

Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

**OSTETRICA e GINECOLOGIA
2025**



4 APRILE

Salone Palazzo Roverella
C.so della Giovecca, 47
Ferrara

L'IMPIANTO SOTTOCUTANEO DALLA TEORIA ALLA REALTA' CONSULTORIALE

***DOTT. DEMETRIO COSTANTINO
RESPONSABILE M.O.
SALUTE DONNA AZIENDALE
AZIENDA USL FERRARA***

ETONOGESTREL “IMPIANTO SOTTOCUTANEO”

Contraccettivo ormonale, a lunga durata d'azione, efficace per 3 anni.

Impianto contenente solo progestinico: etonogestrel 68 mg (precaricato in un applicatore monouso) .

A CHI? A tutte le donne che lo richiedono!!!

☞ Sicuramente a donne con:

- ✓ Ipertensione
- ✓ Diabete complicato
- ✓ Anemia
- ✓ Controindicazioni all'uso di EP
- ✓ Donne che allattano

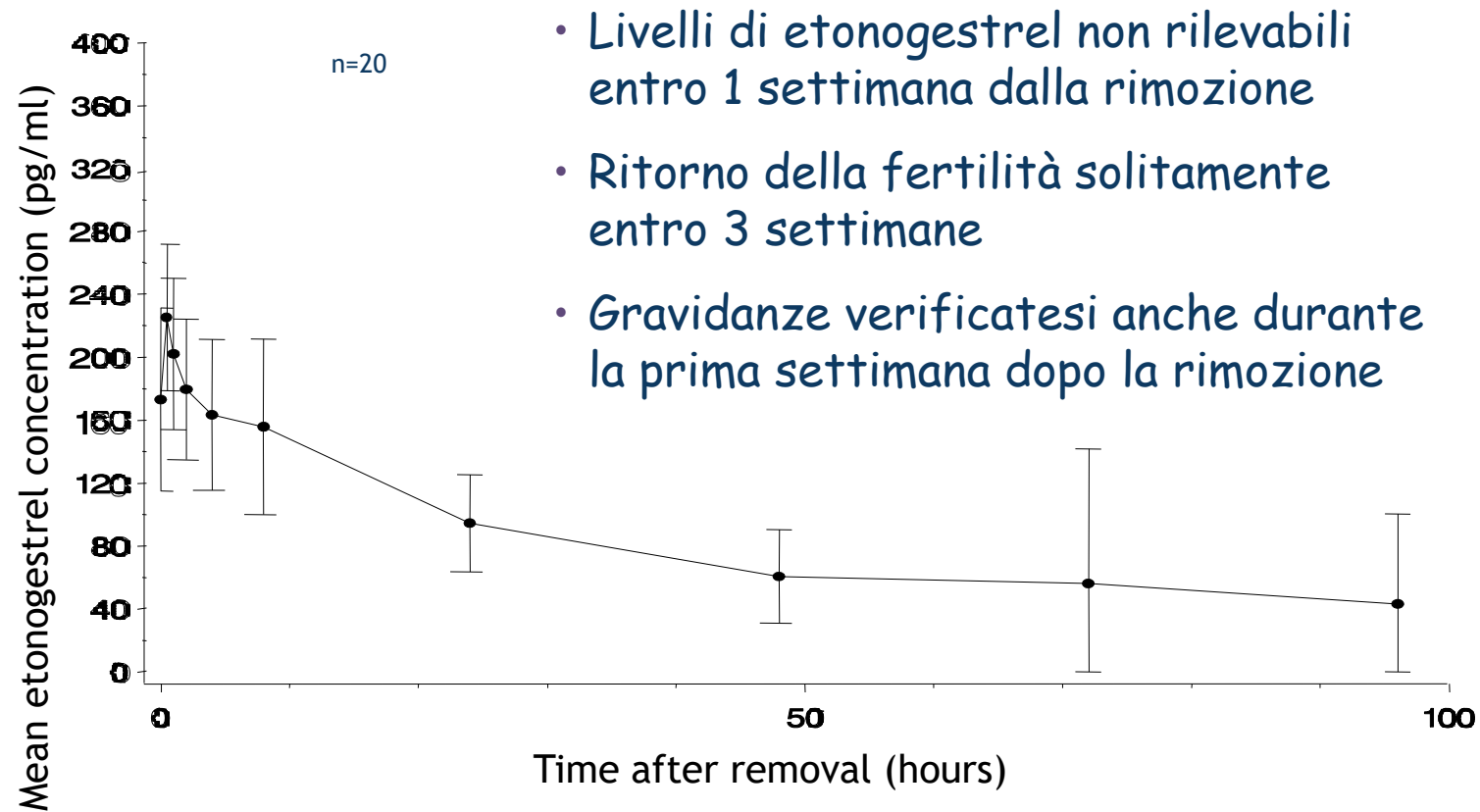
ETONOGESTREL: MECCANISMO D'AZIONE

- **Inibizione dell'ovulazione**
“ non sono state osservate ovulazioni nei primi due anni d'uso e solo raramente nel terzo anno”
- **Aumento della viscosità del muco cervicale**

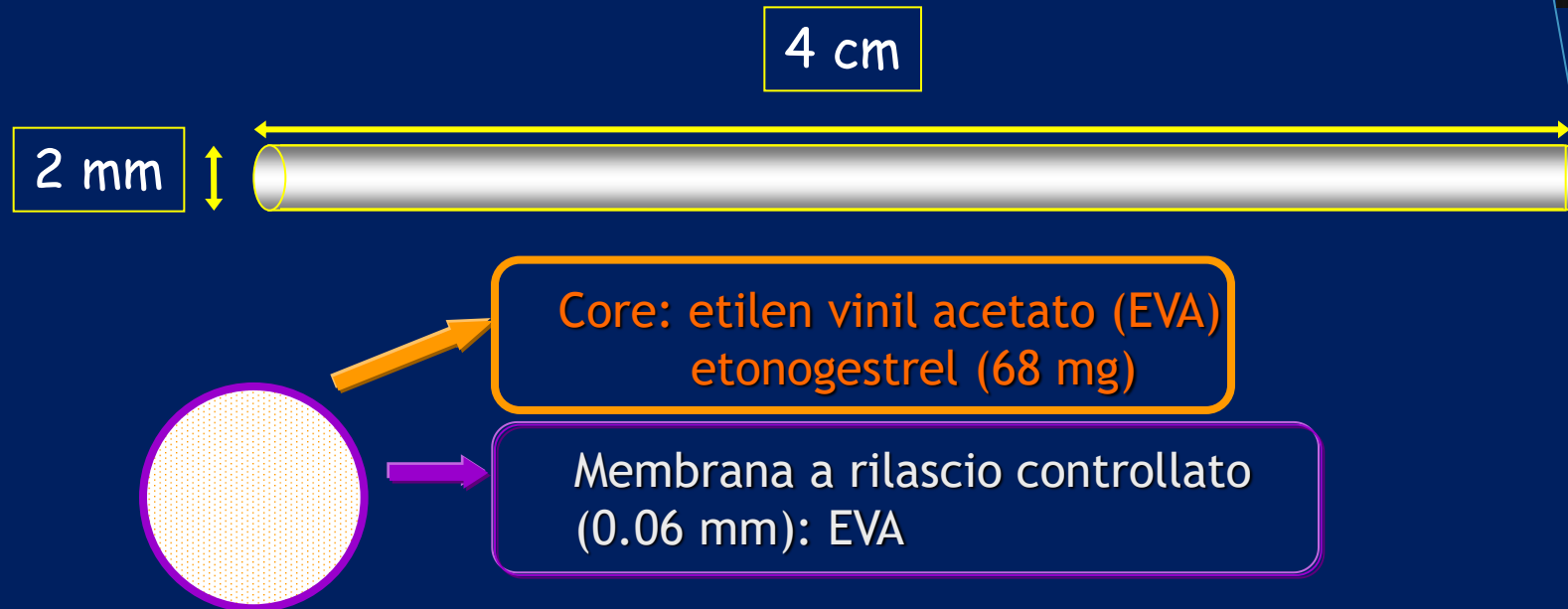
ETONOGESTREL : FARMACOCINETICA

- ❖ **Distribuzione**
 - 63% legato all'albumina
 - 35% legato all'SHBG
- ❖ **Eliminazione**
 - emivita 25 ore
 - ▶ - clearance 7.5 L/h
 - ▶ - biodisponibilità 94-99%
 - ▶ - urine 60%, feci 40%
- **Assenza di accumulo di ENG**

RAPIDA REVERSIBILITÀ: Assenza di accumulo di ENG



ETONOGESTREL IMPIANTO SOTTOCUTANEO



Approvato dal FDA nel 2006

Dose giornaliera di ENG necessaria per inibire l'ovulazione 90 pg/ml

- **Dopo 8 ore dall'impianto sono dosabili concentrazioni pari a $265,9 \pm 80,9$ pg/ml**
- **Massima concentrazione dopo 4 giorni, con variabilità individuale da 1 a 13 giorni**
- **Ad un anno: 196 pg/ml**
- **A 3 anni: 156 pg/ml**

*Croxatto HB. Contraception 2002;65:21-27; Implanon package insert. 2006
Organon USA Inc: Roseland, NJ; Makarainen L et al, Fertil Steril 1998;69:714-21;
Diaz S et al, Contraception 1991;44:393-408; Implanon Approval Letter,2006*

EFFICACIA

- ❑ Ha un'efficacia superiore al 99%¹ (Nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%)
- ❑ La maggioranza delle gravidanze indesiderate riportate nella pratica clinica sono correlabili a problemi di inserimento timing non corretto ed a **non rispetto delle indicazioni.**
- ❑ I farmaci che riducono l'efficacia dei contraccettivi orali riducono anche l'efficacia di Etonogestrel.
- ❑ Continuation rate a 1 anno: 70-92%

1-Graesslin et al, European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2008; 13(S1):4-12

2-Blumenthal et al, European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2008 ;13(S1):29-36

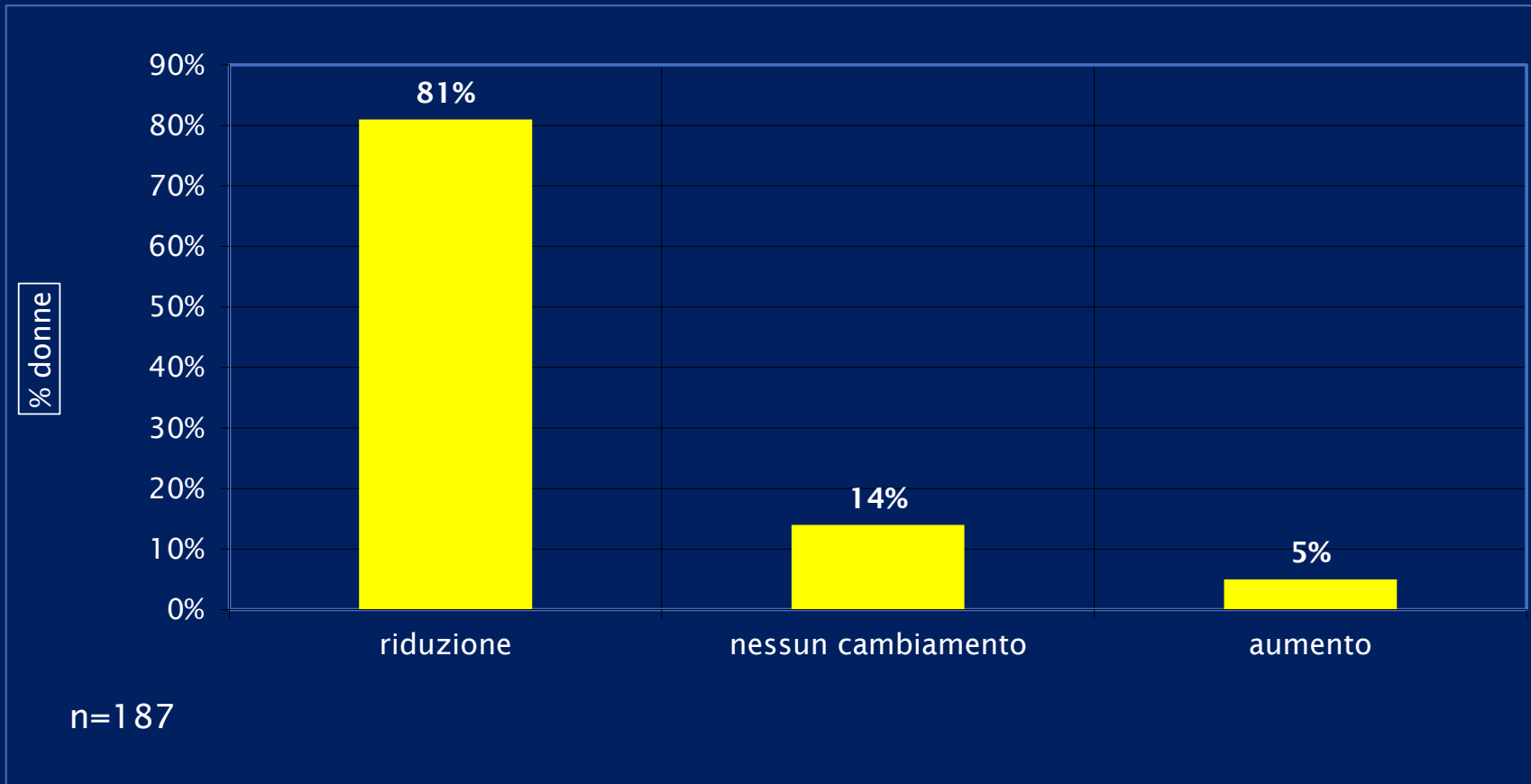
BENEFICI, RISCHI E POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI:

- 1. Elevata efficacia per 3 anni**
- 2. Rapido ritorno alla fertilità**
- 3. Efficace sulla dismenorrea**
- 4. Indicato nelle donne che soffrono di emicrania con o senza aura.**
- 5. Se correttamente inserito, può essere facilmente rimosso in qualunque momento**
- 6. Nessuna protezione contro MST o HIV**
- 7. Effetti collaterali (soprattutto cambiamento del profilo mestruale)**

PROFILO MESTRUALE

- **Durante l'uso dell'impianto spesso il profilo mestruale subisce variazioni rispetto al consueto**
- **Tali variazioni possono riguardare la frequenza del sanguinamento (assente, meno frequente, più frequente o prolungato), l'intensità (ridotto o aumentato) o la durata.**
- **Amenorrea è stata riportata in 1 donna su 5 e sempre 1 donna su 5 ha avuto sanguinamento frequente e/o prolungato.**
- **La valutazione del sanguinamento vaginale deve essere fatta ad hoc per escludere una patologia ginecologica o una gravidanza.**

Effetti sulla dismenorrea



Ritorno dell'ovulazione

- Circa il 90% delle donne ovula entro 3 mesi dalla rimozione, nella maggior parte dei casi entro 3 settimane²
- Rapido ritorno del ciclo mestruale dopo la rimozione dell'impianto¹
- Negli studi clinici e nella pratica clinica, numerosi casi di concepimento si sono verificati entro 1 settimana dalla rimozione dell'impianto.

Densità Minerale Ossea

- I livelli plasmatici di estradiolo rimangono sopra il limite adeguato al mantenimento di una normale massa ossea
- In uno studio di confronto con impianto sottocutaneo vs. IUD non ormonale, la densità ossea è rimasta inalterata per oltre 2 anni, senza differenze rilevabili tra i due gruppi ²

In caso di B.M.I. elevato ?

In 130 donne di peso > a 70 kg, dopo due o tre anni di trattamento, non è stata riscontrata alcuna gravidanza, pur essendo l'effetto contraccettivo correlato ai livelli plasmatici di etonogestrel, che sono a loro volta inversamente correlati al peso corporeo e tendono a diminuire nel tempo dopo l'inserimento, l'efficacia contraccettiva è mantenuta

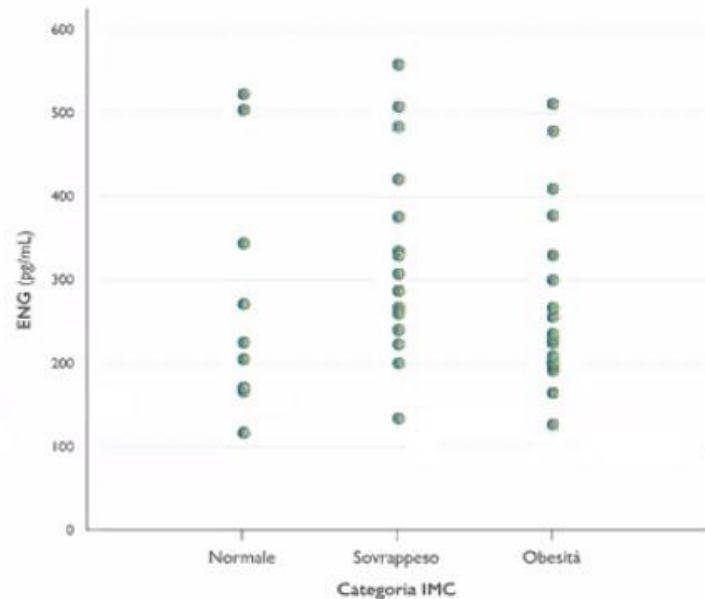


In questo studio i livelli di etonogestrel si sono mantenuti sopra alla soglia minima per inibire l'ovulazione, per tre anni, in donne normopeso (IMC < 25 kg/m²), sovrappeso (IMC ≥ 25 and < 30 kg/m²) e obese (IMC ≥ 30 kg/m²).^{(10)*}

90 pg/mL è il livello necessario per inibire l'ovulazione

* Nel RCP di Nexplanon®, in donne in sovrappeso, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione una sostituzione più precoce dell'impianto.⁽¹⁾

IMC: Indice di Massa Corporea
Figura 1A di ref. (10)



Uso durante l'allattamento

- **Piccole quantità di etonogestrel vengono escrete nel latte materno (~ 0.2% della dose materna assoluta stimata)¹**
- **Studio comparativo : Cu-IUD (n=38) vs. Etonogestrel (n=42), bambini seguiti fino a 36 mesi:**
- ▶ **Nessun effetto rilevato su qualità o quantità del latte**
- ▶ **Nessuna differenza nella crescita e sviluppo del lattante tra impianto sottocutaneo e IUD³**

GRAVIDANZA E IMPIANTO SOTTOCUTANEO

Nel corso degli studi clinici non sono state osservate gravidanze durante i 35.057 cicli di esposizione; il Pearl Index osservato è stato pari a 0,00

- Se si instaura una gravidanza durante l'uso, l'impianto deve essere rimosso**
- Dati di farmacovigilanza non indicano un aumento di rischio di effetti dannosi sul feto**
- Il proseguimento della gravidanza non richiede alcun particolare intervento supplementare**

Parametri metabolici

Sistemi metabolici	Effetti
Emostasi*	Effetti bilanciati su coagulazione e fibrinolisi
Lipidi**	Non clinicamente significativi
Carboidrati**	Media resistenza all'insulina
Enzimi epatici*	Non clinicamente significativi

(*Egberg et al. Contraception 1998;58:93-8)

(**Data on file, N.V. Organon)

Interazioni farmacologiche

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

Interazioni possono verificarsi con prodotti medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, specificamente gli enzimi del citocromo P450, risultandone un aumento della clearance degli ormoni sessuali, quali:

fenitoina

fenobarbitale

primidone

carbamazepina

rifampicina

oxicarbazepina

Topiramato

Felbamato

Griseofulvina

Erba di San Giovanni

Anche gli inibitori delle HIV proteasi (ritonavir, nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (nevirapina), o una combinazione di questi farmaci, possono influenzare il metabolismo epatico

Controindicazioni

- **Disordini tromboembolici venosi in atto**
- **Tumori maligni sensibili agli steroidi sessuali (noti o sospetti)**
- **Anamnesi di epatopatia grave finchè I tests di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma**
- **Sanguinamento vaginale non diagnosticato**
- **Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti dell'impianto**

QUANDO INSERIRE IL DISPOSITIVO

- ▶ E' efficace subito dopo l'inserimento, se viene inserito nel periodo raccomandato
- ▶ Se viene inserito in un altro momento: escludere la gravidanza* e usare un metodo di barriera per almeno 7 giorni

Condizione precedente	Timing di inserimento
Nessuno	Giorno 1-5 del ciclo
Metodo combinato (COC, cerotto, anello)	Durante l'intervallo libero
POP - Progestogen Only Pill (Cerazette)	In qualunque momento
Impianto/IUS	Nello stesso giorno della rimozione
Progestinici iniettabili	Al momento della successiva iniezione
Aborto del primo trimestre	Nello stesso giorno
Aborto del secondo trimestre	Immediatamente dopo

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 165° - Numero 154

GAZZETTA UFFICIALE



DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Mercoledì, 3 luglio 2024

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 661 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00193 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

- 1° Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2° Serie speciale: Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3° Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4° Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
- 5° Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in Gazzetta Ufficiale, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di etonogestrel, «Nexplanon».

Estratto determina AAM/PPA n. 525/2024 del 21 giugno 2024

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata, a seguito della variazione approvata dallo Stato membro di riferimento (RMS): una variazione tipo II, C.I.4: Modifica ai paragrafi 4.2 e 4.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto ed al paragrafo 7.1 del Foglio illustrativo per specificare che l'impianto può essere inserito immediatamente dopo il parto, un'interruzione di gravidanza o un aborto spontaneo.

Localizzazione

- La localizzazione è un elemento essenziale della procedura di inserimento e rimozione
- L'impianto va sempre localizzato:
 - subito dopo l'inserimento
 - subito prima della rimozione
- La localizzazione inizia con la palpazione
- Se l'impianto non è palpabile dopo l'inserimento, la sua presenza nel braccio va confermata con tecniche di imaging (ecografia, radiografia, livelli sierici di etonogestrel) il prima possibile

Sostituzione

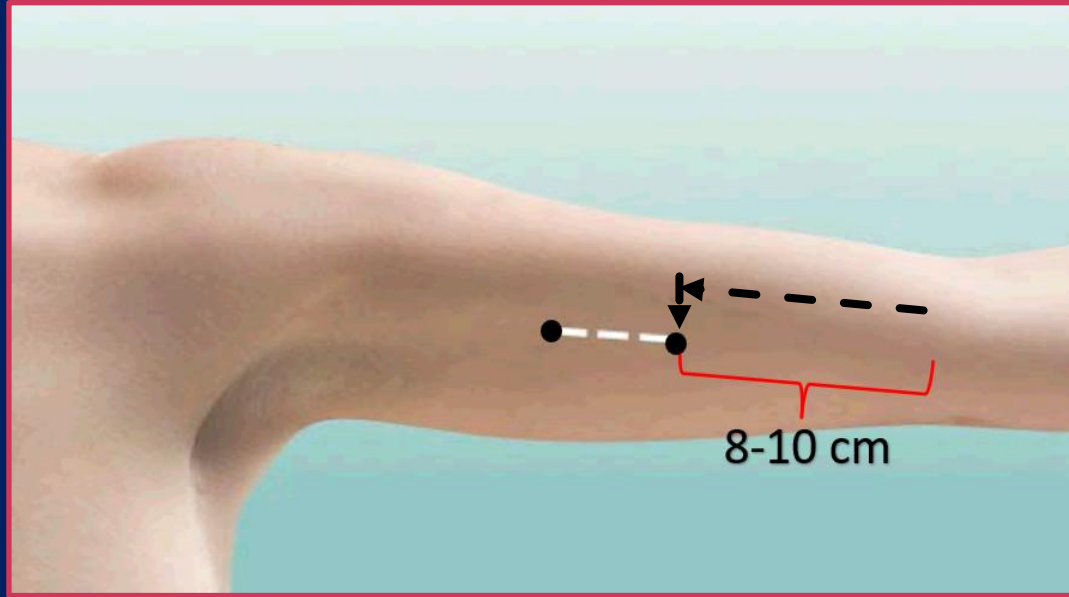
- **La sostituzione deve essere eseguita solo in condizioni di asepsi e solo da un operatore esperto nella procedura di inserimento e rimozione**
- **La sostituzione può essere fatta subito dopo la rimozione dell'impianto precedente**
- **La procedura di sostituzione è simile alla procedura di inserimento**
- **Il nuovo impianto può essere inserito nello stesso braccio e attraverso la stessa incisione dalla quale è stato rimosso il vecchio impianto**
- **Se l'impianto viene sostituito immediatamente, non è necessario nessun altro metodo contraccettivo di backup**

▶ **Se viene usata la stessa incisione, si devono tenere in considerazione anche le seguenti istruzioni:**

- **La piccola incisione fatta per la rimozione può essere usata come apertura d'ingresso dell'ago del nuovo applicatore**
- **Anestetizzare il sito d'inserzione lungo il “canale d'inserimento” con 2 ml di lidocaina (1%) applicata subito sotto la cute partendo dall'incisione e scorrendo lungo il canale**
- **E' fondamentale inserire l'ago in tutta la sua lunghezza; altrimenti l'impianto sarà parzialmente visibile dall'incisione di rimozione sulla cute**

- **Se l'impianto protrude parzialmente, rimuoverlo e reinserirne uno nuovo sterile**
- **Dopo il reinserimento del nuovo impianto, chiudere l'incisione con steri-strip e applicare un bendaggio adesivo**
- **Applicare una garza sterile con un bendaggio compressivo per limitare il trauma locale. La paziente potrà rimuovere il bendaggio compressivo 24 ore dopo e quello adesivo 3-5 giorni dopo**

Posizione: Braccio non dominante, circa 8-10 cm dall'epicondilo mediale dell'omero e 3-5 cm posteriormente al solco (sulcus) tra i muscoli bicipite e tricipite

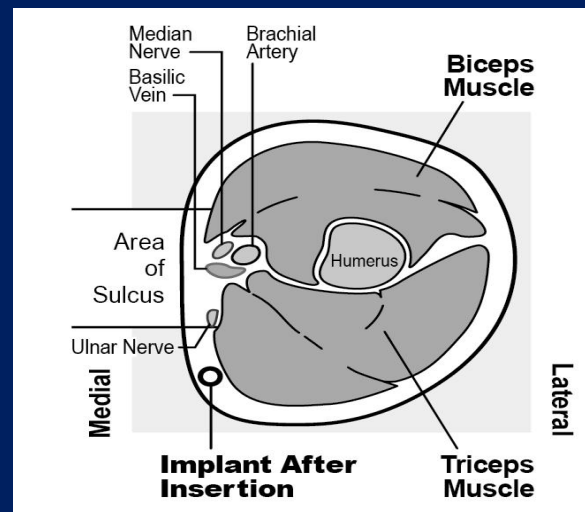
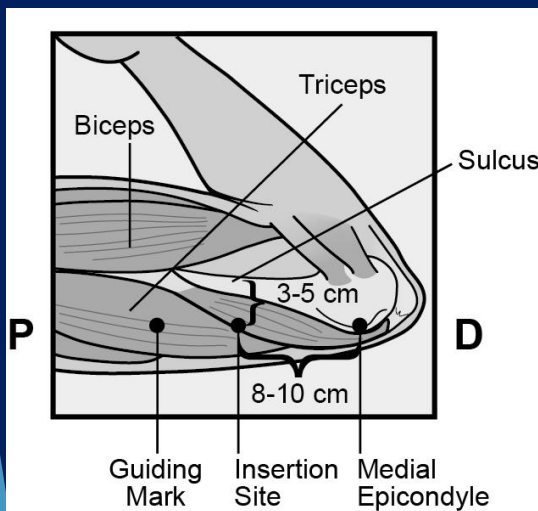


Inserimento

- Procedura semplice e ambulatoriale²
- Durata media: **51 secondi**²
- Basso livello di fastidio per le donne³

Rimozione

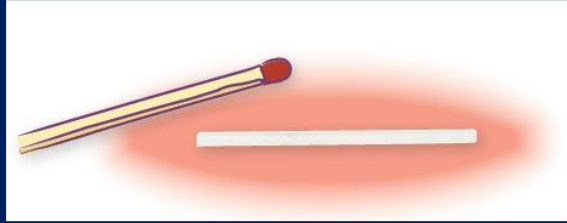
- Nel 99,6% dei casi l'impianto è palpabile e la rimozione è molto agevole⁴
- Durata media: **meno di 2 minuti**¹



1. Rocca ML, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(6):548
2. Meirik O et al, Contraception. 2103;87:113-120.
3. Bentsianov SD et al, J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34:522-524.
4. Reed S et al, Contraception. 2019;100(1):31-36.

IN SINTESI:

- **Contraccettivo ormonale sottocutaneo a lunga durata d'azione**
- **Radiopaco**
- **Efficacia > 99%**
- **Durata d'azione 3 anni**
- **Rapido inizio dell'azione contraccettiva**
- **Rapida reversibilità**
- **Tre anni 1095 pillole tre anni 1 impianto sottocutaneo**



Taux de grossesses par 100 femmes par année :

Implant sous-cutané	Moins de 0,05
Pilule combinée	Moins de 1 à 2
Anneau vaginal contraceptif	Entre 1 et 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	Moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (en mousse ou en gel)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (en mousse ou en gel)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (rythme), tous les types (par exemple, planification familiale naturelle)	2 à 20
Aucune méthode contraceptive	60 à 85

Tableau 8 – Indices de Pearl cumulatifs, annuels et globaux, avec l'implant sous-cutané d'étonogestrel*

GLOBAL			
Paramètre			
Nombre de sujets (N)	923		
Grossesses (n)	0		
Femmes-années d'utilisation	1 832		
(équivalents de cycles de 28 jours)	23 883		
Indice de Pearl	0		
Indice de Pearl (IC à 95 %)	0; 0,20		
ANNUEL			
Paramètre	1 ^{re} année (jours 1 à 365)	2 ^e année (jours 366 à 730)	3 ^e année (jours 731 à 1 095)
Nombre de sujets (N)	923	743	533
Grossesses (n)	0	0	0
Femmes-années d'utilisation	834	658	264
(équivalents de cycles de 28 jours)	10 866	8 581	3 441
Indice de Pearl	0	0	0
Indice de Pearl (IC à 95 %)	0; 0,49	0; 0,62	0; 1,57
CUMULATIF			
Paramètre	923	923	923
Grossesses (n)	0	0	0
Femmes-années d'utilisation	834	1 492	1 755
(équivalents de cycles de 28 jours)	10 866	19 447	22 888
Indice de Pearl	0	0	0
Indice de Pearl (IC à 95 %)	0; 0,44	0; 0,25	0; 0,21

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

DOPO UN'INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA O ABORTO SPONTANEO

PRECEDENTE

Primo trimestre:

- L'impianto deve essere inserito entro 5 giorni dall'aborto farmacologico o chirurgico

Secondo trimestre:

- L'impianto deve essere inserito tra 21 - 28 giorni a seguito dell'aborto farmacologico o chirurgico

ATTUALE

L'impianto può essere inserito immediatamente dopo l'aborto spontaneo o IVG

- Primo trimestre: Se inserito entro 5 giorni, la contraccezione di back up non è necessaria
- Secondo trimestre: Se inserito entro 21 giorni, la contraccezione di back up non è necessaria

DOPO IL PARTO

Non in allattamento:

- L'impianto deve essere inserito tra 21 e 28 giorni dal parto

In allattamento:

- L'impianto deve essere inserito dopo la 4a settimana dal parto

L'impianto può essere inserito immediatamente dopo il parto sia nelle donne che allattano che non, sulla base di una valutazione individuale rischi/benefici.

Se inserito entro 21 giorni, la contraccezione di back up non è necessaria

Linee guida già suggerivano uso impianto subito dopo il parto

REVIEW ARTICLE

Gynecology

Postpartum contraception: A matter of guidelines

Giovanni Grandi¹ | Maria C. Del Savio¹ | Alice Tassi² | Fabio Facchinetti¹

¹Department of Medical and Surgical Sciences for Mother, Child and Adult, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Modena, Italy

²Clinic of Obstetrics and Gynecology, DAME, University Hospital of Udine, Udine, Italy

Correspondence

Giovanni Grandi, Policlinico Hospital, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy. Email: giovanni.grandi@unimore.it

Abstract

The postpartum period is the perfect time to access family planning services. WHO guidelines contraindicate combined hormonal contraceptives postpartum in breastfeeding patients between 6 weeks and 6 months after delivery (Medical Eligibility Criteria category 3). On the contrary, the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare and the Centers for Disease Control and Prevention guidelines do not contraindicate their use in women who breastfeed from 6 weeks to 6 months postpartum. New combined hormonal contraceptives with natural estrogens have never been studied in this setting. Guidelines agree on the prescription of the progestin-only pill postpartum in non-breastfeeding women (category 1). Differences are found in women who breastfeed. In non-breastfeeding women, an implant is considered safe (category 1) by all guidelines, without any distinction in time. Regarding postpartum breastfeeding women, the guidelines for implants give quite different indications but are still permissive. Intrauterine devices are viable options for postpartum contraception but guidelines give different indications about the timing of insertion. Postplacental intrauterine device placement can reduce the subsequent unintended pregnancy rate, particularly in settings at greatest risk of not having recommended postpartum controls. However, it has yet to be understood whether this approach can really have an advantage in high-income countries. Postpartum contraception is not a 'matter of guidelines': it is the best customization for each woman, as early as possible but at the ideal timing.

KEY WORDS

breastfeeding, contraception, intrauterine device, long-acting reversible contraception, postpartum period, subcutaneous implant, thrombosis

60

WILEY GYNECOLOGY & OBSTETRICS FIGO

GRANDI ET AL.

TABLE 3 Postpartum implant use:^{5-8,10} A matter of guidelines.

	WHO 2015		UK 2019		US 2020	
Postpartum (breastfeeding women)					<21 days	2
					21-30 days ^a	2
					30-42 days ^a	1
	<6 weeks	2	<6 weeks	1		1
	≥6 weeks	1	≥6 weeks	1	>42 days	
Postpartum (non-breastfeeding women)	<6 months		<6 months			
	≥6 months	1	≥6 months	1		
	<21 days	1	0-3 weeks	1	<21 days	1
	≥21 days	1	3-6 weeks ^b	1	21-42 days ^a	1
			≥6 weeks	1	>42 days	1

^aWith other risk factors for venous thromboembolism (e.g., age ≥ years, previous venous thromboembolism, thrombophilia, immobility, transfusion at delivery, peripartum cardiomyopathy, body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters) ≥30, postpartum hemorrhage, post-cesarean delivery, pre-eclampsia, or smoking).

^bOther risk factors for venous thromboembolism, such as immobility, transfusion at delivery, BMI > 30, postpartum hemorrhage, immediately post-cesarean delivery, pre-eclampsia or smoking, may pose an additional increased risk for venous thromboembolism.

GYNECOLOGY

Lactogenesis and breastfeeding after immediate vs delayed birth-hospitalization insertion of etonogestrel contraceptive implant: a noninferiority trial



Andrea Henkel, MD, MS; Klaira Lerma, MPH; Griselda Reyes, MD; Hanna Gutow, BA; Jonathan G. Shaw, MD, MS; Kate A. Shaw, MD, MS

Disegno:

Lo studio è stato condotto su totale di **69 pazienti**, le quali sono state randomizzate 1:1 per ricevere l'impianto ETG da 0 a 2 ore (sala parto; n= 35), o da 24 a 48 ore dopo il parto (inserimento ritardato; n=34).

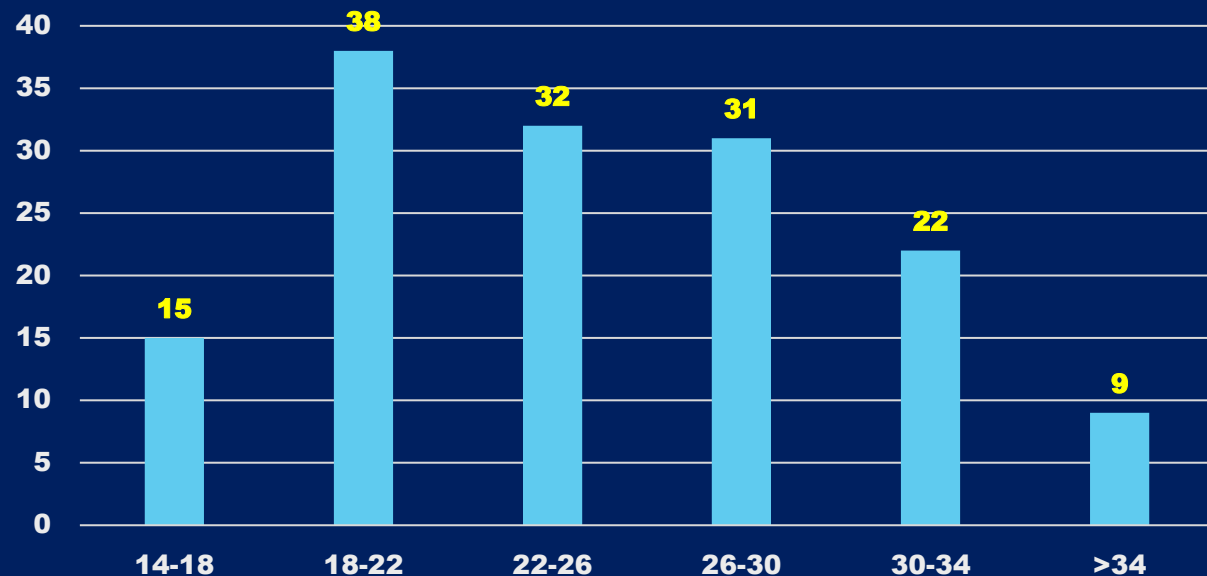
Obiettivi:

L'**obiettivo primario**: il tempo di inizio della LII, definito come la percezione da parte della paziente dell'inizio di una secrezione di latte abbondante.
Gli **obiettivi secondari**: la continuazione e l'esclusività dell'allattamento al seno, la continuazione contraccettiva, la soddisfazione delle pazienti, i tassi di gravidanza, i tempi e il numero di visite di follow-up post-partum

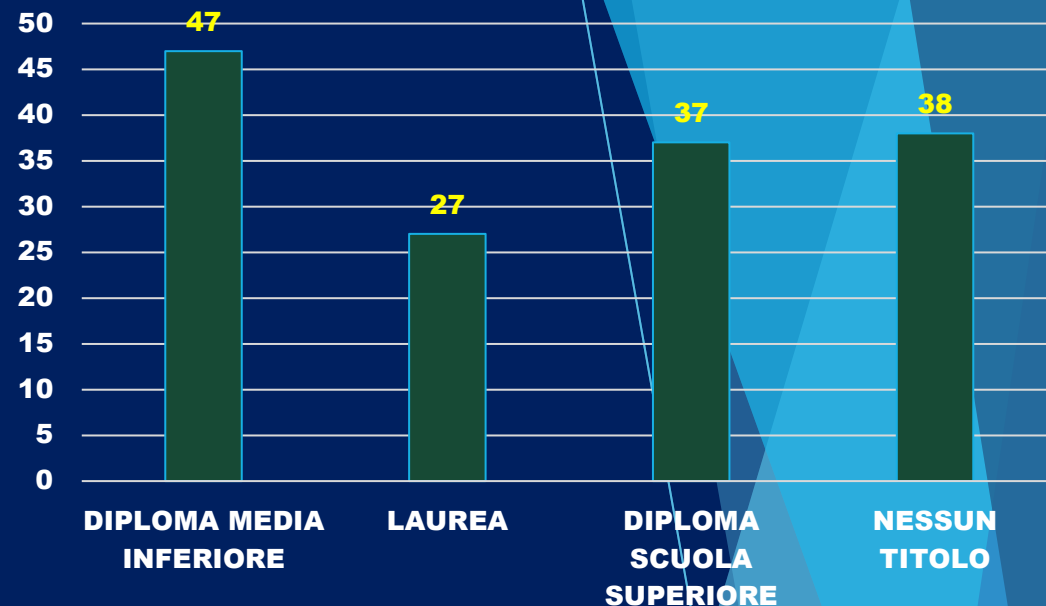
Risultati:

- L'analisi ha dimostrato la non inferiorità tra l'inserimento in sala parto e l'inserimento ritardato per il tempo all'insorgenza di LII
- Non è stata osservata alcuna differenza in coloro che hanno segnalato un'insorgenza ritardata della lattogenesi
- Il fallimento dell'allattamento era raro e non differiva in base al momento dell'inserimento dell'impianto ETG
- A 12 mesi, l'uso continuativo di contraccettivi era elevato in entrambi i gruppi

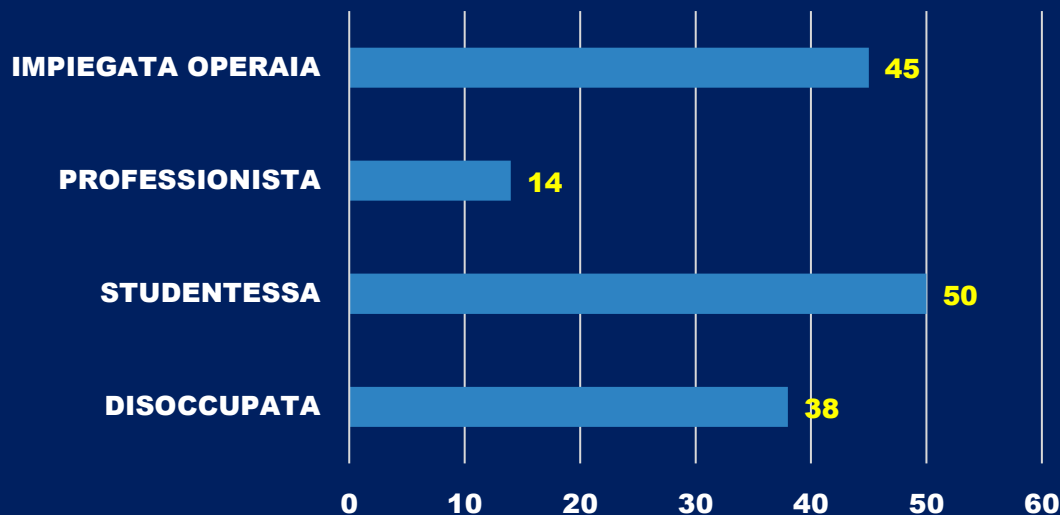
ETA'



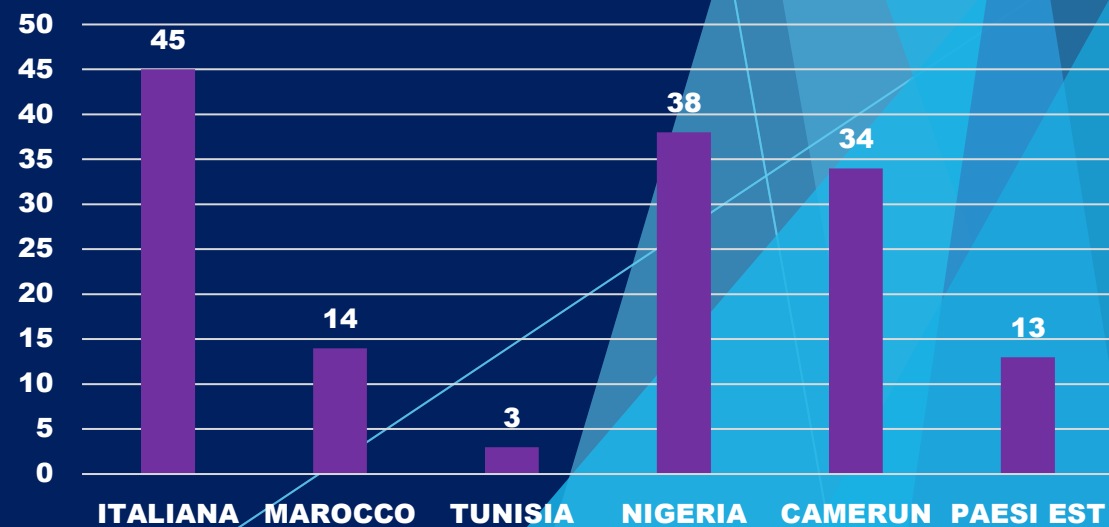
SCOLARITA'



PROFESSIONE



NAZIONALITA'





Centro Salute Donna
AUSL FERRARA