

# NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

31/07/2015

## Contraccettivi intrauterini - Aggiornamento sul rischio di perforazione uterina

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

questa lettera, concordata da Bayer ed Actavis con l'Agenzia Italiana del Farmaco, ha lo scopo di fornirle un aggiornamento in merito ai risultati dell'"European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices" (EURAS-IUD) (Studio europeo di sorveglianza attiva sui dispositivi intrauterini). Si tratta di un ampio studio prospettico comparativo, di coorte, non interventistico, sulla contraccezione intrauterina (IUC), in cui sono stati utilizzati dispositivi intrauterini al rame ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS).

### Riassunto

Lo Studio EURAS-IUD ha dimostrato che:

- la percentuale osservata di perforazione intrauterina con gli IUC era scarsa e si è verificata approssimativamente in 1 caso su 1000 inserimenti;
- i fattori di rischio più importanti di perforazione intrauterina sono stati l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane dopo il parto, indipendentemente dal tipo di IUC inserito (vedere la Tabella 1).
- lo IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva: lo studio ha riaffermato che i benefici dello IUC continuano a superare i rischi per la maggior parte delle donne, comprese quelle che stanno allattando al seno o che hanno partorito di recente.

Prima di inserire lo IUC, informare l'utilizzatrice che la perforazione si verifica in circa 1 inserimento su 1000 e che i sintomi comprendono:

- intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi mestruali)
- incapacità di verificare la presenza dei fili
- dolore o crescente sanguinamento dopo l'inserimento, che continua per più di qualche settimana
- improvvisi cambiamenti delle caratteristiche delle mestruazioni
- dolore durante i rapporti sessuali

Spiegare alle utilizzatrici come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non riescono a verificarne la presenza, specialmente se avvertono un forte dolore, devono sottoporsi ad un check-up, .

Può essersi verificata una parziale perforazione anche se i fili sono ancora visibili; ciò va considerato se si avverte ancora dolore intenso dopo l'inserimento ed in tal caso eseguire un'ecografia di controllo.

### Altre informazioni

La contraccezione intrauterina comprende i dispositivi intrauterini al rame (IUD) ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS). Lo IUC viene usato per la contraccezione a lungo termine. Alcuni LNG-IUS sono registrati anche per altre condizioni ginecologiche che comprendono:

- sanguinamento mestruale abbondante
- protezione dall'iperplasia endometriale durante la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni.

La perforazione uterina è una complicazione di molte procedure ginecologiche diagnostiche, terapeutiche e di altro genere che prevedono l'inserimento degli IUC. La perforazione del corpo o del collo dell'utero si verifica più spesso durante l'inserimento dello IUC, ma potrebbe anche non essere riconosciuta per qualche tempo dopo l'inserimento e può ridurre l'efficacia dello IUC. In tal caso, il sistema deve essere rimosso e talvolta potrebbe anche essere necessario un intervento chirurgico.

#### Riassunto dello studio EURAS-IUD

Lo studio EURAS-IUD è uno studio di coorte prospettico di grandi dimensioni, comparativo, non-interventistico, in donne che usano lo IUC, compresi LNG-IUS con rilascio iniziale di 20mcg/24 ore di levonorgestrel (Mirena) e IUD al rame<sup>1,2</sup>. Il risultato primario era costituito dalla insorgenza di perforazione intrauterina.

Lo studio EURAS-IUD è stato eseguito in 6 paesi europei e ha compreso più di 61.000 donne (>43.000 donne che hanno utilizzato LNG-IUS e >18.000 donne che usavano diverse marche di IUD al rame). L'incidenza di perforazione intrauterina è risultata di 1,3 (IC al 95%: 1,1 – 1,6) per 1000 inserimenti nell'intera popolazione dello studio, senza differenza rilevante fra le coorti dello studio (1,4 [IC al 95%: 1,1 – 1,8] per 1000 inserimenti nella coorte che faceva uso di LNG-IUS e 1,1 [IC al 95%: 0,7 – 1,6] per 1000 inserimenti nella coorte che faceva uso dello IUD al rame).

Il rischio di perforazione era aumentato in maniera indipendente nei seguenti casi (vedere la Tabella 1):

- nelle utilizzatrici in allattamento (rispetto alle donne che non allattavano) al momento dell'inserimento;
- quando lo IUS o lo IUD veniva inserito entro le 36 settimane dopo il parto.

Questi fattori di rischio erano indipendenti dal tipo di IUC utilizzato.

Tabella 1: EURAS-IUD: Incidenza di perforazione per 1000 inserimenti per l'intera coorte dello studio, stratificata in base all'allattamento al seno ed al tempo dal parto all'inserimento

	Allattamento al momento dell'inserimento	No allattamento al momento dell'inserimento
Inserimento ≤ 36 settimane dopo il parto	5,6 per 1000 (IC al 95%: 3,9-7,9, n=6.047 inserimenti)	1.7 per 1000 (IC al 95%: 0,8-3,1, n=5.927 inserimenti)
Inserimento > 36 settimane dopo il parto	1,6 per 1000 (IC al 95%: 0,0-9,1, n=608 inserimenti)	0.7 per 1000 (IC al 95%: 0,5-1,1, n=41.910 inserimenti)

Sia nella coorte che usava LNG-IUS che nella coorte che usava lo IUD di rame, la maggioranza dei casi di perforazione si presentava clinicamente come dolore o sanguinamento. Tuttavia, nel 22,0% dei casi la perforazione è stata riscontrata ad un controllo di routine in donne apparentemente asintomatiche. In entrambe le coorti, più del 50% delle perforazioni è stato diagnosticato nei primi due mesi dopo l'inserimento dello IUC.

#### Raccomandazioni:

In linea con le “Linee Guida italiane sull'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina” approvate dalla SIGO (Società italiana di Ginecologia e Ostetricia), dalla AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) e dalla AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani)<sup>3</sup> si deve consigliare alle donne che stanno prendendo in considerazione l'utilizzo di una contraccezione a lungo termine di valutare tutte le opzioni disponibili (inclusi LNG-IUS e gli IUD). Esse devono inoltre

essere informate sui benefici e sui rischi associati ai vari tipi di trattamenti, ad esempio per la IUC della possibilità di perforazione intrauterina, nonché sui possibili segni e sintomi di perforazione, come riportato sul Foglio Illustrativo.

In caso di difficoltà nell'inserimento del dispositivo, (ad esempio dolore o sanguinamento eccezionale durante o dopo l'inserimento), si deve eseguire immediatamente un esame fisico ed un'ecografia per escludere una perforazione. Il solo esame fisico (inclusa la ricerca dei fili) potrebbe non essere sufficiente per escludere una perforazione parziale, che potrebbe essersi verificata anche se i fili sono ancora visibili.

Spiegare alle utilizzatrici come verificare la presenza dei fili e che nel caso in cui non riescano a verificarne la presenza, devono sottoporsi ad un controllo, specialmente se accusano dolori oppure se hanno altri sintomi associabili a perforazione intrauterina. Ricordare alle utilizzatrici che, durante il controllo ginecologico, devono riferire al ginecologo di essere portatrici di un contraccettivo intrauterino.

**Segnalazione di eventi avversi** La preghiamo di segnalare eventuali reazioni avverse sospette a qualsiasi medicinale alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA attraverso:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## Bibliografia

- 1) Klaas Heinemann, Suzanne Reed, Sabine Moehner, Thai Do Minh. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception*, 91 (4) (2015): 280–283.
- 2) Klaas Heinemann, Suzanne Reed, Sabine Moehner, Thai Do Minh. Risk of Uterine Perforation with Levonorgestrel-Releasing and Copper Intrauterine Devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*, 91 (4) (2015): 274–279.
- 3) Arisi E., Bruni V., Di Spiezio Sardo A., Dubini V., Gubbini G. Linee guida italiane sull'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina. *It. J. Gynaecol. Obstet.* 2014, 26: N.4.