secrezione cervicale. In due studi comparativi randomizzati, in aperto, di efficacia-sicurezza, oltre 3.200 donne sono state trattate per un massimo di 13 cicli consecutivi con Zoely e oltre 1.000 donne con drospirenone 3 mg – etinilestradiolo 30  $\mu$ g (regime 21/7). Nel gruppo di Zoely sono stati riportati acne nel 15,4 % delle donne (contro il 7,9 % nel gruppo di confronto), aumento ponderale nell'8,6 % delle donne (contro il 5,7 % nel gruppo di confronto) e sanguinamento da sospensione anomala (principalmente assenza di sanguinamento da sospensione) nel 10,5 % delle donne (contro lo 0,5 % nel gruppo di confronto). Nello studio clinico condotto con Zoely nell'Unione Europea sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: Insuccesso del metodo: 0,40 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 1,03) Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 0,38 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 0,97). Nello studio clinico condotto con Zoely negli Stati Uniti sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: Insuccesso del metodo: 1,22 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,18) Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 1,16 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,08). In uno studio randomizzato, in aperto, 32 donne sono state trattate per 6 cicli con Zoely. Dopo l'interruzione dell'assunzione di Zoely, nel 79 % delle donne è stata osservata una ripresa dell'ovulazione nei primi 28 giorni successivi all'ultima compressa assunta. In uno studio clinico è stata valutata l'istologia endometriale in un sottogruppo di donne (n = 32) dopo 13 cicli di trattamento. Non sono stati rilevati risultati anomali. **Popolazione pediatrica** Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età. I dati farmacocinetici disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Nomegestrolo acetato Assorbimento** Il nomegestrolo acetato somministrato per via orale è assorbito rapidamente. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 7 ng/ml, sono raggiunte 2 h dopo somministrazione singola. La biodisponibilità assoluta di nomegestrolo acetato dopo una dose singola è del 63 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di nomegestrolo acetato. **Distribuzione** Il nomegestrolo acetato è ampiamente legato all'albumina (97-98 %), ma non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (*Corticoid Binding Globulin*, CBG). Il volume di distribuzione apparente di nomegestrolo acetato allo stato stazionario è di 1.645  $\pm$  576 l. **Metabolismo** Il nomegestrolo acetato è metabolizzato in molti metaboliti idrossilati inattivi da parte degli enzimi epatici del citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP3A5, con un possibile contributo di CYP2C19 e CYP2C8. Il nomegestrolo acetato e i suoi metaboliti idrossilati subiscono un esteso metabolismo di fase 2, con formazione di glucurone e solfato coniugati. La clearance apparente allo stato stazionario è di 26 l/h. **Eliminazione** L'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) è di 46 h (range di 28-83 h) allo stato stazionario. L'emivita di eliminazione dei metaboliti non è stata determinata. Il nomegestrolo acetato è escreto con le urine e le feci. Approssimativamente l'80 % della dose è escreto nelle urine e nelle feci entro 4 giorni. L'escrezione di nomegestrolo acetato è stata pressoché completa dopo 10 giorni e le quantità escrete sono state superiori nelle feci in confronto alle urine. **Linearità** È stata osservata linearità di dose nel range 0,625-5 mg (valutata in donne fertili e in post-menopausa). **Condizioni di stato stazionario** La farmacocinetica del nomegestrolo acetato non è influenzata dall'SHBG. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 12 ng/ml, sono raggiunte 1,5 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario sono di 4 ng/ml. **Interazioni farmacologiche** In vitro, il nomegestrolo acetato non determina induzione o inibizione di rilievo degli enzimi del citocromo P450 e non presenta interazioni clinicamente rilevanti con la

proteina di trasporto P-gp. **Estradiolo Assorbimento** L'estradiolo è soggetto a un marcato effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente dell'1 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di estradiolo. **Distribuzione** La distribuzione dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nell'organismo e generalmente presenti in concentrazioni maggiori negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. L'estradiolo circola nel sangue legato alla SHBG (37 %) e all'albumina (61 %), mentre solo l'1-2 % circa è libero. **Metabolismo** L'estradiolo esogeno somministrato per via orale è ampiamente metabolizzato. Il metabolismo dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. L'estradiolo è rapidamente trasformato nell'intestino e nel fegato in molti metaboliti, principalmente estrone, che vengono successivamente coniugati ed entrano nella circolazione enteroepatica. Esiste un equilibrio dinamico tra estradiolo, estrone ed estrone-solfato dovuto a diverse attività enzimatiche comprendenti estradiolo-deidrogenasi, sulfotransferasi e arilsolfatasi. L'ossidazione di estrone ed estradiolo è dovuta agli enzimi del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extraepatico), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9. **Eliminazione** L'estradiolo è rapidamente eliminato dalla circolazione. A causa del metabolismo e della circolazione enteroepatica è presente un ampio pool circolante di estrogeno solfati e glucuronidi. Ne deriva un'emivita di eliminazione di estradiolo altamente variabile corretta al basale, che è pari a 3,6  $\pm$  1,5 h in seguito a somministrazione endovenosa. **Condizioni di stato stazionario** Le massime concentrazioni sieriche dell'estradiolo ammontano a circa 90 pg/ml e sono raggiunte 6 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni sieriche medie sono di 50 pg/ml e questi livelli di estradiolo corrispondono alla fase precoce e tardiva del ciclo mestruale. **Popolazioni particolari Popolazione pediatrica** La farmacocinetica del nomegestrolo acetato (obiettivo primario) dopo una singola dose orale di Zoely è stata simile nelle adolescenti sane post-menarca e nei soggetti adulti. Tuttavia, dopo una singola dose orale, per la componente estradiolo (obiettivo secondario) l'esposizione è stata minore del 36 % nelle adolescenti in confronto ai soggetti adulti. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota. **Effetti della compromissione renale** Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie renali sulla farmacocinetica di Zoely. **Effetti della compromissione epatica** Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie epatiche sulla farmacocinetica di Zoely. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nelle donne con compromissione epatica. **Gruppi etnici** Non sono stati effettuati studi formali per determinare la farmacocinetica nei gruppi etnici. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estradiolo, nomegestrolo acetato o con la combinazione hanno evidenziato gli effetti previsti di estrogeni e progestinici. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati con la combinazione hanno evidenziato una tossicità fetale, compatibile con l'esposizione all'estradiolo. Con la combinazione non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi. Il nomegestrolo acetato non è genotossico. Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono favorire la proliferazione di determinati tessuti e tumori ormone-dipendenti. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa (comprese attive bianche rivestite con film e compresse placebo gialle rivestite con film)** Lattosio monoidrato Cellulosa microcristallina (E460) Crospovidone (E1201) Talco (E553b) Magnesio stearato (E572) Silice colloidale anidra. **Rivestimento della compressa (comprese attive bianche rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203) Titanio diossido (E171) Macrogol 3350 Talco (E553b). **Rivestimento della compressa (comprese placebo gialle rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203) Titanio diossido (E171) Macrogol 3350 Talco (E553b) Ferro ossido giallo (E172) Ferro ossido nero (E172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in PVC/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse rivestite con film bianche e 4 compresse rivestite con film gialle). Confezioni: 28 e 84 (3 x 28) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Le compresse dei COC (includere le compresse di Zoely) che non servono più non devono essere gettate nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Le sostanze ad attività ormonale contenute nella compressa possono avere effetti nocivi se raggiungono l'ambiente acquatico. Le compresse devono essere restituite alla farmacia o smaltite diversamente in condizioni di sicurezza in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Theramex S.r.l. Via Messina 38 20154 Milano Italia. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/11/690/001; AIC n. 041400019/E - 28 COMPRESSE (24 ATTIVE + 4 PLACEBO). EU/1/11/690/002; AIC n. 041400021/E - 3 x 28 COMPRESSE (24 ATTIVE + 4 PLACEBO). **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2011. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Novembre 2011. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



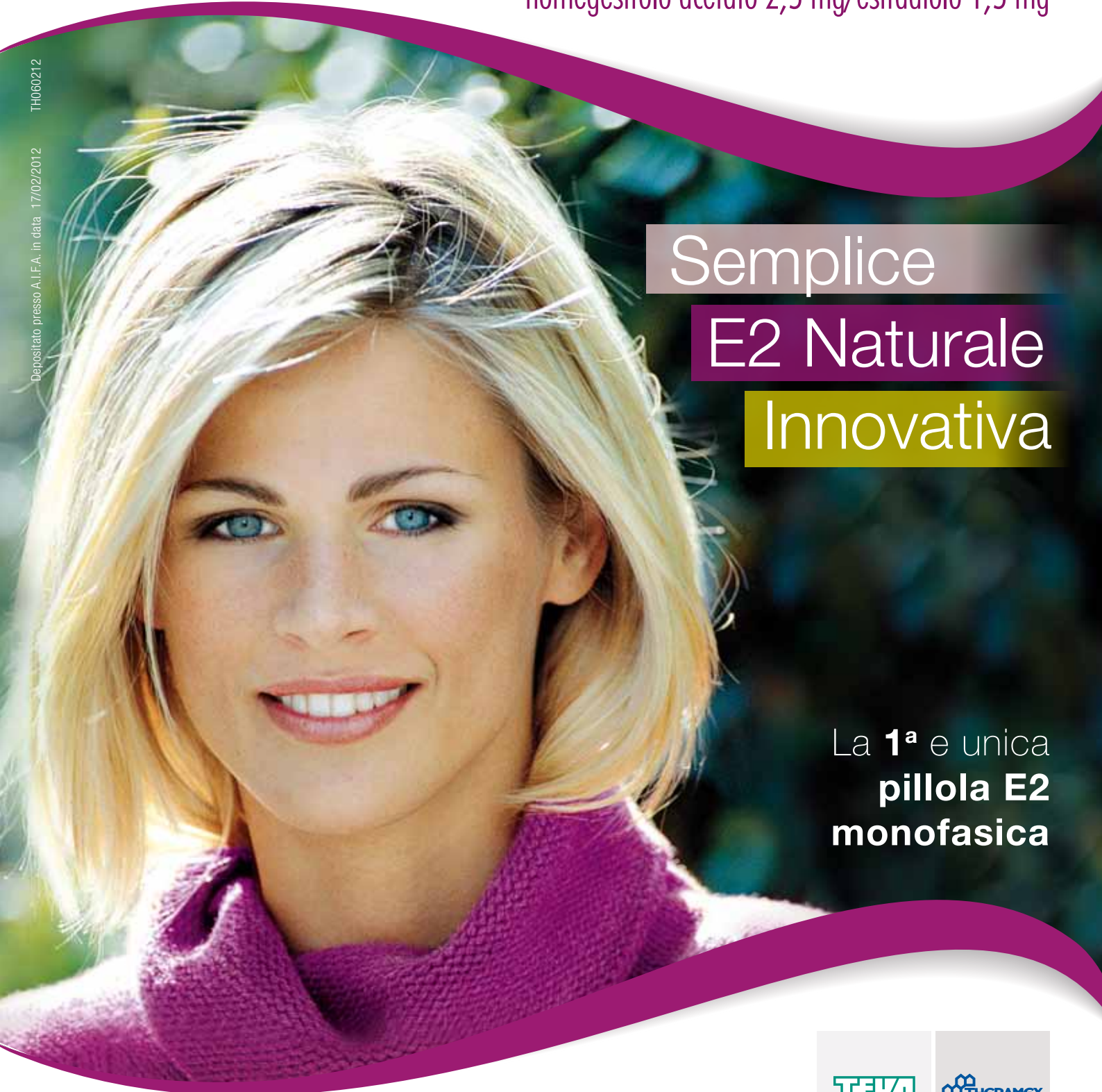


# zoely®

nomegestrolo acetato 2,5 mg/estradiolo 1,5 mg

TH060212

Depositato presso A.I.F.A. in data 17/02/2012



Semplice

E2 Naturale

Innovativa

La **1<sup>a</sup>** e unica  
**pillola E2**  
**monofasica**

TEVA

THERAMEX

Visanne® 

Dienogest  
compresse da 2 mg

Visanne®:  
la nuova terapia con  
indicazione specifica  
per il "trattamento  
dell'endometriosi"

A.N. n° L.IT.07.2013.0155 - Depositato presso AIFA il 1 agosto 2013



Bayer HealthCare