

Position paper sulla contraccezione d'emergenza per via orale

6 Giugno 2011

1) Definizione della contraccezione d'emergenza

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si definisce contraccezione d'emergenza una metodica di contraccezione di supporto da utilizzare, prima possibile, a seguito di un rapporto sessuale non protetto. La contraccezione d'emergenza si definisce come "metodica contraccettiva", poiché può solo prevenire e non interrompere una gravidanza già in atto. Inoltre si definisce come "metodica di supporto" in quanto il suo utilizzo non è da considerarsi come metodo contraccettivo abituale o di prima scelta, ma solo quando altri metodi non siano stati del tutto o correttamente utilizzati. Infine il termine complementare di "emergenza" suggerisce la necessità dell'uso tempestivo, dopo un rapporto non adeguatamente protetto, per massimizzarne l'efficacia, e sottolinea ulteriormente che tali regimi non sono proposti per un uso abituale, ma esclusivamente sporadico.

2) Indicazioni alla contraccezione d'emergenza

La contraccezione d'emergenza è da utilizzarsi nelle seguenti condizioni:

- quando non sia stato utilizzato alcun metodo contraccettivo;
- quando vi sia stato il fallimento o l'utilizzo non corretto di un altro metodo contraccettivo, come ad esempio:
 - o rottura accidentale, scivolamento o errato utilizzo del condom;
 - o dimenticanza della assunzione di pillole contraccettive combinate orali (di tre o più pillole nel caso di preparati contenenti almeno 30 µg di etinilestradiolo (EE) e di almeno due pillole nel caso di preparati contenenti 20 µg di EE);
 - o ritardo di più di 12 ore nell'assunzione del contraccettivo orale a base di solo progestinico (desogestrel) disponibile in Italia;
 - o ritardo di più di 14 giorni dell'iniezione mensile di preparati depot;
 - o ritardo nell'applicazione o rimozione intempestiva, volontaria o involontaria, di cerotto contraccettivo o di anello contraccettivo vaginale;
 - o rottura, lacerazione o rimozione precoce di diaframma o cappuccio cervicale;
 - o fallimento del coito interrotto (esempio eiaculazione in vagina o sui genitali esterni);
 - o uso improprio o fallimento nell'applicazione di tavolette o creme spermicide;
 - o errori di calcolo o mancanza di astensione nei giorni fertili del ciclo in donne che utilizzano metodi basati sull'astinenza periodica;

- o espulsione di dispositivo contraccettivo intrauterino;
- o in caso di violenza sessuale quando la donna non sia adeguatamente protetta da un metodo contraccettivo.

3) Metodiche di contraccezione di emergenza per via orale

Preparati a base di solo levonorgestrel (LNG)

Sono i soli preparati approvati dall'AIFA per l'uso come contraccettivi d'emergenza. Per il loro utilizzo è necessaria la prescrizione medica.

Esistono due tipi di confezioni:

- o la prima consiste in una compressa da 1,5 mg da assumere una sola volta;
- o la seconda consiste in due compresse da 0,75 mg, da assumere a distanza di 12 ore l'una dall'altra.

La posologia consigliata prevede la somministrazione o di una dose singola di 1,5 mg il prima possibile e comunque entro 72 ore dal rapporto non protetto, oppure la somministrazione di una prima compressa da 0,75 mg il prima possibile e comunque entro le 72 ore e, dopo 12 ore, di un'altra compressa da 0,75 mg. Il LNG, utilizzato con questa posologia, riduce complessivamente il rischio di gravidanza dell'88%. L'efficacia è massima entro le prime 24 ore (riduzione del rischio del 95%) e diminuisce progressivamente con il ritardo nell'assunzione del farmaco. In particolare la percentuale di successo è pari all'85% con assunzione tra 25 e 48 ore ed al 58% tra 49 e 72 ore. E' da ricordare che l'OMS raccomanda l'utilizzo della dose singola da 1.5 mg.

Metodo Yuzpe

Il metodo Yuzpe, che in Italia è uso off label, consiste nell'utilizzo di 200 µg di EE in associazione con 1.0 mg di LNG, suddivisi in due somministrazioni: la prima entro 72 ore dal rapporto a rischio e la seconda a distanza di 12 ore. Il metodo prevede quindi due somministrazioni di 2 compresse di estroprogestinico contenenti 50 µg di EE e 0,250 mg di LNG. Qualora questo contraccettivo non fosse disponibile si potranno utilizzare:

- o preparati contenenti 30 µg di EE e 0,150 mg di LNG (3 compresse + 3 compresse dopo 12 ore);
- o preparati contenenti 20 µg di EE e 0,100 mg di LNG (5 compresse + 5 compresse dopo 12 ore).

Questo metodo previene circa il 75% delle gravidanze che si sarebbero altrimenti verificate.

Attualmente sono disponibili in Italia due metodi per la contraccezione d'emergenza orale:

1. levonorgestrel (LNG) per os, approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
2. estroprogestinico orale utilizzato secondo il metodo Yuzpe (off label);
L'ulipristal non è invece ancora disponibile.

Altre metodiche ormonali

In Europa, è stato recentemente (2009) approvato per l'uso quale contraccettivo d'emergenza anche un modulatore selettivo del recettore progestinico, l'ulipristal acetato, al dosaggio di una compressa da 30 mg da assumere il prima possibile e comunque entro 120 ore da un rapporto non protetto. Tale farmaco tuttavia, al momento (maggio 2011), non è ancora in commercio in Italia.

4) Meccanismo d'azione della contraccezione d'emergenza

E' ampiamente dimostrato che il LNG, quando somministrato in fase preovulatoria, interferisce con il processo ovulatorio, per inibizione o disfunzione dello stesso, e previene quindi la fertilizzazione. In particolare, se somministrato prima del picco preovulatorio di LH, è in grado di impedire l'ovulazione nella maggior parte dei casi. Inoltre, è stato evidenziato che nelle donne che assumono il LNG quando i parametri clinici, ecografici ed ormonali sono diagnostici di ovulazione già avvenuta, il LNG non ha alcun effetto. E' evidente quindi che il LNG non interferisce con l'impianto dell'embrione, una volta avvenuta la fertilizzazione; cioè, non causa aborto, né è in grado di danneggiare una gravidanza in atto.

E' stato anche riportato che il LNG può alterare le caratteristiche del muco cervicale e l'ambiente intrauterino, interferendo quindi con la migrazione degli spermatozoi. Tuttavia, questo meccanismo può assumere rilievo solo nei casi in cui il coito viene a precedere l'ovulazione di parecchi giorni.

Relativamente all'ulipristal acetato, farmaco ad azione antagonista/agonista sui recettori del progesterone, è stato dimostrato che esso, anche se somministrato immediatamente prima dell'ovulazione, ossia nel momento in cui il picco di LH è già iniziato, è ancora in grado di spostare l'ovulazione. Esso risulta quindi efficace anche quando le altre opzioni contraccettive d'emergenza attualmente in commercio non presentano un chiaro meccanismo di azione. Anche per l'ulipristal acetato, quindi, il meccanismo d'azione risiederebbe nello spostamento dell'ovulazione, come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) approvato dall'European Medicines Agency (EMA). Relativamente a possibili effetti contraccettivi accessori, conseguenti ad alterazioni dell'endometrio, non vi sono al momento attuale evidenze risolutive. Tuttavia, va segnalato come tali effetti accessori, che inizialmente erano riportati nel RCP, siano stati eliminati in una recente variazione da parte dell'EMA.

5) Aspetti medico-legali della prescrizione della contraccezione d'emergenza

Non esiste, in Italia, normativa specifica relativa alla prescrizione della contraccezione d'emergenza ma, così come per la contraccezione, riferimenti ad essa possono riscontrarsi in particolare nella **legge sulla istituzione dei consultori familiari (legge 405 del 29 luglio 1975)** e nella **legge che regola la tutela sociale della maternità e l'interruzione volontaria di gravidanza (legge 194 del 22 maggio 1978)**.

Nella prima, all'articolo 1, è sottolineata l'importanza non solo della "somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile nel rispetto delle convinzioni etiche e dell'integrità fisica degli utenti", ma anche la "divulgazione delle informazioni idonee a promuovere ovvero prevenire la gravidanza consigliando i metodi e i farmaci adatti a ciascun caso".

Nella seconda, all'art. 2, è riportato che "La somministrazione su prescrizione medica, nelle strutture sanitarie e nei consultori, dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte in ordine alla procreazione responsabile è consentita anche ai minori."

Riferimenti più specifici al tema, si ritrovano nel **Comunicato del Ministero della Sanità n. 254** del 1 novembre 2000, che afferma che "l'uso di questa pillola non viola la legge dello Stato...il farmaco oggi a disposizione...si concretizza come un mezzo di prevenzione dell'aborto e sottrae la donna al rischio di trovarsi di fronte a scelte drammatiche..." e nel **documento di schema d'Intesa Stato-Regioni** per una migliore applicazione della Legge 194, del 15 Febbraio 2008, in cui si sottolinea la necessità di:

- *Garantire congruo orario di apertura del Servizio Consultoriale, anche prevedendo l'accoglienza senza appuntamento, con carattere di precedenza, per alcune richieste come: contraccezione d'emergenza, inserimento di IUD, richiesta di certificazione urgente per interruzione volontaria di gravidanza;*

- *Prevedere la prescrizione della "contraccezione d'emergenza", oltre che nei servizi consultoriali, anche nei Pronto Soccorso e nei servizi di continuità assistenziale (guardia medica).*

Ben definito è quindi il diritto della donna alla prescrizione della contraccezione d'emergenza.

Relativamente alla prescrizione della contraccezione d'emergenza alle minori, va sottolineato che nella legge 405/1975 sulla istituzione dei consultori familiari, all'art. 1 non è espresso alcun divieto di fruizione della contraccezione da parte delle minori. Inoltre, la legge 194 del 1978 all' art. 2, come già detto, permette esplicitamente la prescrizione di contraccettivi anche alle minori.

Se è da ritenersi ormai accertata la possibilità di somministrare la contraccezione d'emergenza alle minori che la richiedono anche in assenza dei legali rappresentanti (purchè ne siano acquisite la conoscenza della maturità psichica raggiunta, le condizioni di salute e le motivazioni che le inducono alla scelta indicata), è tutt'ora dibattuta l'età minima. Molti ritengono essere i 13 anni il limite minimo per la liceità prescrittiva desumendolo dall'art. 5 della **legge 66/1996 "Norme contro la violenza sessuale"** secondo cui "non è punibile il minore che, al di fuori delle ipotesi previste nell'art. 609-bis, compie atti sessuali con un minore che abbia compiuto gli anni 13, se la differenza di età tra i soggetti non è superiore ai tre anni".

Assume comunque fondamentale importanza nella prescrizione della contraccezione di emergenza alla minore l'accertamento dell'età, anche in relazione agli obblighi di legge previsti dalla surriportata legge 66/1996, che riformula gli art. 609 bis e quater del C.P., dalla legge 269/1998 "Norme contro lo sfruttamento della prostituzione, della pornografia, del turismo sessuale in danno ai minori" e dalla legge 154/2001 "Norme contro la violenza nelle relazioni familiari".

Per quanto riguarda la possibilità per il medico di sollevare obiezione di coscienza alla prescrizione o alla somministrazione della contraccezione d'emergenza, nella

nota del Comitato Nazionale di Bioetica (che è "organo di dibattito e di indirizzo culturale, ma non politico, con funzione consultiva per il legislatore"), del 28.05.2004, il medico può invocare la cosiddetta "clausola di coscienza". Essa è legittimata dall'art. 22 del Codice di Deontologia Medica del 2001 (il Comitato in realtà, nella sua nota, fa riferimento all'art.19 del Codice Deontologico all'epoca vigente, contenente comunque lo stesso testo), che così recita: *"Il medico al quale vengano richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico, può rifiutare la propria opera, a meno che questo comportamento non sia di grave e immediato nocimento per la salute della persona assistita e deve fornire al cittadino ogni utile informazione e chiarimento"*.

Limite fondamentale all'esercizio della clausola di coscienza, è dunque evitare che tale comportamento possa nuocere al cittadino.

Infine, recentemente (25.02.2011), il Comitato Nazionale di Bioetica si è espresso a favore della possibilità della "clausola di coscienza" anche per il farmacista, precisando tuttavia che tale obiezione "deve essere esercitata in modo responsabile, in maniera tale da non interrompere l'iter che conduce alla libera risoluzione del paziente, e alle sue successive opzioni di assumere un farmaco, sotto la responsabilità morale e giuridica del medico. Presupposto necessario per l'eventuale riconoscimento legale dell'obiezione di coscienza è, dunque, l'affermazione del diritto di ognuno di ottenere le prestazioni dovute per legge."

Limite fondamentale all'esercizio della clausola di coscienza, è evitare che tale comportamento possa nuocere al cittadino. Ne consegue il dovere da parte del medico e/o farmacista di fornire le informazioni necessarie affinché la donna possa ottenere la prescrizione o il farmaco nei tempi utili, in modo da garantire la massima efficacia contraccettiva.

6) Contraccezione d'emergenza e situazioni particolari

Contraccezione d'emergenza e rischio di Malattie Sessualmente Trasmesse (MST)

Poiché la contraccezione d'emergenza è una pratica contraccettiva messa in atto a seguito di rapporti non adeguatamente protetti, la paziente che la utilizza è a potenziale rischio non solo di gravidanza ma anche di MST. La possibile esistenza di un legame fra queste patologie e l'uso di contraccezione d'emergenza, sia esso solo temporalmente consecutivo oppure direttamente causale, è stato ampiamente valutato.

Diversi sono ormai gli studi prospettici che non hanno riscontrato un rischio significativamente più elevato di sviluppare MST in donne che hanno utilizzato la contraccezione d'emergenza, rispetto ai gruppi scelti come controllo. Anche quando le pazienti ricevono una "fornitura anticipata" di contraccettivo d'emergenza per poter accedere alla metodica senza alcun ostacolo, non si osservano incrementi dei tassi di MST, come riscontrato anche in una recente revisione sistematica della Cochrane.

Contraccezione d'emergenza e rischio di gravidanze extrauterine (GEU)

Revisioni sistematiche della letteratura hanno stabilito che l'uso di contraccezione d'emergenza non incrementa il rischio di gravidanze extrauterine (GEU). Al contrario, la contraccezione d'emergenza, riducendo complessivamente il rischio di concepimento, abbassa anche il rischio di GEU.

Uso erraneo della contraccezione d'emergenza in gravidanza ed uso in allattamento

L'uso erraneo di contraccezione d'emergenza con LNG in donne già gravide non comporta esiti avversi nella gravidanza stessa, né malformazioni o alterazioni dello sviluppo del feto. L'uso della contraccezione d'emergenza con LNG è possibile in allattamento, con la precauzione di allattare subito prima dell'assunzione e di evitare l'allattamento per almeno 8 ore.

Uso ripetuto e contraccezione dopo utilizzo della contraccezione d'emergenza

Come segnalato anche dalle schede tecniche dei prodotti a base di LNG, l'uso ripetuto della contraccezione d'emergenza all'interno dello stesso ciclo non è raccomandato. Tuttavia, pur non essendovi evidenze definitive al riguardo, non vi sono presupposti biologici per ipotizzarne una perdita di efficacia con l'uso ripetuto. Inoltre, diversi organismi sanitari sostengono che non vi siano particolari problematiche di sicurezza e anche di efficacia per un uso ripetuto.

La contraccezione d'emergenza è un metodo che non protegge la paziente nei rapporti successivi alla sua assunzione e quindi va segnalato di utilizzare, per i rapporti successivi, una metodica affidabile.

7) Sintesi del counseling sulla contraccezione d'emergenza

La contraccezione d'emergenza, per le sue stesse caratteristiche, viene per lo più prescritta in situazioni in cui non vi è tempo per effettuare un counseling adeguato e completo.

Quindi è opportuno che il medico, al di là di fornire le dovute informazioni pratiche relative all'uso del farmaco prescritto, colga l'occasione della richiesta della contraccezione d'emergenza per indirizzare la donna/la coppia, verso momenti successivi di riflessione finalizzata a:

- farle comprendere chiaramente l'importanza di utilizzare un metodo contraccettivo stabile, efficace e sicuro;
- motivarla alla scelta del metodo contraccettivo più idoneo al suo caso specifico.

Inoltre, sarebbe auspicabile che il medico, nel colloquio che effettua con le proprie pazienti in occasione della loro scelta contraccettiva, precisi che, tra le altre possibili metodiche contraccettive a disposizione della coppia, la contraccezione d'emergenza rappresenta un'opzione di supporto. Ciò assume maggiore rilievo se la coppia utilizza metodi a bassa affidabilità/efficacia o suscettibili di errore nell'uso.

Nell'ambito della contraccezione, infatti, vanno considerate sia le metodiche di vera prevenzione primaria (prima dei rapporti o durante i rapporti) sia quelle di prevenzione secondaria, come appunto la contraccezione d'emergenza. Non considerare quest'ultima nel colloquio del medico per la pianificazione familiare con la donna/coppia, determina una carenza informativa importante.

Inoltre, definire la contraccezione d'emergenza come contraccezione di supporto implica il sottolineare durante il colloquio che la contraccezione d'emergenza non deve mai sostituire le metodiche contraccettive primarie, evitando che tale mezzo anticoncezionale perda il suo ruolo di rimedio d'emergenza per assumere quello improprio di metodo ripetitivo e abituale di contraccezione.

Vanno cioè sempre enfatizzati l'occasionalità e specificità della sua indicazione ed il reale meccanismo d'azione, facendo comprendere alla donna la necessità di utilizzarla il più presto possibile dopo un rapporto non protetto.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- American Academy of Pediatrics. Emergency Contraception Committee on Adolescence. *Pediatrics* 2005;116:1026-1035
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin 2010 May no. 112
- ANAES / AFSSAPS / INPES Clinical practice guidelines. How to choose a method of female contraception, Dec 2004, consultabile su http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vv_dec04_contraception.pdf
- Baird DT. Emergency contraception: how does it work?. *Reprod Biomed online* 2009;18 Suppl 1:32-6
- Brache V et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture *Hum Reprod* 2010 Sep;25(9):2256-63;
- Cheng L et al Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2)
- Cleland K et al Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010 Jun;115(6):1263-6
- Codice Deontologico Medici, consultabile su <http://www.medicitalia.it/public/uploadedfiles/file/CodiceDeontologiaMedica.pdf>
- Comunicato del Ministero della Sanità n. 254 dell'11/11/2000
- Croxatto HB et al Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004, Dec;70(6):442-50
- De Santis M et al Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril* 2005 Aug;84(2):296-9
- Documento Intesa Stato regioni del 15 Feb 2008, consultabile in <http://www.salute.gov.it/dettaglio/phPrimoPianoNew.jsp?id=33&area=ministero&colore=2;>
- Durand M et al Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodelin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. *Contraception* 2010 Dec;82(6):526-33
- Ekstrand M et al Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomised controlled trial among Swedish teenage girls. *Acta Ob Gynecol Scand* 2008 87(3):354-9
- Ellertson C et al Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol* 2003, Jun;101(6):1168-1171;
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Guidance Emergency contraception. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2006; 32(2): 121-128
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Faculty statement from the CEU on new publication: WHO Selected Practice Recommendations Update Missed pills: new recommendations April 2005; consultabile su <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/MissedPillRules%20.pdf>
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit Guidance 2005 The use of contraception outside the terms of the product licence; *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2005; 31(3): 225-242
- Faundes A et al. Emergency contraception--clinical and ethical aspects. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Sep;82(3):297-305
- Gemzell Danielsson K et al Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception *Hum Reprod Update* 2004, Jul-Aug;10(4):341-8
- Gemzell Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception.* 2010 Nov;82(5):404-9
- Gold MA et al The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004 Apr;17(2):87-96
- Halpern V et al Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1)
- International Consortium for Emergency Contraception (ICEC) Regimen policy statement, July 2003. consultabile in http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/policy/Dosage_Timing_English.pdf
- International Consortium for Emergency Contraception (ICEC) Policy Statement July 2003. Repeated Use of Emergency Contraception: The Facts Consultabile su <http://www.cecinfo.org/publications/policy.htm>
- International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO), International Consortium for Emergency Contraception Mechanism of action- How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? March 2011, consultabile su www.emergencycontraception.org/ www.fig.org
- Lalitkumar PG et al Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 2007 Nov;22(11):3031-7
- Legge 194/78 consultabile su http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/RU_486/legge194.pdf
- Legge 405/1975 consultabile su http://www.consultoriemiliaromagna.it/file/user/Legge_405_75.pdf
- Legge 3 agosto 1998, n. 269 consultabile su <http://www.camera.it/parlam/leggi/98269l.htm>
- Legge 15 febbraio 1996, n. 66, consultabile su <http://www.normattiva.it/dispatcher?service=213&fromurn=yes&datagiu=1996-02-20&annoatto=1996&numeroatto=66&task=ricercaatti&elementiperpagina=50&redaz=096G0073&newsearch=1&classeprv=1&paginadamostrare=1&tmstp=1305712697581>
- Legge n. 154 del 4 Aprile 2001, consultabile su <http://www.camera.it/parlam/leggi/01154l.htm>
- Leung VW et al. Mechanisms of action of hormonal emergency contraceptives *Pharmacotherapy* 2010 Feb;30(2):158-68
- Meng CX et al Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril* 2009 Jan;91(1):256-64
- Meng CX et al Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2010 Apr;25(4):874-83
- Muller Al et al. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003 May;67(5):415-9
- Noè G et al Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010, May;81(5):414-20
- Nota sulla Contraccezione d'emergenza del Comitato di bioetica del 2004, consultabile su http://www.governo.it/bioetica/testi/contraccezione_emergenza.pdf
- Novikova N et al Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception* 2006 Feb;75(2):112-8;
- Ortiz ME et al Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus paella*. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1352-6
- Parere Comitato Bioetica 25 febb 2011 Obiezione Coscienza farmacisti, consultabile su http://www.governo.it/bioetica/pareri_abstract/Obiezione_farmacisti25042011.pdf
- Passaro MD et al. Luteal phase dose-response relationship of the antiprogesterone CDB 2914 in normally cycling women. *Human Reprod.* 2003;18(9): 1820-27
- Polis CB et al Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3
- Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008, 90 (5 Suppl):S103-13
- Raine TR et al Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial *JAMA* 2005 Jan 5;293(1):54-62
- Raymond EG et al Impact of increased access to emergency contraceptive pills: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 Nov;108(5):1098-106
- RCP Norlevo
- Regione Piemonte, raccomandazioni per la contraccezione d'emergenza, 7-11-2007. Consultabile su www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/.../racc_pillola.pdf
- SaPeRiDoc, Centro di documentazione sulla salute perinatale, riproduttiva e sessuale, consultabile su <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/236>
- Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003, Nov;68(10-13):981-93
- SOGC Clinical Practice Guidelines. Canadian Contraception Consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(2):143-56
- Speroff L, Darney PD A Clinical Guide for Contraception 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011
- Stanford GB et al Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1699-708
- Starfield B et al The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Commun Health* 2008;62:580-3
- Stewart HE et al The impact of using emergency contraception on reproductive health outcomes: a retrospective review in an urban adolescent clinic. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003 Oct;16(5):313-8
- Stratton P et al Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 *Fertil Steril* 2010 Apr;93(6):2035-41
- The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Human Reproduction Update* 2008 Vol.14, No.3 pp. 197-208, 2008
- Trussell J et al Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2006 Aug;74(2):87-9
- RCP Ulipristal Acetate, consultabile su http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- Vademecum per medici ed operatori sanitari USL 2 Umbria, Contraccezione d'emergenza Sept 2007; consultabile su www.ausl2.umbria.it
- Webb A.M. et al Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992, 305, 927-931
- WHO, Family planning: a global handbook for providers 2007. Consultabile su http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/en/index.html
- WHO, Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs). Giugno 2010, consultabile su http://www.who.int/reproductive-health/publications/family_planning/HRP_RHR_10_06/en/
- WHO -Emergency Contraception Fact Sheet n°244, revised Oct 2005
- Yuzpe A.A. et al Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977 28, 932-936
- Zhang L et al Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study *Human Reproduction* 2009 Vol.24, No.7 pp. 1605-1611