



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

SC. 298 / 18. 02. 2016

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate .....

În atenția,

Doamnel/Domnului Președinte - Director General

18 FEB 2016

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
AUTORITATEA DE REGISTRAȚIE
DATA: 18.02.2016
NODUL DE AUTORIZARE
PERIODA: 18.02.2016

9218.

În conformitate cu adresa M.S. nr. 20599E/05.02.2016, 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 TIBIȚCHI

Februarie 2016

**Mirena 20 micrograme/ 24 ore sistem cu cedare intrauterină și Jaydess 13,5 mg sistem cu cedare intrauterină:**

**Riscul de perforație uterină asociat cu utilizarea contraceptivelor intrauterine**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

În acord cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Compania farmaceutică Bayer, prin reprezentanța sa din România, SC Bayer SRL, dorește să vă prezinte informații actualizate pe baza raportului final al studiului EURAS-IUD (Studiul european de supraveghere activă a dispozitivelor intrauterine), un amplu studiu observațional comparativ prospectiv tip cohortă, cu privire la riscul de perforație uterină asociat cu utilizarea contraceptivelor intrauterine, inclusiv a dispozitivelor intrauterine (DIU) din cupru și a sistemelor cu cedare intrauterină cu levonorgestrel (SIU-LNG).

#### Rezumat

- ❖ „Studiul European de supraveghere activă a dispozitivelor intrauterine” EURAS-IUD a arătat:
  - Rata de perforație uterină observată la contraceptivele intrauterine a fost scăzută, 1 la 1000 proceduri de inserare.
  - Cei mai importanți factori de risc asociați cu perforația uterină au fost identificați ca fiind inserarea în timpul alăptării și inserarea până la 36 de săptămâni de la naștere, independent de tipul de contraceptiv intrauterin inserat.
  - Contraceptivele intrauterine prezintă o eficacitate ridicată. Studiul reafirmă profilul pozitiv al raportului beneficiu-risc.
- ❖ Înainte de inserare, informați-vă pacientele asupra faptului că perforația uterină este prezentă la aproximativ 1 din 1000 de proceduri de inserare, simptomele asociate fiind:
  - durere polvină intensă după inserție (mai intensă decât durerile menstruale)
  - imposibilitatea de a simți firele ghid în vagin
  - durere sau hemoragie care continuă mai mult de câteva săptămâni
  - schimbări bruscă în caracterul ciclului menstrual
  - durere în timpul actului sexual

• Explicați-le pacientelor dumneavoastră cum să verifice pozitia 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 chiar în situația în care puteau fi observate firele ghid. Țineți 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). Contraceptia intrauterină este o metodă contraceptivă de lungă durată. Unele dintre SIU-LNG sunt autorizate și pentru alte afecțiuni ginecologice cum ar fi:

- menopagie
  - 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 apară cel mai frecvent în timpul inserării, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât 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 utilizatoare 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% II: 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% II: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări] și studiul tip cohortă cu DIU din cupru [1,1 (95% II: 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 (forme multipare)

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

\* II - 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 vezioii urinare sau a intestinelor, septicemie sau peritonită. Majoritatea cazurilor de perforație, atât în grupul cu Mirena cât și în grupul cu DIU din cupru, 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:

Conștientarea pacientelor cu privire la opțiunile contraceptive disponibile trebuie să includă informații referitoare la eficiența contraceptiva, 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 acestea.

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 dificiole (de exemplu, cu durere excepțională sau sângeare în timpul sau ulterior inserării), trebuie efectuat imediat un examen clinic și ecografie pentru a exclude perforația. Numai examenul clinic singur (inclusiv verificarea fișelor ghid) poate să nu fie suficient pentru a exclude perforația parțială. Utilizatoarele de contraceptive intrauterine trebuie reexaminate la 4-12 săptămâni după inserare și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, dacă există indicații clinice. Pacientele trebuie să î se recomande să se adreseze prompt medicului 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, alăptarea și nașterea recentă sunt menționate ca posibili factori de risc pentru perforația uterină. Rezumatul caracteristicilor IUD.

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

- 1) Klaas Heinemann, Suzanne Reed, Sabine Moehner, Thal 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, Thal 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 ou cedare intrauterină, respectiv Jaydess 13,5 mg sistem ou cedare intrauterină, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Flșel 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 Definitorului 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 definitorului 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 col 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; intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ tip cohortă la utilizatoare de SIU (N = 61.448 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 Mirena și 1,1 (95% IL: 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 până la 36 de săptămâni de la naștere au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tablou 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)**

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

Riscul de perforație 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 clinice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

• **Sarcina ectopică**

[...] Într-un studiu observațional amplu comparativ tip cohortă cu o perioadă de observație de 1 an, rata de sarcină ectopică cu Mirena a fost de 0,02%. În studiile clinice rata absolută de apariție a sarcinilor ectopici 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 fizelor ghid**

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

#### 4.8 Reacții adverse

[...]

Aparatul, organul sau sistemul	Reacții adverse foarte frecvente $\geq 1/10$	Reacții adverse frecvente $\geq 1/100$ la $<1/10$	Reacții adverse puțin frecvente $\geq 1/1000$ la $<1/100$	Reacții adverse rare $\geq 1/10000$ la $<1/1000$
Tulburări ale aparatului genital și ale sănului	.	.	.	Perforație uterină*

\* Această frecvență se bazează pe studiile clinice care au excludut femeile care alăptau. Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatorile 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).

#### Jaydees 13.5 mg sistem cu cedare intrauterină

RCP

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

*Consiliu/examinare medicală*  
Înainte de inserție, femeia trebuie informată asupra beneficiilor și riscurilor Jaydees, 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 Jaydees. Respectivul sistem trebuie extras; intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatorile de DIU (N = 61448 femei), incidența perforației a fost de 1,3 (95% II: 1,1 - 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiu tip cohortă; 1,4 (95% II: 1,1 - 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu un alt SIU-LNG și 1,1 (95% II: 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 studiu tip cohortă, separat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)

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

8ăptămâni după naștere	(95% IL 0,0-9,1; n=608 inserții)	(95% IL 0,5-1,1; n=41.910 inserții)
------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

Riscul de perforații 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 indicațiilor clinice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

#### 4.8 Reacții adverse

[...]

Aparat, sistem și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale aparaturii genital și sănului	-	-	-	Perforație uterină**

\*\* Aceasta frecvență se bazează pe studiile clinice care au exclus femeile care alăptează. 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).