



Bayer HealthCare



21 oktober 2015

## **Intrauterine indlæg (kobberindlæg og levonorgestrel-indlæg)**

### **Opdatering vedrørende risikoen for perforation af livmoderen ved brug af intrauterine indlæg**

Kære læge og andet sundhedspersonale

Efter aftale med Lægemiddelsstyrelsen vil vi med dette brev gerne informere dig om en række nye oplysninger vedrørende perforation af livmoderen ved brug af intrauterine indlæg, herunder kobberindlæg og levonorgestrel-indlæg, der kommer fra EURAS-IUD-studiet, som er et stort prospektivt, komparativt, ikke-interventionelt kohorte-studie.

#### **Resumé**

I studiet *European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices* (EURAS-IUD) konstaterede man følgende:

- Den observerede forekomst af perforation af livmoderen ved brug af intrauterine indlæg var lav (~ 1 ud af 1000 oplagte indlæg). Der var ingen alvorlige kliniske følgevirkninger forbundet med nogen af perforationerne i studiet.
- Både amning på tidspunktet for oplægningen af et intrauterint indlæg og oplægning op til 36 uger efter fødslen var forbundet med en øget risiko for perforation. Disse risikofaktorer gjaldt uanset typen af indlæg, der blev lagt op.
- Størstedelen af perforationerne manifesterede sig klinisk som smerter eller blødningsproblemer. I 22 % af tilfældene blev perforationen imidlertid opdaget ved en rutinemæssig kontrol hos ellers asymptomatiske kvinder.
- Alle intrauterine indlæg havde høj præventionseffekt. Graviditetsforekomsten (herunder ektopisk graviditet) i gruppen med levonorgestrel-indlæg med en initial frigivelse på 20 mikrogram/dag var signifikant lavere end graviditetsforekomsten i gruppen med kobberindlæg. Resultaterne af studiet bekræfter det positive benefit/risk-forhold for de intrauterine indlæg.
- Før oplægning af IUD skal kvinden informeres om at perforation opstår ved ca. 1 ud af 1000 oplægninger og symptomerne inkluderer:
  - Svære bækkensmerter efter oplægning (værre end menstruations kramper)
  - Trådene kan ikke mærkes
  - Smerte eller øget blødning efter oplægning som fortsætter længere end nogle få uger
  - Pludselig ændring i menstruationen
  - Smerte under samleje
- Forklar kvinden hvordan hun skal tjekke for tråde og bede hende tage kontakt til lægen for et få foretaget et tjek, hvis hun ikke kan mærke trådene (særligt hvis også kvinden har svære smerter)

- Delvis perforation kan forekomme selv hvis trådene stadig kan ses; overvej dette hvis svære smerter forekommer efter oplægning og foretag en ultralydsundersøgelse.

## Yderligere oplysninger om de sikkerhedsmæssige spørgsmål og anbefalinger

Intrauterin prævention omfatter kobberindlæg og levonorgestrel-indlæg. Intrauterine indlæg anvendes til langtidsprævention. Visse levonorgestrel-indlæg er også godkendt til gynækologiske lidelser som f.eks.:

- svær menstruationsblødning
- beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogenstatningsterapi

Perforation af livmoderen eller livmoderhalsen er en komplikation, der kan opstå i forbindelse med mange gynækologiske, diagnostiske, terapeutiske og øvrige procedurer, herunder oplægning af intrauterine indlæg. Oftest opdages det ikke før efter noget tid, og kan nedsætte effekten af IUD.

### Oversigt over EURAS-IUD-studiet:

EURAS-IUD er et langvarigt prospektivt, komparativt, ikke-interventionelt kohorte-studie hos brugere af intrauterine indlæg, herunder LNG-indlæg med en initial frigivelsesfrekvens på 20 mcg/24 timer (Mirena) og kobberindlæg, der primært skal undersøge perforationer af livmoderen eller livmoderhalsen.

EURAS-IUD blev gennemført i 6 lande i Europa og omfattede flere end 61.000 brugere af intrauterine indlæg (>43.000 kvinder, der brugte levonorgestrel-indlæg, og >18.000 kvinder, der brugte forskellige mærker af kobberindlæg. Forekomsten af perforation af livmoderen eller livmoderhalsen var 1,3 (95 %-KI: 1,1-1,6) pr. 1.000 oplægninger i hele studiepopulationen uden nogen relevant forskel mellem studiekohorterne (1,4 [95 %-KI: 1,1-1,8] pr. 1.000 oplægninger i LNG-kohorten og 1,1 [95 %-KI: 0,7-1,6] pr. 1.000 oplægninger i kobberindlæg-kohorten).

Risikoen for perforation var øget i følgende tilfælde (se tabel 1); risikofaktorer var uafhængige af hinanden og uafhængige af hvilken type intrauterint indlæg der blev lagt op:

- amning på oplægningstidspunktet (sammenlignet med kvinder der ikke ammede)
- oplægning op til 36 uger efter en fødsel (sammenlignet med > 36 uger efter fødsel), uafhængigt af hinanden, var forbundet med en øget risiko for perforation

**Tabel 1: EURAS-IUD: Forekomst af perforation pr. 1.000 oplægninger i hele studiekohorten, stratificeret efter amning og tid siden fødsel ved oplægningen (kvinder, der har født)**

	Ammer på oplægningstidspunktet	Ammer ikke på oplægningstidspunktet
Oplægning ≤ 36 uger efter fødsel	5,6 pr. 1.000 (95%-KI: 3,9-7,9; n = 6.047 oplægninger)	1,7 pr. 1.000 (95%-KI: 0,8-3,1; n = 5.927 oplægninger)
Oplægning > 36 uger efter fødsel	1,6 pr. 1.000 (95%-KI: 0,0-9,1; n = 608 oplægninger)	0,7 pr. 1.000 (95%-KI: 0,5-1,1; n = 41.910 oplægninger)

Der var ingen alvorlige følgevirkninger såsom skader på tarm eller blære eller generaliseret sepsis eller peritonitis forbundet med nogen af perforationerne i studiet. Størstedelen af perforationerne i både LNG-kohorten- og kobberindlæg-kohorterne manifesterede sig klinisk som smerter eller blødningsproblemer. I 22 % af tilfældene blev perforationerne fundet ved et rutinetjek i tilsyneladende

asymptomatiske kvinder. I begge kohorter blev mere end 50 % af perforationerne diagnosticeret inden for to måneder efter oplægningen.

#### Anbefalinger:

Når kvinder informeres om de tilgængelige præventionsmetoder, bør de også informeres om virkningen af præventionen samt om de risici, der er forbundet med de tilgængelige præventionsmetoder som beskrevet i produktresuméet. I forbindelse med intrauterine indlæg omfatter dette også information om risikoen for og tegn og symptomer på perforation.

Indlægget kan perforere eller penetrere livmoderen eller livmoderhalsen, oftest under oplægningen, selv om det måske ikke bliver opdaget før senere. Dette kan nedsætte virkningen af det intrauterine indlæg. I sådanne tilfælde skal indlægget fjernes, og operation kan være nødvendigt.

Ved en vanskelig oplægning og/eller ved usædvanlig blødning eller svære smerter under eller efter oplægningen skal der øjeblikkeligt tages passende forholdsregler for at udelukke perforation, f.eks. fysisk undersøgelse og ultralyd. Fysisk undersøgelse alene (herunder kontrol af trådene) er muligvis ikke tilstrækkeligt til at udelukke delvis perforation. Kvinder, der bruger intrauterine indlæg, bør gå til kontrol 4-12 uger efter oplægningen og derefter som minimum én gang om året.

Kvinden skal have at vide, at hun skal søge øjeblikkelig rådgivning hos en læge, hvis hun har mistanke om perforation (f.eks. hvis hun oplever svære smerter eller flere smerter end forventet, eller hvis hun ikke længere kan føle trådene). Kvinden skal ved rutinetjek informere lægen om, at hun har et IUD (i de tilfælde hvor det ikke er egen læge, der har oplagt indlægget).

## **Yderligere oplysninger**

Amning og nylig fødsel er nævnt som mulige risikofaktorer for perforation af livmoderen i Bayers produktinformation for intrauterine indlæg. Bayer er i øjeblikket ved at opdatere mærkningen for intrauterine indlæg baseret på de nye oplysninger fra EURAS-IUD-studiet.

Actavis er også i gang med at opdatere produktresuméet for Levosert i overensstemmelse med EURAS-IUD-studiet.

De endelige data fra EURAS-IUD er publiceret:

- 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.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782415000128>
- 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.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782415000086>

## **Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem.

Lægemiddelsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

## Kontaktoplysninger

Du kan også indberette formodede bivirkninger til den relevante indehaver af markedsføringstilladelsen. Du kan finde detaljer om, hvor du skal henvende dig, for at få yderligere oplysninger, i lægemidlets produktinformation (produktresumé og indlægsseddel) her: <http://80.160.70.136/da/service-menu/produktinformation>

Med venlig hilsen



Dr. Christina Brattström  
Medical Director  
Bayer AB



Dr. Viveka Åberg  
Nordic Medical Director  
Actavis-Allergan Company