**Ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii**

# Pentru descrierea riscului de sarcină ectopică şi a modului în care se poate realiza diferenţierea între sistemele cu cedare intrauterină cu levonorgestrel (SIU-LNG) ale companiei Bayer

Scopul acestui ghid este acela de a oferi informaţii suplimentare privind sarcina ectopică în asociere cu utilizarea SIU-LNG ale companiei Bayer. În plus, aceasta explică diferenţele dintre cele două SIU-LNG ale companiei Bayer pentru a reduce riscul erorilor de medicaţie:

**Mirena 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină (levonorgestrel)**

**Jaydess▼ 13,5 mg sistem cu cedare intrauterină (levonorgestrel)**

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Pentru modul de raportare a reacţiilor adverse, vezi secţiunea ”Apel la raportarea reacţiilor adverse” din acest document .

Cuprins:


1. Sarcina ectopică
    a. Rata de apariţie a sarcinii ectopice
    b. Semnele şi simptomele sarcinii ectopice
    c. Factori de risc pentru sarcina ectopică
    d. Impactul sarcinii ectopice asupra fertilităţii viitoare
    e. Consilierea contraceptivă şi sarcina ectopică
2. Diferenţierea între Mirena şi Jaydess▼
    a. Indicaţiile terapeutice şi durata tratamentului
    b. Forma farmaceutică şi rata de eliberare a levonorgestrelului
    c. Descrierea SIU-LNG
    d. Imagini radiologice şi ecografice


**Înainte de inserarea unui SIU-LNG al companiei Bayer, pacientei trebuie să i se înmâneze prospectul cu informaţii pentru pacient, aflat în interiorul ambalajului medicamentului, pentru a-l citi.**

## 1. Sarcina ectopică la femeile care utilizează SIU-LNG

### a. Rata de apariție a sarcinii ectopice

Rata absolută de apariție a sarcinii ectopice observată la femeile care utilizează SIU-LNG este mică, deoarece acestea au o eficacitate contraceptivă ridicată. Cu toate acestea, în eventualitatea în care o femeie rămâne gravidă în timpul utilizării unui SIU-LNG, există o probabilitate de aproximativ 50% ca sarcina să fie ectopică.

Mirena:

In studiile clinice efectuate cu Mirena în indicația contraceptivă, indicele Pearl a fost de aproximativ 0,2 la 1 an [95% ÎI (0.08; 0.45)], iar rata cumulativă a eșecului a fost de aproximativ 0,7% la 5 ani [95% ÎI (0.37; 1.33)]. Între anii 6-8 de utilizare a Mirena, indicele Pearl a fost de 0,28 [95% ÎI (0.03; 1.00)] .

Rata absolută a sarcinilor ectopice în cazul utilizarii Mirena a fost de aproximativ 0,1% pe an.

Jaydess:

În studiile clinice efectuate cu Jaydess, Indicele Pearl la 1 an a fost 0,41 [95% ÎI (0,13 – 0,96)] , iar Indicele Pearl la 3 ani a fost 0,33 [95% ÎI (0,16 – 0,60)]. Rata eșecului a fost de aproximativ 0,4% la 1 an, iar rata cumulativă a eșecului a fost de aproximativ 0,9% la 3 ani. Incidența cumulată a sarcinii ectopice evaluată din studiile clinice a fost de aproximativ 0,11 la 100 de femei-ani.

Datele din studiile observaționale desfășurate după autorizare au raportat o incidență mai mare a sarcinii ectopice la utilizatoarele de Jaydess comparativ cu utilizatoarele altor sisteme intrauterine (IUS) și ale dispozitivelor intrauterine cu cupru (DIU)[i] . Datele relevante din studiile observaționale sunt prezentate mai jos.

Incidența de bază a sarcinii ectopice

Studiile referitoare la incidența de bază a sarcinii ectopice care au ca sursă două baze de date importante din SUA, au estimat rata de apariție a sarcinii ectopice ca fiind cuprinsă între 1,7–2,5%[i] dintre toate sarcinile sau de 0,11–0,23 la 100 de femei-ani în cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 20–39 de ani din cadrul populației generale (incluzând utilizatoare și non-utilizatoare de contraceptive).[ii,iii]

## b. Semnele şi simptomele sarcinii ectopice

Este foarte important ca semnele şi simptomele sarcinii ectopice să fie recunoscute cât mai precoce, pentru a permite un tratament prompt. Prin urmare, este important ca femeile să fie consiliate în ceea ce priveşte semnele şi simptomele sarcinii ectopice, care includ: [iv,v]

- Durere într-una din părţile laterale ale etajului abdominal inferior, care poate să fie severă sau persistentă. Durerea poate să apară brusc şi pe neaşteptate sau se poate agrava treptat, în decurs de câteva zile

- Sângerare vaginală. Aceasta poate fi diferită de cea asociată cu menstruaţia (de exemplu, sângele poate avea o culoare mai închisă)

- Sângerare persistentă care apare după o perioadă de amenoree, în special dacă sângerarea este asociată cu durere

- Simptome „normale" de sarcină, dar însoţite de sângerare şi senzaţie de ameţeală

- Durere la nivelul umărului (din cauza sângelui care se scurge în abdomen şi produce iritaţia diafragmului)

- Durere severă sau colaps, ca rezultat al hemoragiei interne severe asociate cu ruptura sarcinii ectopice

- Simptome generale: diaree, senzaţie de leşin sau durere în timpul defecaţiei; acestea ar fi cauze de îngrijorare numai dacă ar apărea în plus faţă de oricare dintre simptomele mai specifice menţionate mai sus

- Un test de sarcină pozitiv

Dacă o femeie are un test de sarcină pozitiv în timpul utilizării unui SIU-LNG, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini ectopice şi trebuie efectuate investigaţii suplimentare pentru a exclude sau a diagnostica sarcina ectopică. [ii]

Diagnosticul precoce al sarcinii ectopice poate fi dificil şi pot fi necesare o serie de investigaţii. Sarcina ectopică poate fi confirmată prin ecografie transvaginală şi determinarea ß-hCG în sânge. [vii]

## c. Factorii de risc pentru sarcina ectopică

Factorii de risc pentru sarcina ectopică includ: [vii, viii]

- Sarcină ectopică anterioară

• Vârsta (riscul de sarcină ectopică creşte odată cu înaintarea în vârstă)

• Fumatul (riscul de sarcină ectopică creşte odată cu creşterea consumului)

• Avort spontan sau avort provocat anterior (deşi alt studiu nu a arătat nicio asociere, a se vedea nota de subsol† la Tabelul 1)

• Boală cu transmitere sexuală anterioară

• Intervenţie chirurgicală tubară anterioară

• Istoric de infertilitate

• Parteneri sexuali multipli

• Endometrioză

A fost desfăşurat un studiu caz-control pentru evaluarea factorilor de risc asociaţi cu sarcina ectopică pe baza datelor provenite din registrul de sarcini ectopice din Auvergne (Franţa) şi studii caz-control asociate. [ix] Per ansamblu, în analiză au fost incluse 803 cazuri de sarcină ectopică şi 1.683 de naşteri. Acest lucru a asigurat o putere suficientă pentru investigarea cuprinzătoare a tuturor factorilor de risc pentru sarcina ectopică. Principalii factori de risc pentru sarcina ectopică, semnificativi din punct de vedere statistic prin analiza de regresie logistică, sunt prezentaţi în Tabelul 1.

*Tabelul 1: Factorii de risc pentru sarcina ectopică, semnificativi din punct de vedere statistic prin analiza de regresie logistică finală (modelul efectelor aleatorii), registrul din Auvergne, Franţa, 1993–2000* [ix]

| Variabile | OR ajustat | IÎ 95% | Valoarea p |
|---|---|---|---|
| Vârsta femeii (ani) | | | |
| <20 | 0,6 | 0,2 - 2,1 | |
| 20 - 24 | 0,9 | 0,7 - 1,3 | |
| 25 - 29 | 1 | | 0,01 |
| 30 - 34 | 1,3 | 1,0 - 1,7 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 35 - 39 | 1,4 | 1,0 - 2,0 | |
| ≥40 | 2,9 | 1,4 - 6,1 | |
| Fumat | | | |
| Niciodată | 1 | | <0,001 |
| Fumătoare în trecut | 1,5 | 1,1 - 2,2 | |
| 1 - 9 țigarete/zi | 1,7 | 1,2 - 2,4 | |
| 10 - 19 țigarete/zi | 3,1 | 2,2 - 4,3 | |
| ≥20 țigarete/zi | 3,9 | 2,6 - 5,9 | |
| Avorturi spontane anterioare† | | | |
| Niciunul | 1 | | 0,02 |
| 1 - 2 | 1,2 | 0,9 - 1,6 | |
| ≥3 | 3,0 | 1,3 - 6,9 | |
| Avorturi provocate anterioare | | | |
| Niciunul | 1 | | 0,05 |
| Doar chirurgical | 1,1 | 0,8 - 1,6 | |
| Medical (medical sau chirurgical) | 2,8 | 1,1 - 7,2 | |
| Boală cu transmitere sexuală | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Niciuna | 1 | | <0,001 |
| Da, fără salpingită | 1,0 | 0,8 - 1,3 | |
| Da, cu BIP probabilă‡ | 2,1 | 0,8 - 5,4 | |
| Da, cu BIP confirmată§ | 3,4 | 2,4 - 5,0 | |
| Intervenţie chirurgicală tubară | | | |
| Nu | 1 | | <0,001 |
| Da | 4,0 | 2,6 - 6,1 | |
| Utilizare anterioară de contraceptive | | | |
| Nu | 1 | | 0,03 |
| Da | 0,7 | 0,5 - 1,0 | |
| Istoric de infertilitate | | | |
| Nu | 1 | | <0,001 |
| <1 an | 2,1 | 1,2 - 3,6 | |
| 1 - 2 ani | 2,6 | 1,6 - 4,2 | |
| > 2 ani | 2,7 | 1,8 - 4,2 | |

Notă: Sarcina ectopică anterioară şi partenerii sexuali multipli NU au fost incluşi în analiza de regresie logistică finală. Cu toate acestea, în analiza univariabilă: pentru femeile cu 1 sarcină ectopică anterioară, OR brut = 12,5; pentru femeile cu ≥2 sarcini ectopice anterioare, OR brut = 76,6 (pentru p <0,001 pentru tendinţă); pentru un număr de

parteneri sexuali pe durata întregii vieţi >5, OR brut = 1,6, pentru un număr de parteneri sexuali pe durata întregii vieţi  între 2 şi 5, OR brut = 1,0 (p =0,003 pentru tendinţă)

† În cadrul altui studiu caz-control, nu a fost demonstrată nicio asociere semnificativă între sarcina ectopică şi avortul spontan anterior.[ix]

‡ Boală inflamatorie pelvină probabilă, asociere cu febră, durere abdominală şi secreţii vaginale

§ Boală inflamatorie pelvină confirmată prin laparoscopie şi/sau teste serologice pozitive pentru Chlamydia trachomatis

IÎ - interval de încredere

OR - raportul probabilităţilor (odds ratio)

BIP - boală inflamatorie pelvină

### d. Impactul sarcinii ectopice asupra fertilităţii viitoare

Sarcina ectopică poate avea ca rezultat lezarea sau pierderea unui organ de reproducere (de exemplu, a unei trompe uterine), ceea ce, la rândul său, poate avea un impact negativ asupra fertilităţii viitoare a femeii.

### e. Sarcina ectopică şi consilierea contraceptivă

Femeile trebuie consiliate în ceea ce priveşte beneficiile şi riscurile tuturor opţiunilor contraceptive disponibile, inclusiv SIU-LNG, pentru a le permite să facă o alegere informată. Acest lucru include consilierea privind riscul individual de sarcină ectopică în timpul utilizării unui SIU-LNG.
Femeile care aleg ulterior SIU-LNG trebuie educate în ceea ce priveşte modul în care să recunoască semnele şi simptomele sarcinii şi, în particular, ale sarcinii ectopice, precum şi importanţa solicitării imediate a asistenţei medicale în cazul în care prezintă oricare dintre aceste semne sau simptome. De asemenea, acestea trebuie sfătuite ca, în situaţia improbabilă în care rămân gravide în timpul utilizării unui SIU-LNG, să contacteze imediat un serviciu medical, pentru a exclude sau a diagnostica sarcina ectopică.
Serviciul medical trebuie să evalueze riscul de sarcină ectopică pentru fiecare femeie în parte, având în vedere SIU-LNG ca metodă contraceptivă aleasă.

## 2. Diferenţierea între Mirena şi Jaydess

### a. Indicaţiile terapeutice şi durata tratamentului

- Mirena este autorizat pentru indicaţia de contracepţie timp de până la 8 ani. De asemenea, Mirena este aprobat pentru tratamentul menoragiei idiopatice pentru 5 ani. Mirena ar trebui scoasă sau înlocuită în cazul în care simptomele menoragiei idiopatice revin. În cazul în care simptomatologia nu revine după 5 ani de utilizare, se poate lua decizia de a continua utilizarea Mirena. Mirena trebuie scoasă sau înlocuită după 8 ani de utilizare, cel târziu. Mirena este indicată şi pentru protecţia împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituţie estrogenică [pentru durata de 5 ani]
- Jaydess este autorizat pentru indicaţia de contracepţie timp de până la 3 ani

### b. Forma farmaceutică şi rata de eliberare a levonorgestrelului

- Cele două SIU-LNG sunt dispozitive în formă de T care sunt plasate în interiorul cavităţii uterine şi asigură o eliberare continuă de levonorgestrel. Tehnica de inserare pentru plasarea celor două SIU este identică.
- Ratele medii estimate de eliberare a LNG *in vivo* pentru cele 2 produse sunt rezumate în Tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 2: Ratele estimate de eliberare a LNG *in vivo* (µg/zi) ale celor 2 SIU-LNG

| Durata | Mirena | Jaydess |
|---|---|---|
| La 24 de zile de la inserţie | 21 | 14 |
| La 2 luni | 21 | 10 |
| La 1 an | 19 | 6 |
| La finalul perioadei de utilizare indicate* | 7 | 5 |

* Pentru Jaydess 3 ani şi pentru Mirena 5 şi respectiv 8 ani (pentru contracepţie)

## c. Descrierea SIU-LNG

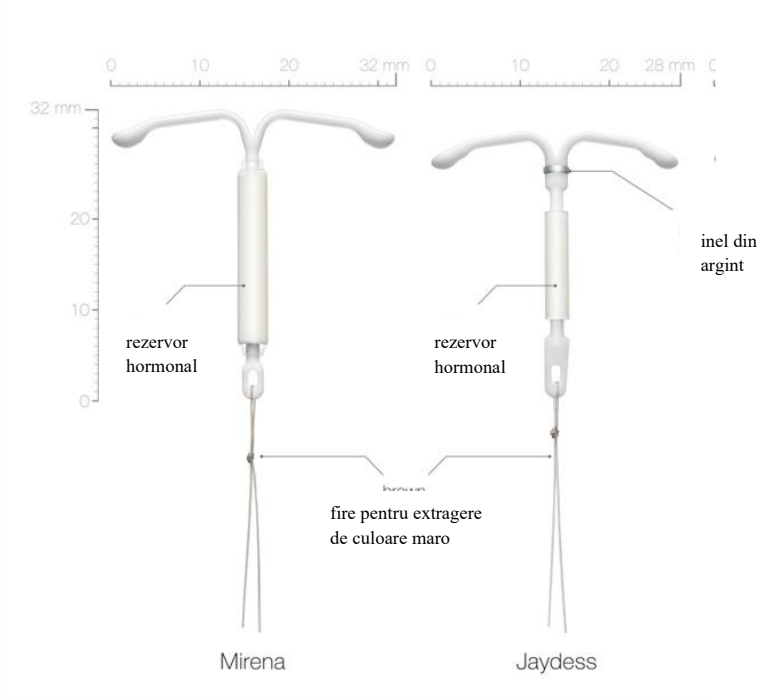



Figura 1: **Descrierea SIU-LNG** Mirena şi Jaydess

- Jaydess - capătul superior al porţiunii verticale a corpului în formă de T conţine un inel din argint pentru identificarea ecografică , iar dimensiunile corpului în formă de T, precum şi diametrul tubului de inserţie sunt mai mici comparativ cu Mirena (pentru dimensiuni, consultaţi Figura 1 şi Tabelul 3). Cele mai evidente diferenţe dintre cele două sunt:
  - Jaydess: *fire de culoare maro* pentru extragere sunt ataşate la bucla de la capătul porţiunii verticale a corpului în formă de T.
- Mirena nu are inel din argint, iar dimensiunile corpului în formă de T, precum şi diametrul tubului de inserţie sunt mai mari comparativ cu Jaydess. *Fire de culoare maro* pentru extragere sunt ataşate la bucla de la capătul porţiunii verticale a corpului în formă de T.

**d. Imagini radiologice şi ecografice**

- Corpul în formă de T al celor două SIU-LNG Mirena şi Jaydess conţine sulfat de bariu, care îl face vizibil la examinarea radiologică.
- Jaydess poate fi diferenţiat de Mirena prin inelul de argint, care este vizibil la examinarea ecografică.




Figura 1: Jaydess – plan transversal (imagistică 3D)
Sursa: Andrew Kaunitz, MD, Christine Bubier R.T.(R). RDMS, Grace Horton, RDMS şi Gwyn Grabner, RDMS

Figura 2 : Jaydess – plan sagital (imagistică 2D)
Sursa: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich




Vă rugăm să reţineţi faptul că imaginile de mai sus prezintă Jaydess. **Mirena nu are inel din argint**

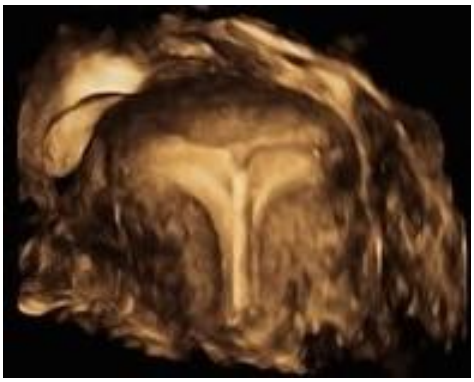


Figura 3 Mirena-plan coronal (imagine 3D). Sursa: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich



Figura 4 Mirena-plan sagital (imagine 2D). Sursa: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

**Rezumat**

Mirena poate fi diferenţiată de Jaydess prin absenţa inelului de argint. Mirena poate fi utilizat timp de până la 8 ani pentru indicația contracepție și 5 ani pentru indicațiile menoragie idiopatică (dacă simptomele nu revin după 5 ani de utilizare, se poate continua utilizarea Mirena până la 8 ani) și protecție împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică.

Jaydess poate fi diferenţiat de Mirena prin vizibilitatea inelului de argint la examinarea ecografică. Jaydess poate fi utilizat timp de până la 3 ani pentru indicația de contracepție.

Corpul în formă de T al celor două SIU conţine sulfat de bariu, care îl face vizibil la examinarea radiologică.

Tabelul 3: Prezentare generală a diferenţelor dintre cele 2 SIU-LNG ale companiei Bayer

| | Mirena | Jaydess |
|---|---|---|
| Conţinut total de LNG [mg] | 52 | 13,5 |
| Durata maximă de utilizare [ani] | 8* | 3 |
| Dimensiunile cadrului în formă de T [mm] | 32 x 32 | 28 x 30 |
| Diametrul tubului de inserţie [mm] | 4,40 | 3,80 |
| Inel din argint pentru vizibilitate mai bună la examinarea ecografică | nu | da |
| Culoarea firelor pentru extragere | maro | maro |

*Pentru indicaţia „Contracepţie”

Pentru diferenţierea Mirena şi Jaydess de SIU-LNG ale altor deţinători de autorizaţii de punere pe piaţă, vă rugăm să consultaţi informaţiile furnizate pentru aceste medicamente pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.

## Apel la raportarea de reacţii adverse

Este important să raportaţi orice reacţie adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor Mirena şi Jaydess (levonorgestrel), către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secţiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacţie adversă.

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Fax: +4 0213 163 497
Tel: +4031 423 2419
E-mail: adr@anm.ro
Raportare online: https://adr.anm.ro/
Website: www.anm.ro

Totodată, reacţiile adverse suspectate se pot raporta şi către reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, la următoarele date de contact:

S.C. BAYER S.R.L. Romania
Adresă: Şos. Bucureşti – Ploieşti nr. 1A, clădire B, etaj 1, sector 1, 013681 Bucureşti, România
Tel: + 40 21 528 59 09
Fax: + 40 21 528 59 38
E-mail: pv.smbs@bayer.com

“Acest material educaţional destinat medicilor a fost aprobat de către Agentia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România prin adresa nr. din şi face parte din planul de management al riscului pentru medicamentele Mirena şi Jaydess (levonorgestrel).”

[i] Roland N, Kolla E, Poncet L, Dayani P, Duranteau L, Dray-Spira R, et al. Intrauterine Devices and Risk of Ectopic Pregnancy. NEJM Evid. 2025;4(12):EVIDoa2500117.
[ii]Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. Obstet Gynecol. 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7[iii]Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. Am J Prev Med. 2011 May;40(5):556-60.
[iv]Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. Am J Prev Med 2012;42(1):107–108
[v]Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.
[v] NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/ (accessed 15 July 2019)
[vii]Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. BJOG 2016;.123:e15–e55
[viii]Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. Am J Epidemiol 2003;157:185–194.
[ixi]Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril 2006;86:36–43