

Брошура за медицинските специалисти, описваща риска от ектопична бременност и разликата между вътрематочните лекарстводоставящи системи (ВМС), съдържащи левоноргестрел на Bayer (LNG-IUS)

Джейдас 13,5 mg вътрематочна лекарстводоставяща система подлежи на допълнително наблюдение.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Целта на тази брошура е да се даде допълнителна информация за ектопичната бременност във връзка с употребата на LNG-IUS на Bayer. Освен това, в нея се обясняват разликите между двете различни LNG-IUS за намаляване на риска от грешка при лечението.

Раздели:

1. Ектопична бременност
 - а. Честота
 - б. Симптоми и признаци
 - в. Рискови фактори
 - г. Въздействие на ектопичната бременност върху бъдещия фертилитет
 - д. Консултация за контрацепция и ектопична бременност
2. Разлики между Мирена® и Джейдас®▼
 - а. Одобрени показания
 - б. Лекарствена форма и скорост на освобождаване
 - в. Външен вид
 - г. Рентгенографски и ехографски изображения

Преди да се постави LNG-IUS на Bayer, листовката от опаковката трябва да се даде на жената, за да я прочете.

1. Ектопична бременност при жени, използващи LNG-IUS

а. Честота

Абсолютната честота на ектопична бременност, наблюдавана при жени, използващи LNG-IUS, е ниска, тъй като те имат висока контрацептивна

ефикасност. Все пак, в случай че жената забременее, докато използва LNG-IUS, вероятността от ектопична бременност е приблизително 50%.

Мирена:

В клинични проучвания с Мирена за индикацията контрацепция, Pearl индексът е приблизително 0,2 за 1 година, а кумулативната степен на неуспех е приблизително 0,7% за 5 години. По време на 6-тата година от употребата на Мирена, Pearl индексът е 0,35 [95% CI (0,01; 1,95)].

Абсолютната честота на ектопична бременност с Мирена е приблизително 0,1% на година.

Джейдас:

В клинични проучвания с Джейдас, Pearl индексът за 1-вата година е 0,41 (95% доверителен интервал 0,13-0,96), а на 3-тата година Pearl индексът е 0,33 (95% доверителен интервал 0,16-0,60). Процентът на неуспех е приблизително 0,4% за 1-вата година и кумулативният процент на неуспех е приблизително 0,9% след 3 години. Общата честота на ектопична бременност е приблизително 0,11 на 100 жени-години.

В проучванията на фоновата честота на ектопична бременност, основаващи се на данни от две големи бази данни за управлявани грижи в САЩ, се изчислява честота на ектопична бременност в границите на 1,7-2,5%ⁱ от всички бременности или 0,11-0,23 на 100 жени-години при жени на възраст 20-39 години в общата популация (включително жени, използващи контрацептивни средства и жени, които не използват такива).^{ii iii}

6. Признаци и симптоми на ектопична бременност

Важно е признаците и симптомите на ектопична бременност да се разпознаят възможно най-рано, за да може лечението да бъде навременно. Поради това е важно жената да се консултира относно признаците и симптомите на ектопичната бременност, които включват:^{iv, v}

- Болка от едната страна ниско в корема, която може да бъде силна или персистираща. Болката може да се появи внезапно и остро или може да се влошава постепенно в продължение на няколко дни.
- Вагинално кървене. То може да бъде различно от кървенето, свързано с менструация (напр. кръвта може да бъде по-тъмна).
- Персистиращо кървене, което възниква след период на аменорея, особено ако кървенето е свързано с болка.
- „Нормални“ симптоми на бременност, но с кървене и замайване.

- Болка на върха на рамото (поради изтичане на кръв в корема и дразнене на диафрагмата).
- Силна болка или колапс в резултат на силно вътрешно кървене, свързано с руптура.
- Общи симптоми: диария, прилошаване или болка при дефекация; те са причина за притеснение, само ако възникват в допълнение към някой от по-специфичните симптоми по-горе.
- Положителен тест за бременност.

Ако някоя жена има положителен тест за бременност, докато използва LNG-IUS, трябва да се има предвид възможността за ектопична бременност и да се извършат допълнителни изследвания, за да се изключи или диагностицира ектопична бременност.ⁱ

Ранното диагностициране на ектопична бременност може да бъде трудно и може да се наложи да се направят редица изследвания. Ектопичната бременност може да се потвърди с трансвагинална ехография и чрез кръвно изследване за β hCG.^{vi}

в. Рискови фактори за ектопична бременност

Рисковите фактори за ектопична бременност включват:^{vi, vii}

- Предишна ектопична бременност
- Възраст (рискът се увеличава с напредване на възрастта)
- Тютюнопушене (рискът се увеличава с увеличаване на консумацията)
- Спонтанен аборт или предизвикан аборт в миналото (въпреки че друго проучване не показва връзка, вижте бележка под линия† към Таблица 1)
- Болест, предавана по полов път, в миналото
- Операция на тръбите в миналото
- Анамнеза за инфертилитет
- Множество сексуални партньори
- Ендометриоза

Проведено е проучване на клинични случаи срещу контрола (case-control study) за оценка на рисковите фактори, свързани с ектопична бременност, въз основа на данни от регистъра на ектопична бременност от Оверн (Франция) и свързани проучвания на клинични случаи срещу контрола.^{viii} В анализа са включени общо 803 случаи на ектопична бременност и 1 683 раждания; това осигурява достатъчно сила за задълбочено изследване на всички рискови фактори за

ектопична бременност. Основните статистически значими рискови фактори за ектопична бременност според логистичен регресионен анализ са показани в Таблица 1.

Таблица 1: Статистически значими рискови фактори за ектопична бременност според окончателен логистичен регресионен анализ (модел със случайни ефекти/random effects model), регистър на Оверн, Франция, 1993–2000 г. ^{viii}

Показатели	Коригирано OR	95% CI	р стойност
Възраст на жената (години)			
<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	
Тютюнопушене			
Никога	1		<0,001
Бивша пушачка	1,5	1,1; 2,2	
1-9 цигари/ден	1,7	1,2; 2,4	
10-19 цигари/ден	3,1	2,2; 4,3	
≥20 цигари/ден	3,9	2,6; 5,9	
Предишни спонтанни аборти†			

Не	1		0,02
1-2	1,2	0,9; 1,6	
≥3	3,0	1,3; 6,9	
Предишни предизвикани аборти			
Не	1		0,05
Само хирургически	1,1	0,8; 1,6	
Медицински (медицински или хирургически)	2,8	1,1; 7,2	
Болест, предавана по полов път, в миналото			
Не	1		<0,001
Да, без салпингит	1,0	0,8; 1,3	
Да, с вероятност за ТВБ†	2,1	0,8; 5,4	
Да, с потвърдена ТВБ§	3,4	2,4; 5,0	
Операция на тръбите в миналото			
Не	1		<0,001
Да	4,0	2,6; 6,1	
Употреба на перорални контрацептиви в миналото			

Не	1		0,03
Да	0,7	0,5; 1,0	
Анамнеза за инфертилитет			
Не	1		<0,001
<1 година	2,1	1,2; 3,6	
1-2 години	2,6	1,6; 4,2	
>2 години	2,7	1,8; 4,2	

Бележка: Показани са само рискови фактори, свързани със значима тенденция (p стойност) за ектопична бременност според логистичната регресия. Бележка: Ектопична бременност в миналото и множество сексуални партньори НЕ са включени в окончателния логистичен регресионен анализ. В унивариантен анализ обаче: за жени с 1 предишна ектопична бременност приблизителното OR=12,5; за жени с ≥ 2 предишни ектопични бременности приблизителното OR=76,6 (при $p < 0.001$ за тенденция); за брой на сексуалните партньори през целия живот >5 приблизителното OR=1,6, за брой на сексуалните партньори през целия живот 2-5 приблизителното OR=1,0 ($p=0,003$ за тенденция).

† В друго проучване „случай-контрола“ не е доказана значима връзка с ектопична бременност за предишен спонтанен аборт.^{viii}

‡ Вероятна тазова възпалителна болест, връзка с повишена температура, коремна болка и вагинална секреция.

§ Тазова възпалителна болест, потвърдена с лапароскопия и/или положителни серологични изследвания за *Chlamydia trachomatis*.

CI - доверителен интервал

OR - вероятно съотношение

ТВБ - тазова възпалителна болест

г. Въздействие на ектопичната бременност върху бъдещия фертилитет

Ектопичната бременност може да доведе до увреждане или загуба на репродуктивен орган (например, фалопиева тръба), което на свой ред може да има вредно въздействие върху бъдещия фертилитет на жената.

д. Ектопична бременност и консултация за контрацепция

Жените трябва да се консултират относно ползите и рисковете от всичките налични контрацептивни възможности, включително LNG-IUS, за да могат да направят информиран избор. Това включва консултация относно техния индивидуален риск от ектопична бременност, докато използват LNG-IUS. Жените, които след това изберат LNG-IUS, трябва да се обучат как да разпознават признаците и симптомите на бременност, по-специално на ектопична бременност, и значението на незабавното търсене на медицинска помощ, ако получат някои от тези признаци или симптоми. Те трябва да се съветват също, че ако забременеят, докато използват LNG-IUS (което е много малко вероятно), те трябва незабавно да се свържат с медицински специалист, за да се изключи или диагностицира ектопична бременност.

Медицинският специалист трябва да оцени риска от ектопична бременност при всяка отделна жена, като има предвид употребата на LNG-IUS като неин избор за контрацептивен метод.

2. Разлики между Мирена и Джейдас

а. Показание и продължителност на лечението

- Мирена е разрешен за употреба с показание за контрацепция за 6 години. Мирена е разрешен за употреба и за лечение на идиопатична менорагия и протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия, 5 години.
- Джейдас е разрешен за употреба с показание за контрацепция с продължителност до 3 години.

б. Лекарствена форма и скорост на освобождаване

- И двете ВМС представляват Т-образни устройства, които се поставят в маточната кухина и осигуряват непрекъснато освобождаване на левоноргестрел. Техниката на поставяне на двете ВМС е еднаква.
- Изчислената средна скорост на освобождаване на LNG *in vivo* при двата продукта е обобщена в Таблица 2 по-долу:

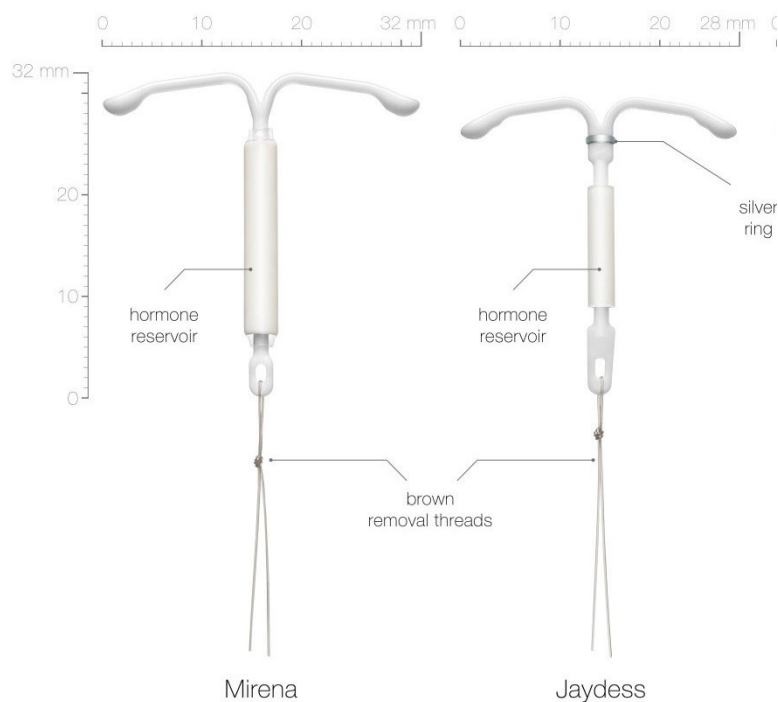
Таблица 2: Изчислена средна скорост на освобождаване на LNG-IUS *in vivo* (µg/ден) на 2-те LNG-IUS

	Мирена	Джейдас
Начално освобождаване*	20	14
след 2 месеца	n/c	10
след 1 година	18	6
В края на указания период на употреба**	9	5

* За Джейдас скоростта е определена в Ден 25 след поставянето, за Мирена е определена малко след поставянето.

** За Джейдас 3 години, за Мирена 6 години (за показанието контрацепция) n/c не е изчислена

в. Външен вид



Фигура 1: Външен вид на Мирена и Джейдас.

- Горният край на вертикалния ствол на Т-образното тяло на Джейдас се състои от сребърен пръстен за ехографско (Ехо) идентифициране, а размерите на Т-образното тяло, както и диаметъра на тръбичката за поставяне са по-малки в сравнение с Мирена (за размерите вижте Фигура 1 и Таблица 3).
Кафяви конци за отстраняване са прикрепени към бримката в края на Т-образния ствол.
- Мирена няма сребърен пръстен и размерите на Т-образното тяло, както и диаметъра на тръбичката за поставяне са по-големи в сравнение с Джейдас.
Кафяви конци за отстраняване са прикрепени към бримката в края на Т-образния ствол.

г. Рентгенографски и ехографски изображения

- Т-образното тяло на двете ВМС съдържа бариев сулфат, който го прави видимо при рентгенографски преглед.
- Джейдас може да се отличи от Мирена по сребърния пръстен, който е видим при ехография.

Мирена няма сребърен пръстен



Фигура 2: Мирена – коронална равнина (3D изображение)
Източник: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich



Фигура 3: Мирена – сагитална равнина (2D изображение)
Източник: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

Резюме

Мирена може да се отличи от Джейдас по липсата на сребърен пръстен. Мирена може да се използва в продължение на максимум 6 години за показанията контрацепция и до 5 години за лечение на идиопатична менорагия и протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия.

Джейдас може да се отличи от Мирена по видимия сребърен пръстен на ехография. Джейдас може да се използва в продължение на максимум 3 години за показанието контрацепция.

Т-образното тяло на двете ВМС съдържа бариерен сулфат, който ги прави видими при рентгенографски преглед.

Таблица 3: Преглед на разликите между 2-те LNG-IUS на Bayer

	Мирена	Джейдас
Общо съдържание на LNG [mg]	52	13,5
Максимална продължителност на употреба [години]	6*	3
Размери на Т-образната рамка [mm]	32 x 32	28 x 30
Диаметър на тръбичката за поставяне [mm]	4,40	3,80
Сребърен пръстен за по-добра видимост при Ехо	не	да
Цвят на конците за отстраняване	кафяв	кафяв

*За показанието контрацепция

За отличаване на Мирена и Джейдас от LNG-IUS на други притежатели на разрешение за употреба, моля реферирайте се към информацията, предоставена за тези продукти на интернет страницата на компанията и/или на интернет страницата на Изпълнителна агенция по лекарствата, www.bda.bg.

ⁱ 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

ⁱⁱ 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.

ⁱⁱⁱ 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

^{iv} 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)

^{vi} 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

^{vii} 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.

viii 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

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8
1303, гр. София
Р. България
тел.: +359 2 8903417
факс: +359 2 8903434
e-mail: bda@bda.bg



<http://bda.bg/bg/формуляр-за-съобщаване-на-нежелани-лекарствени-реакции-от-медицински-специалисти>

или

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Германия

Контакти на компанията за допълнителна информация

Байер България ЕООД
ул. Резбарска 5
1510, гр. София
тел.: + 359 2 81401 01
факс: + 359 2 81401 70
e-mail: drugsafety.bulgaria@bayer.com