

# Position paper sulla Contraccezione d'emergenza orale

(1° versione: 6 giugno 2011; revisione : 20 aprile 2013)

## 1. Definizione della contraccezione d'emergenza

Si definisce "contraccezione d'emergenza" (CE) una metodica di contraccezione di supporto da utilizzare, prima possibile, a seguito di un rapporto sessuale non protetto o parzialmente protetto, a causa dell'utilizzo non conforme alle istruzioni medico-farmaceutiche oppure al fallimento del metodo contraccettivo abituale.

La contraccezione d'emergenza si definisce come una **metodica contraccettiva**, poiché può solo prevenire e non interrompere una gravidanza già in atto.

Inoltre si definisce come una **metodica di supporto** in quanto, mentre gli altri metodi contraccettivi sono usualmente utilizzati prima o durante un rapporto sessuale, e quindi sono pianificati, questo metodo di prevenzione può essere utilizzato solo DOPO un rapporto non protetto, ed è assimilabile quindi ad altre metodiche di prevenzione secondaria.

Infine il termine complementare di "**emergenza**" suggerisce la necessità dell'uso tempestivo, dopo un rapporto non adeguatamente protetto, per massimizzarne l'efficacia, che è circoscritta ad un breve intervallo di tempo, dato il meccanismo d'azione farmacologico di riduzione del potenziale di fertilità di tale rapporto, e sottolinea anche che tali regimi non sono proposti per un uso routinario, ma esclusivamente sporadico. In Italia, anno 2012, il dato di prevalenza di utilizzo della contraccezione d'emergenza in donne in età fertile (15-49 anni) è del 2,6%.

## 2. Indicazioni alla contraccezione d'emergenza

La contraccezione d'emergenza è possibile in condizioni quali:

- In caso di violenza sessuale, quando la donna non sia adeguatamente protetta da un metodo contraccettivo
- Quando non sia stato utilizzato alcun metodo contraccettivo
- Quando vi sia stato un uso non conforme o non corretto di un altro metodo contraccettivo quale:
  - ▶ rottura accidentale di un condom, scivolamento o utilizzo non conforme dello stesso
  - ▶ dimenticanza della assunzione di pillole contraccettive combinate orali (di tre pillole o più nel caso di dosaggio EE pari a 30 microg e di sole due pillole o più nel caso di 20 microg di EE)
  - ▶ ritardo di più di tre ore dell'assunzione di minipillola a base di solo progestinico

- ▶ ritardo di più di 7 giorni dell'iniezione mensile di preparati depot
- ▶ ritardo nell'applicazione o rimozione intempestiva, volontaria o involontaria, di cerotto contraccettivo o di anello contraccettivo vaginale;
- ▶ rottura, lacerazione o rimozione precoce di diaframma o cappuccio cervicale;
- ▶ fallimento del coito interrotto (esempio: eiaculazione in vagina o sui genitali esterni);
- ▶ uso improprio o fallimento nell'applicazione di tavolette o creme spermicide;
- ▶ errori di calcolo relativamente ai metodi basati su astinenza o mancanza di astensione nei giorni fertili del ciclo;
- ▶ espulsione di uno IUD.

### Le opzioni contraccettive d'emergenza per os attualmente disponibili in Italia

Le attuali opzioni di contraccezione d'emergenza disponibili in Italia sono:

1. Ulipristal acetato (UPA)
2. Levonorgestrel (LNG)
3. Estro progestinico utilizzato secondo Yuzpe (off label)

#### Preparato a base di ulipristal acetato (UPA)

Esiste in formulazione a dosaggio unico 30 mg (una compressa), da assumere il prima possibile e comunque entro 120 ore dal rapporto non protetto.

L'UPA assunto entro le prime 24 ore da un rapporto non protetto, risulterebbe tre volte più efficace del LNG (Odds Ratio= 0,35; tasso di gravidanze con UPA 0.91% verso LNG 2.5%; p= 0.035), mentre per l'assunzione entro le 72 ore l'efficacia risulterebbe doppia (rispettivamente a 72 ore: OR=0,58 e tasso di gravidanze con UPA 1,4% verso LNG 2,2 % p=0.046; ed a 120 ore: OR = 0,55 e tasso di gravidanze con UPA 1.3% verso LNG 2.2%; p= 0.023).

Si può calcolare che su 100 donne che assumono tale farmaco entro 5 giorni dal rapporto sessuale non protetto, si verifichino quindi circa 2 gravidanze indesiderate.

Per la CE a base di UPA gli effetti collaterali comuni riportati sono: nausea, dolore addominale, vomito, mal di testa, capogiri, dismenorrea, dolore pelvico, tensione mammaria, stanchezza, oscillazioni dell'umore, malgia, mal di schiena.

Per la prescrizione è necessaria ricetta non ripetibile e presentazione di test di gravidanza sulle urine con beta-HGC negativo. Tale test serve per escludere una gravidanza preesistente.

### Preparato a base di solo levonorgestrel (LNG)

Esiste in formulazione a dosaggio unico 1.5 mg (una compressa), da assumere il prima possibile, con somministrazione entro 72 ore dal rapporto non protetto.

L’efficacia di tale preparato nell’evitare il concepimento è del 60-95%, complessivamente dell’ 88%. L’efficacia, con una tendenza alla tempo-dipendenza, è massima entro le prime 12-24 ore (riduzione del rischio del 95%) e diminuisce progressivamente con il ritardo nell’assunzione del farmaco.

Si può calcolare che su 100 donne che assumono tale farmaco entro le 72 ore si potranno quindi avere dalle 5 alle 12 gravidanze non desiderate.

Per la CE a base di LNG gli effetti collaterali più comuni riportati sono: capogiri, mal di testa, nausea, dolore addominale basso, dolorabilità mammaria, ritardo delle mestruazioni, mestruazioni abbondanti, sanguinamento uterino, affaticamento.

Per la prescrizione è necessaria ricetta non ripetibile.

### Preparati estro/progestinici

Come uso off-label, si può prendere in considerazione il metodo YUZPE (200 mcg di EE in associazione con 1.0 mg di levonorgestrel, suddivisi in due somministrazioni, la prima entro 72 ore dal rapporto a rischio e la seconda a distanza di 12 ore):

preparati a 30 mcg: 3 confetti + 3 confetti dopo 12 ore

preparati a 20 mcg: 5 confetti + 5 confetti dopo 12 ore

L’efficacia dello Yuzpe è del 75%.

Per la sicurezza di tali preparati fare riferimento agli stampati dei singoli prodotti.

### Sintesi delle varie opzioni contraccettive d’emergenza per via orale

Il rationale della CE è di abbassare il potenziale di fertilità del rapporto non protetto spostando o annullando l’ovulazione, ove non sia già avvenuta, rendendo quindi impossibile l’incontro con lo sperma rilasciato nelle vie genitali femminili. L’ovocita è fecondabile per circa 12 massimo 24 ore dal rilascio e la fecondabilità dello sperma, rilasciato nelle vie genitali femminili, è di circa 5 giorni.

Quindi la tempestività di assunzione è funzionale alla necessità di agire rapidamente per bloccare/spostare un fenomeno fisiologico quale è l’ovulazione.

In relazione alla diversa percentuale di efficacia e alla finestra d’azione dei vari preparati, l’efficienza complessiva del preparato a base di ulipristal supera quella del LNG ed ancora di più quella del metodo YUZPE.

Pertanto, il preparato a base di ulipristal acetato dovrebbe essere considerato quale metodo di prima scelta.

Va infine sottolineato che la contraccezione d’emergenza non è sempre efficace, poiché può solo ridurre il rischio di una gravidanza indesiderata.

## 3. Meccanismo d’azione della contraccezione d’emergenza per os

Relativamente al meccanismo d’azione dei preparati orali specificamente approvati per la contraccezione d’emergenza, essi non causano aborto

e non sono in grado di danneggiare una gravidanza in atto.

Il meccanismo d’azione documentato, sia per la CE a base di LNG che per UPA, è l’interferenza con i processi dell’ovulazione.

Per il LNG: se viene assunto prima che il picco LH sia iniziato a salire, il LNG può inibire lo sviluppo e la maturazione follicolare e/o il rilascio dell’uovo.

Per UPA: ha dimostrato di prevenire l’ovulazione sia prima sia dopo l’inizio della salita dell’LH, ritardando l’ovulazione per almeno 5 giorni.

Questi farmaci hanno dimostrato, in vari studi, di **non prevenire l’impianto di un uovo fertilizzato**.

Meccanismi addizionali postulati sono interferenza con le funzioni del corpo luteo, alterazioni del muco cervicale che intrappola lo sperma, alterazioni nel trasporto tubarico dello sperma o dell’uovo.

Se assunto dopo l’impianto il LNG non altera una gravidanza già esistente e non incrementa i tassi di aborto. I dati preliminari su ulipristal non hanno dimostrato alcun effetto su gravidanze preesistenti.

## 4. Aspetti medico legali della prescrizione della contraccezione d’emergenza

Non esiste, in Italia, normativa specifica relativa alla prescrizione della contraccezione d’emergenza, ma essendo parte della contraccezione, tale argomento può considerarsi a latere sia nella **legge sulla istituzione dei consultori familiari 1975**, che nella **legge 194/78**.

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”*.

Sulla possibile prescrizione della contraccezione d’emergenza ai minori vi sono interpretazioni non univoche delle varie norme. Nella legge 194/78 all’art 2 si specifica 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.”*

Relativamente al consenso alla prescrizione della contraccezione d’emergenza nei minori, esso rientra nel più ampio ambito del consenso alla prescrizione di farmaci ai minori, come qualsiasi contraccettivo. Nel caso di minore non assistita né accompagnata dai genitori, spetta al medico un’attenta valutazione sulle condizioni di salute, il grado di maturità psichica della minore, le motivazioni che la inducono alla scelta indicata e la sua capacità di comprendere appieno le informazioni fornite, prima di procedere alla prescrizione del farmaco contraccettivo.

La Commissione Nazionale di Bioetica si è pronunciata sulla contraccezione di emergenza, sostenendo il diritto del medico di appellarsi alla **“clausola di coscienza”**. La *“clausola di coscienza”* è concetto più sfumato rispetto all’obiezione di coscienza che è riconosciuta dal nostro ordinamento giuridico, per quanto riguarda aspetti sanitari solo nei casi specifici di aborto, sperimentazione o procreazione medicalmente assistita, e non altri.

La clausola di coscienza, di cui all’art. 19 del Codice di deontologia medica, prevede che il medico, al quale vengano richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico, possa rifiutare la propria opera. Tuttavia questo comportamento deve essere non di grave e immediato nocumento alla salute della persona assistita.

Inoltre, il diritto del medico all’obiezione di coscienza non può comunque in alcun modo ledere il diritto del paziente ad una prestazione che l’ordinamento giuridico riconosce come dovuta (art. 1, Legge 405/75 “Istituzione dei consultori familiari”).

Di conseguenza, nel caso in cui al medico sia richiesta la prescrizione di una contraccezione d’emergenza, in contrasto con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico, lo stesso non può limitarsi ad esprimere la propria obiezione, ma deve provvedere nell’ambito delle proprie responsabilità affinché la richiedente possa accedere con tempi e modalità appropriate alla prescrizione da parte di altro medico (ossia tempestivamente e senza effetti pregiudizievoli).

Quindi il raccordo e/o il bilanciamento tra le convinzioni morali del medico e il rispetto dei diritti del cittadino dovrebbe indurre i medici consapevoli che più tempo passa più aumenta il rischio per la paziente di rimanere incinta, con ciò esponendola a seri rischi per la sua salute fisica e psichica.

## 5. Contraccezione d’emergenza e situazioni particolari

### Contraccezione d’emergenza e rischio di malattie sessualmente trasmesse

La contraccezione d’emergenza è una pratica contraccettiva messa in atto a seguito di rapporti non adeguatamente protetti, e quindi a potenziale rischio non solo di gravidanza ma anche di Malattie Sessualmente Trasmesse (MST). La possibile esistenza di un legame, sia esso solo temporalmente consecutivo oppure direttamente causale con l’assunzione di contraccezione d’emergenza, è stato ampiamente valutato. Diversi sono ormai gli studi prospettici che non hanno riscontrato un rischio significativamente più elevato di sviluppare Malattie Sessualmente Trasmesse in donne o ragazze che hanno utilizzato la contraccezione d’emergenza, rispetto ai gruppi scelti per controllo.

Le evidenze escludono un incremento dei tassi di Malattie Sessualmente Trasmesse, come riscontrato anche in una recente revisione sistematica della Cochrane.

### Contraccezione d’emergenza e rischio di gravidanze extrauterine

Revisioni sistematiche della letteratura hanno stabilito che l’uso di contraccezione d’emergenza non incrementa il rischio di gravidanze extrauterine (GEU), anzi la contraccezione d’emergenza, riducendo complessivamente il rischio di concepimento a seguito di rapporto non protetto, riduce anche il rischio di GEU.

### Contraccezione d’emergenza e suo uso in allattamento

L’uso della CE è possibile in allattamento, con le precauzioni di allattare subito prima dell’assunzione e di evitare poi l’allattamento per almeno 8 ore per il LNG. Per UPA l’allattamento al seno non è raccomandato per una settimana. Durante questo periodo si raccomanda alla madre di prelevare il latte dal seno e di eliminarlo per mantenerne attiva la produzione.

### Uso ripetuto e contraccezione dopo utilizzo della contraccezione d’emergenza

Non è raccomandato l’uso ripetuto della contraccezione d’emergenza all’interno dello stesso ciclo. Tuttavia il ritorno alla fertilità è rapido e la contraccezione d’emergenza è un metodo che non protegge i rapporti successivi alla sua assunzione; si raccomanda quindi che i successivi rapporti sessuali siano protetti da un affidabile metodo contraccettivo di barriera fino alla comparsa della successiva mestruazione.

È possibile iniziare l’assunzione di un contraccettivo ormonale, come la pillola anticoncezionale estrogenica, immediatamente, ossia durante lo stesso ciclo, ma si deve continuare ad utilizzare un metodo contraccettivo di barriera fino alla successiva mestruazione.

Se invece si sta già utilizzando un anticoncezionale ormonale (per esempio la pillola anticoncezionale), si può continuare ad assumere la pillola anche dopo l’uso di CE, ma si deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace fino alla successiva ripresa delle mestruazioni.

## 6. Sintesi del counseling sulla contraccezione d’emergenza

Spesso il medico “subisce” la richiesta di contraccezione d’emergenza da parte delle utenti, e per effetto della circostanza della richiesta si trova ad avere tempi ristretti o una paziente “distratta” dalla problematica in questione, per poter fare un counseling adeguato e completo.

Potrebbe quindi essere opportuno, al di là delle dovute informazioni pratiche relative all’uso del farmaco prescritto, sfruttare la richiesta della contraccezione d’emergenza per trovare con la donna/coppia, **momenti successivi di riflessione** per

- Incrementare la conoscenza sulla importanza di una efficiente contraccezione stabile
- Motivarla alla scelta del metodo contraccettivo migliore e più affidabile nel suo specifico caso.

Sarebbe poi auspicabile che nel colloquio che il medico effettua con le proprie pazienti per la loro scelta contraccettiva, la contraccezione d’emergenza trovasse il suo spazio, come appunto opzione di supporto tra le altre offerte dello sfaccettato ventaglio contraccettivo a disposizione della coppia, in particolare se la coppia usa metodi a bassa affidabilità / efficacia o suscettibili di errore nell’uso.

La prevenzione contraccettiva si compone infatti di svariate metodiche, alcune applicabili in vera prevenzione primaria (prima dei rapporti, o durante i rapporti), ma altre solo in prevenzione secondaria come appunto la contraccezione d’emergenza, e non considerarla nel dialogo di supporto alla donna o alla coppia per la pianificazione familiare, crea una carenza informativa importante.

La definizione di contraccezione di supporto implica inoltre la necessità di sottolineare nel colloquio che la contraccezione d’emergenza non deve mai sostituire una metodica contraccettiva primaria, e quindi va sempre sottolineata l’occasionalità della scelta contraccettiva offerta dalla contraccezione d’emergenza e il reale meccanismo d’azione, anche al fine di far comprendere alla donna la necessità di ottimizzare la tempo dipendenza della efficacia della metodica, con un suo eventuale uso il più precoce possibile, dopo un rapporto non protetto.

Infine le diverse opzioni contraccettive d’emergenza devono essere prospettate alla donna riferendone in sintesi il confronto delle evidenze di efficacia, il meccanismo d’azione e la sicurezza, ossia gli elementi primari di valutazione, e ogni altro aspetto ritenuto importante, per poter permettere alla donna una scelta consapevole, ed evitare eventuali contenziosi da mancata corretta informazione.



1. American Academy of Pediatrics. Committee On Adolescence . Emergency contraception. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):1174-82
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).ACOG practice bulletin; 2010 May no. 112
3. American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG). Committee on Health Care for Underserved Women. ACOG Committee Opinion Number 542: Access to emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1250-3
4. 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vv_dec04_contraception.pdf)
5. Baird DT. Emergency contraception: how does it work?. *Reprod Biomed online* 2009 ;18 Suppl 1:32-6
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
7. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8
8. Cleland K et al, Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010 Jun;115(6):1263-6
9. Codice Deontologico Medici, consultabile su <http://www.medicitalia.it/public/uploadedfiles/file/CodiceDeontologiaMedica.pdf>
10. Comitato Nazionale Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico [http://www.governo.it/bioetica/pareri\\_abstract/abstract\\_inform\\_consenso2.pdf](http://www.governo.it/bioetica/pareri_abstract/abstract_inform_consenso2.pdf)
11. 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
12. DemoSTAT consultabile su <http://demo.istat.it/uniprev/index.html>
13. 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
14. 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
15. 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
16. Ellerson 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
17. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. Emergency contraception Guidance. Clinical Effectiveness Unit . consultabile su <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception1.pdf>
18. 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.fprhc.org.uk/admin/uploads/MissedPillRules%20.pdf>
19. 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
20. Foundes A et al. Emergency contraception--clinical and ethical aspects. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Sep;82(3):297-305
21. 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
22. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P G L L. Emergency contraception: mechanisms of action. *Contraception*. 2013 Mar;87(3):300-8
23. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010 Feb 13;375(9714):555-62
24. 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
25. Halpern V et al, Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1)
26. International Consortium for Emergency Contraception(ICEC) Regimen policy statement, July 2003. consultabile in [http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/policy/Dosage\\_Timing\\_English.pdf](http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/policy/Dosage_Timing_English.pdf)
27. 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>
28. 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 2012, consultabile su [http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2012/12/ICEC\\_FIGO\\_MoA\\_Statement\\_March\\_2012.pdf](http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2012/12/ICEC_FIGO_MoA_Statement_March_2012.pdf)
29. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO), International Consortium for Emergency Contraception. Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines, Third Edition,2012 consultabile su <http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2013/03/Medical-and-Service-Delivery-Guidelines-English-2012.pdf>
30. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO), International Consortium for Emergency Contraception. Clinical Summary: Emergency Contraceptive Pills, 2013 consultabile su <http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2013/03/ICEC-Clinical-Summary-2013.pdf>
31. 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
32. Legge 194/78 consultabile su [http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/RU\\_486/legge194.pdf](http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/RU_486/legge194.pdf)
33. Legge 405/1975,consultabile su [http://www.consultoriemiliaromagna.it/file/user/Legge\\_405\\_75.pdf](http://www.consultoriemiliaromagna.it/file/user/Legge_405_75.pdf)
34. Leung VW et al. Mechanisms of action of hormonal emergency contraceptives *Pharmacotherapy* 2010 Feb;30(2):158-68
35. 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
36. 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
37. Muller AI et al. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat.*Contraception* 2003 May;67(5):415-9
38. Noè G et al, Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010, May;81(5):414-20
39. Nota sulla contraccezione d'emergenza del Comitato di bioetica del 2004,consultabile su [http://www.governo.it/bioetica/testi/contraccezione\\_emergenza.pdf](http://www.governo.it/bioetica/testi/contraccezione_emergenza.pdf)
40. Novikova N et al, Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception* 2006 Feb;75(2):112-8
41. 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
42. Passaro MD et al. Luteal phase dose-response relationship of the antiprogesterin CDB 2914 in normally cycling women. *Human Reprod*. 2003;18(9): 1820-27
43. Polis CB et al , Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3
44. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008, 90 (5 Suppl):S103-13
45. 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
46. Raymond EG et al, Impact of increased access to emergency contraceptive pills: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 Nov;108(5):1098-106
47. RCP Norlevo
48. RCP EllaOne consultabile su [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human\\_med\\_000758.jsp&mid=WC0b01ac05800d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp&mid=WC0b01ac05800d124)
49. Regione Piemonte, raccomandazioni per la contraccezione d'emergenza,7-11-2007. Consultabile su [www.regione.piemonte.it/sanita/program\\_sanita/.../racc\\_pillola.pdf](http://www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/.../racc_pillola.pdf)
50. SaPeRiDoc, Centro di documentazione sulla salute perinatale, riproduttiva e sessuale,consultabile su in <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2326>
51. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003, Nov;68(10-13):981-93
52. SOGC Clinical Practice Guidelines. Emergency contraception . *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(9):870-78
53. 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
54. Starfield B et al, The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Commun Health* 2008,62:580-3
55. 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
56. 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
57. The ESHRE Capri Workshop Gro. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Human Reproduction Update*, Vol. 14, No.3 pp. 197-208, 2008
58. Trussell J et al, Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2006 Aug;74(2):87-9
59. Vademecum per medici ed operatori sanitari USL 2 Umbria, Contraccezione d'emergenza Sept 2007; consultabile su [www.ausl2.umbria.it](http://www.ausl2.umbria.it)
60. Webb A.M. et al Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception, *BMJ* 1992, 305, 927-931
61. WHO, Family planning: a global handbook for providers, 2007. Consultabile su [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9780978856304/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/en/index.html)
62. WHO, Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs). Giugno 2010,consultabile su [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/HRP\\_RHR\\_10\\_06/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/HRP_RHR_10_06/en/)
63. WHO -Emergency Contraception Fact Sheet n°244, revised Oct 2005
64. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1517-21
65. Wilcox A J, Weinberg C R, and Baird D. D. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Human Reproduction* vol.13 no.2 pp.394-397, 1998
66. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study.*BMJ*. 2000 Nov 18;321(7271):1259-62
67. Yuzpe A.A. et al, Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril*, 1977 28, 932-936
68. 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