

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

20 Giugno 2018

Contraccettivi intrauterini: Aggiornamento sul rischio di perforazione uterina

Gentile Dottoressa / Egregio Dottore,

GEDEON RICHTER PLC in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarla in merito ai risultati dello studio europeo di sorveglianza attiva sui dispositivi intrauterini EURAS-IUD (European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices). Si tratta di un ampio studio prospettico comparativo, di coorte, non interventistico, sulla contraccezione intrauterina (IUC), in cui sono stati utilizzati dispositivi intrauterini in rame (IUD) ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS).

Riassunto

- Lo studio EURAS-IUD ha dimostrato che:
 - ✓ La percentuale di perforazione intrauterina osservata con gli IUC era bassa e si è verificata approssimativamente in 1 caso su 1.000 inserimenti;
 - ✓ i fattori di rischio più importanti di perforazione uterina sono stati l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane successive al parto, indipendentemente dal tipo di IUC inserito (vedere tabella 1);
 - ✓ la IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva: lo studio ha riaffermato che i benefici della IUC continuano a superare i rischi per la maggior parte delle donne, incluse quelle che stanno allattando o che hanno partorito di recente.
- Prima di inserire lo IUC, informi le pazienti che la perforazione si verifica in circa 1 inserimento su 1.000 e che i sintomi includono:
 - ✓ intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi mestruali);
 - ✓ incapacità di verificare la presenza di 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.
- Deve spiegare alle pazienti come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non riescono a verificarne la presenza, specialmente se presentano un forte dolore, devono sottoporsi ad un check-up;
 - Una parziale perforazione può essersi verificata anche se i fili sono ancora visibili; ciò va considerato se è presente dolore intenso dopo l'inserimento ed in tal caso eseguire un'ecografia di controllo.

Ulteriori informazioni

La contraccezione intrauterina include i dispositivi intrauterini in rame (IUD) ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS). La IUC viene usata per la contraccezione a lungo termine. Alcuni LNG-IUS sono autorizzati inoltre 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 dell'utero o della cervice uterina si verifica più spesso durante l'inserimento della IUC, ma potrebbe anche non essere riconosciuta per qualche tempo dopo l'inserimento e può ridurre l'efficacia della 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 IUC, compresi LNG-IUS con rilascio iniziale di 20 mcg/24 ore di levonorgestrel (Mirena) e IUD in rame^{1,2}. Il risultato primario era costituito dall'insorgenza di perforazione intrauterina.

Lo studio EURAS-IUD è stato eseguito in 6 paesi europei e ha incluso oltre 61.000 donne (>43.000 donne che hanno utilizzato LNG-IUS e >18.000 donne che usavano diverse marche di IUD in rame). L'incidenza di perforazione intrauterina è risultata di 1,3 (IC al 95%: 1,1 – 1,6) per 1.000 inserimenti nell'intera popolazione dello studio, senza differenza rilevante tra le coorti dello studio (1,4 [IC al 95%: 1,1 – 1,8] per 1.000 inserimenti nella coorte che faceva uso di LNG-IUS e 1,1 [IC al 95%: 0,7 – 1,6] per 1.000 inserimenti nella coorte che faceva uso dello IUD in rame).

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

- in donne in allattamento (rispetto a donne non in allattamento) al momento dell'inserimento
- quando lo IUS o IUD veniva inserito fino a 36 settimane dopo il parto.

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

Tabella 1: EURAS-IUD: Incidenza di perforazione per 1.000 inserimenti per l'intero studio di coorte, stratificato in base all'allattamento e al tempo trascorso dal parto al momento dell'inserimento

	Allattamento al momento dell'inserimento	Non allattamento al momento dell'inserimento
Inserimento ≤36 settimane dopo il parto	5,6 per 1.000 (IC al 95%: 3,9-7,9, n=6.047 inserimenti)	1,7 per 1.000 (IC al 95%: 0,8-3,1, n=5.927 inserimenti)
Inserimento >36 settimane dopo il parto	1,6 per 1.000 (IC al 95%: 0,0-9,1, n=608 inserimenti)	0,7 per 1.000 (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% 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 entro i primi due mesi successivi all'inserimento della 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)³ 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 gli LNG-IUS e IUD).

Esse devono inoltre essere informate sui benefici e sui rischi associati ai vari trattamenti, ad esempio per la IUC della possibilità di perforazione intrauterina, nonché sui possibili segni e sintomi di perforazione, come riportati nel Foglio Illustrativo.

In caso di difficoltà nell'inserimento del dispositivo (ad es. dolore o sanguinamento eccezionali durante o dopo l'inserimento), si deve eseguire immediatamente un esame fisico e

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.

Spieghi alle pazienti 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 presentano dolori oppure se hanno altri sintomi associabili alla perforazione intrauterina. Ricordi alle pazienti che, durante il controllo ginecologico, devono riferire al ginecologo di essere portatrici di un contraccettivo intrauterino.

Si segnala che all'interno della confezione è presente la "patient card", di seguito riportata e che dovrà essere compilata da parte dell'operatore sanitario e consegnata ad ogni paziente.



Nome del paziente	_____
Nome e telefono dell'Operatore Sanitario	_____
Data di inserimento	_____ _____ _____
Data di rimozione (periodo di inserimento approvato: 4 anni)	_____ _____ _____
Data delle visite successive	Lotto n. _____
00000000	Approvato da AIFA in data: xx/04/2018

Invito alla segnalazione

In caso Lei osservi qualsiasi reazione avversa è pregato di segnalarela tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

La presente Nota Informativa Importante viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino

Riferimenti bibliografici

- 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.