



**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  
**CABINET DIRECTOR GENERAL**  
 Calea Calărașilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București  
 E-mail: director.general@casan.ro 0372 309274; Fax 0372 309288

SC. 298 / 18. 02. 2016

3875  
 REGISTRARE  
 19.02.2016

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate .....

În atenția,

Doamnel/Domnului Președinte - Director General

Mih/12.11.16  
 Mih/12.11.16

STF/IT/11  
 STF/IT/11

STF/IT/11

În conformitate cu adresa M.S. nr. 20599E/C5.02.2016, înregistrată la C.N.A.S. – DMS cu nr. 470/15.02.2016 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical privind *Riscul de perforație uterina asociat cu utilizarea contraceptivelor intrauterine*.

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casel de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „*Mirena 20micrograme/24ore sistem cu cedare Intrauterina și Jaydess 13,50mg sistem cu cedare Intrauterina: Riscul de perforație uterina asociat cu utilizarea contraceptivelor intrauterine*.”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

**DIRECTOR GENERAL**

Radu TIBIȚI

❖ Explicați-le pacientelor dumneavoastră cum să verifice poziția firelor ghid și recomandați-le să se prezinte la consult dacă nu le pot simți la palpare (mai ales dacă prezintă și durere intensă)

❖ S-au înregistrat cazuri de perforare parțială chia: în situația în care puteau fi observate firele ghid. Tineți cont de acest aspect în situația în care există durere intensă ca urmare a procedurii de inserare și efectuați o ecografie de control.

### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective*

Metodele contraceptive intrauterine cuprind dispozitivele intrauterine din cupru (DIU) și sistemele cu cedare intrauterină cu levonorgestrel (SIU-LNG). Contracepcția intrauterină este o metodă contraceptivă de lungă durată. Unele dintre SIU-LNG sunt autorizate și pentru alte afecțiuni ginecologice cum ar fi:

- menstruări
- protecția față de hiperplazia endometrială în timpul terapiei de substituție cu estrogeni. Perforația uterină este o complicație asociată cu multe proceduri ginecologice de diagnostic, terapeutice sau alte proceduri, inclusiv introducerea de contraceptive intrauterine. Perforația corpului sau a colului uterin de către un contraceptiv intrauterin poate să apara cel mai frecvent în timpul inserării, deși acest lucru nu poate fi observat uneori docât mai târziu și poate reduce eficiența contraceptivului intrauterin. În acest caz, trebuie extras dispozitivul și poate fi necesară intervenția chirurgicală.

#### Rezumatul studiului EURAS-IUD:

EURAS-IUD este un amplu studiu observațional, comparativ prospectiv, tip cohortă, realizat pe utilizatoarea de contraceptive intrauterine, inclusiv Mirena și DIU din cupru, având drept criteriu final de evaluare principală perforația uterină.

Studiul EURAS-IUD s-a desfășurat în 6 țări europene și a inclus 61.448 de utilizatoare de contraceptive intrauterine (43.078 utilizatoare de SIU-LNG și 18.370 utilizatoare de alte tipuri de DIU din cupru). Incidența perforației a fost de 1,3 (95% IL: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiul tip cohortă, fără diferențe relevante între studiul tip cohortă cu Mirena [1,4 (95% IL: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări] și studiul tip cohortă cu DIU din cupru [1,1 (95% IL: 0,7 – 1,6) la 1000 inserări].

Studiul a arătat că atât inserarea în timpul alăptării, cât și inserarea până la 36 de săptămâni de la naștere au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tabel 1). Acești factori de risc au fost independenți de tipul de contraceptiv intrauterin inserat.

**Tabel 1: EURAS-IUD:** Incidența perforației la 1000 inserări pentru întreg studiul tip cohortă, diferențiat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)

	Alăptare la momentul inserării	Fără alăptare la momentul inserării
Inserare ≤ 36 săptămâni după naștere	5,6 (95% IL 3,9-7,9; n=6047 inserări)	1,7 (95% IL 0,8-3,1; n=5927 inserări)
Inserare > 36	1,6	0,7

\* IL - interval de încredere; n- număr

săptămâni după naștere	(95% II 0,0-9,1; n=608 inserări)	(95% II 0,5-1,1; n=41,910 inserări)
------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

Nu au fost asociate cu perforațiile intrauterine în studiu sechete grave, cum ar fi lezarea vezicii urinare sau a intestinelor, septicemie sau peritonită. Majoritatea cazurilor de perforație, atât în grupul cu Mirena cât și în grupul cu DIU din cî pru, s-au manifestat clinic cu durere sau sângeare. În ambele grupuri, mai mult de 50% din perforații au fost diagnosticate în primele două luni de la inserarea contraceptivului intrauterin.

#### **Recomandări:**

Consilierea pacientelor cu privire la opțiunile contraceptive disponibile trebuie să includă informații referitoare la eficiența contraceptivă, precum și la riscurile asociate cu opțiunile contraceptive disponibile conform Informațiilor despre medicament. Pentru contraceptivele intrauterine, aceasta include și consiliere privind riscul de perforație uterină, precum și semnele și simptomele acestia.

Perforarea sau penetrarea corpului sau a colului uterin de către un contraceptiv intrauterin poate să apară cel mai frecvent în timpul inserării, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât mai târziu și poate reduce eficiența contraceptivului intrauterin. Un astfel de sistem trebuie extras; intervenția chirurgicală poate fi necesară. În cazul unui inserări dificile (de exemplu, cu durere excepțională sau sângeare în timpul sau ulterior inserării), trebuie efectuat imediat un examen clinic și ecografic pentru a exclude perforația. Numai examenul clinic singur (inclusiv verificarea firilor ghid) poate să nu fie suficient pentru a exclude perforația parțială. Utilizarea de contraceptive intrauterine trebuie reexaminate la 4-12 săptămâni după inserare și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, dacă există indicații clinice. Pacientul trebuie să î se recomande să se adreseze prompt medicul și ginecolog dacă prezintă semne de perforație (detaliate în rezumatul de la începutul acestui document). În plus, în cadrul controalelor ginecologice de rutină, pacienta trebuie să anunțe medicul că utilizează metode contraceptive intrauterine, în cazul în care medicul nu este același cu cel care a efectuat procedura de inserare.

#### **Informații suplimentare**

În informațiile despre medicament ale contraceptivelor intrauterine pentru care compania Bayer este Deținător al autorizației de punere pe piață, alăptare și naștere recentă sunt menționate ca posibili factori de risc pentru perforația uterină. Ezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și Prospectul au fost actualizate cu noile informații din studiul EURAS-IUD.

Raportul final al studiului EURAS-IUD este publicat în următoarele articole:

- 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>

***Apel la raportarea de reacții adverse***

Este important să raportați apariția oricărora reacții adverse, asociate cu administrarea medicamentelor Mirena 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină, respectiv Jaydess 13,5 mg sistem cu cedare intrauterină, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei de raportare spontană a reacțiilor adverse la medicamente" disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

**Centrul Național de Farmacovigilanță**  
**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**  
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
 011478 – București  
 Tel: + 4 0757 117 259  
 Fax: +4 0213 163 497  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța din România a Deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**SC Bayer SRL**  
 Sos. Pipera, nr. 42, Sector 2,  
 020112 București, România  
 Tel: + 40 21 528 59 09  
 Mob: + 40 723 505 648  
 Fax: + 40 21 528 59 38  
 E-mail: [pharmacovigilance\\_romania@bayer.com](mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com)

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentelor Mirena și Jaydess în condiții de siguranță și eficacitate, vă rugăm să contactați compania Bayer, la următoarele date de contact:

**Departamentul Medical al Bayer Romania SRL**  
 Sos. Pipera, nr. 42, Sector 2,  
 020112 București, România  
 Telefoane: + 40 21 528 59 23/021 528 59 85/021 528 59 14  
 Fax: + 40 21 528 59 98  
 E-mail: [medical-info-ro@bayer.com](mailto:medical-info-ro@bayer.com)

Cu deosebită considerație,

Dr. Bogdan Pantelimon  
 Director Medical  
 Bayer România

**Anexa - Textul revizuit al secțiunilor relevante din Informațiile despre medicament (fără a constitui versiunea integrală a acestuia).**

**Textul revizuit al secțiunilor relevante din Informațiile despre medicament:**

**Mirena 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină**

**RCP**

**4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

[...]

- **Examinarea/consult medical**

Înainte de inserție, pacienta trebuie informată asupra eficienței, riscurilor, inclusiv asupra semnelor și simptomelor acestor riscuri și cum sunt descrise în Prospectul din interiorul ambalajului, și asupra reacțiilor adverse ale Mirena.

- **Perforația**

Perforarea sau penetrarea corpului sau colului uterin de către un contraceptiv intrauterin poate să apară cel mai frecvent în timpul inserării, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât mai târziu și poate reduce eficiența Mirena. Un astfel de sistem trebuie extras; în intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de SIU (N = 61.448 femei), incidența perforației a fost de 1,3 (95% I: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiu tip cohortă; 1,4 (95% I: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu Mirena și 1,1 (95% I: 0,7 – 1,6) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu SIU pe bază de cupru.

Studiul a arătat că atât inserarea în timpul alăptării cât și inserarea pînă la 36 de săptămâni de la naștere au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tabl. 1). Acești factori de risc au fost independenți de tipul de SIU inserat.

**Tabel 1: Incidența perforației la 1000 inserări pentru întreg studiul tip cohortă, separat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)**

		<b>Alăptare la momentul inserării</b>	<b>Fără alăptare la momentul inserării</b>
Inserare ≤ 36 săptămâni după naștere	5,6 (95% I: 3,9-7,9; n=6047 inserări)	1,7 (95% I: 1,8-3,1; n=5927 inserări)	
Inserare > 36 săptămâni după naștere	1,6 (95% I: 0,0-9,1; n=608 inserări)	0,7 (95% I: 0,5-1,1; n=41.910 inserări)	

Riscul de perforații poate să crească la femeile cu uter retrovers fix.

Reexaminarea după inserare trebuie să urmeze recomandările menționate mai sus la punctul "Examinarea/consult medical" care pot fi adaptate conform indicațiilor înice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

- **Sarcina ectopică**

[...] Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă cu o perioadă de observație de 1 an, rata de sarcini ectopice cu Mirena a fost de 0,02%. În studiile clinice rata absolută de apariție a sarcinilor ectopice la utilizatoarele de Mirena a fost de aproximativ 0,1% pe an, comparativ cu 0,3-0,5% pe an în cazul femeilor care nu utilizează metode contraceptive.

- **Pierderea firilor ghid**

[...] Deși nu pot fi localizate, trebuie luată în considerare posibilitatea de pulzări sau a perforației. Examinarea ecografică poate fi utilizată pentru a stabili poziția corectă a sisemului.

#### 4.8 Reacții adverse

[...]

Aparatul, organul sau sistemul	Reacții adverse foarte frecvente ≥1/10	Reacții adverse frecvente ≥1/100 la <1/10	Reacții adverse puțin frecvente ≥1/1000 la <1/100	Reacții adverse rare ≥1/10000 la <1/1000
Tulburările ale aparaturii genitale și ale sănătății				Perforație uterină*

\* Această frecvență se bazează pe studiile clinice care au excludat femeile care alăptă. Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de SIU, frecvența perforației a fost rară la femeile care alăptau sau cărora le-a fost inserat într-un interval de până la 36 de săptămâni de la naștere (vezi pct. 4.4).

#### Jaydess 13,5 mg sistem cu ecedare intrauterină

#### RCP

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

##### Consiliu/examinare medicală

Înainte de inserție, femeia trebuie informată asupra beneficiilor și riscurilor Jaydess, inclusiv asupra semnelor și simptomelor perforației și asupra riscului unei sarcini ectopice, vezi mai jos..

##### Perforație

Perforația sau penetrarea corpului uterin sau a colului uterin de către un sistem intrauterin, poate apărea, cel mai adesea în timpul inserției, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât mai târziu și poate reduce eficacitatea Jaydess. Respectivul sistem trebuie extras; intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de DIU (N = 61448 femei), incidența perforației a fost de 1,3 (95% IL: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiu tip cohortă; 1,4 (95% IL: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu un alt SIU-LNG și 1,1 (95% IL: 0,7 – 1,6) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu DIU pe bază de cupru.

Studiul a arătat că atât inserarea în timpul alăptării cât și inserarea până la 36 de săptămâni de la naștere au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tabel 1). Acești factori de risc au fost independenți de tipul de DIU inserat.

Tabel 1: Incidența perforației la 1000 inserări pentru întreg studiul tip cohortă, separat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)

	Alăptare la momentul inserării	Fără alăptare la momentul inserării
Inserare ≤ 36 săptămâni după naștere	5,6 (95% IL 3,9-7,9; n=6047 inserări)	1,7 (95% IL 0,8-3,1; n=3927 inserări)
Inserare > 36	1,6	0,7

șaptezâmbăni naștere	după	(95% IL 0,0-9,1; n=608 inserări)	(95% IL 0,5-1,1; n=41.910 inserări)
-------------------------	------	----------------------------------	-------------------------------------

Riscul de perforării poate fi crescut la femeile cu uter retrovers fix.

Reexaminarea după inserare trebuie să urmeze recomandările menționate mai sus la punctul "Consult/examinare medicală" care pot fi adaptate conform indicației și nice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

#### 4.8 Reacții adverse

[...]

Aparat, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Turburări ale aparatului genital și sănului				Perforație uterină**

\*\* Aceasta frecvență se bazează pe studiile clinice care au exclus femeile care alăptau. Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoarele de alte SIU-LNG și DIU pe bază de cupru, frecvența perforației a fost „mai puțin frecventă” la femeile care alăptau sau cărora li s-a făcut o inserție într-un interval de până la 36 de săptămâni de la naștere (vezi pct. 4.4).