

881 V. G. - afara nr

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE****CABINET DIRECTOR GENERAL**

Calen Călărășilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București

E-mail: director.general@casan.ro 0372 309274; Fax 0372 309288

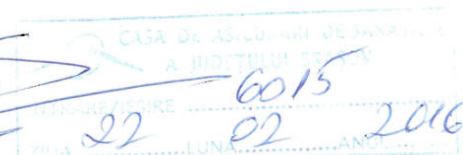
SC. 298 / 18.02 2016

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,

Doamnei/Domnului Președinte - Director General



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 uterină asociat cu utilizarea **contraceptivelor intrauterine**.

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

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

DIRECTOR GENERAL

Radu TIBICI

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 pelvină 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 bruște în caracterul ciclului menstrual
- durere în timpul actului sexual

❖ 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 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 eliberare intrauterină cu levonorgestrel (SIU-LNG). Contracepția intrauterină este o metodă contraceptivă de lungă durată. Unele dintre SIU-LNG sunt autorizate și pentru alte afecțiuni ginecologice cum ar fi:

- menoree
 - 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 utilizatoarele 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 risoului 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% 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 sechele 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 cupru, s-au manifestat clinic cu durere sau sângerări. 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 acestora.

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 sângerare în timpul sau ulterioară inserării), trebuie efectuat imediat un examen clinic și ecografic pentru a exclude perforația. Numai examenul clinic singur (inclusiv verificarea firelor ghid) poate să nu fie suficient pentru a exclude perforația parțială. Utilizatoarele de contraceptive intrauterine trebuie reexaminat la 4-12 săptămâni după inserare și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, dacă există indoașii clinice. Pacientul trebuie să 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 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 oricăror 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), 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

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

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

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 eficacității, riscurilor, inclusiv asupra semnelor și simptomelor acestor riscuri așa 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; 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% II: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiul tip cohortă; 1,4 (95% II: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu Mirena și 1,1 (95% II: 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 Tabel 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)

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

Riscul de perforații poate fi crescut 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 indicației clinice 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 sarcină ectopică 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 firelor ghid

[...] Dacă nu pot fi localizate, trebuie luate 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 sânilor				Perforație uterină*

* Această frecvență se bazează pe studiile clinice care au exclus femeile care alăptează. Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoarele 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 cedare intrauterină

RCP

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

Consulți/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..

Perforația

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 utilizatoarele de DIU (N = 61448 femei), incidența perforației a fost de 1,3 (95% II: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiul 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 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% 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

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

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

4.8 Reacții adverse

[...]

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale aparatului gonital și sânelui				Perforație uterină**

**Această 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).