

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Informace o ektopickém těhotenství
a rozdíly mezi přípravky

Mirena[®] (*levonorgestrel*)

Jaydess[®] (*levonorgestrel*)

Kyleena[™] (*levonorgestrel*)

Levosert[®] (*levonorgestrel*)

Levosert SHI[®] (*levonorgestrel*)

▼ Léčivý přípravek Jaydess[®] podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 příloženého Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Informace o ektopickém těhotenství a rozdíly mezi přípravky Mirena[®], Jaydess[®], Kyleena[™], Levosert[®] a Levosert SHI[®]

Účelem tohoto dokumentu je poskytnout podrobné informace o účinnosti intrauterinních přípravků s obsahem levonorgestrelu v prevenci neplánovaného těhotenství a zároveň vysvětlit rozdíly mezi jednotlivými přípravky (Mirena[®], Jaydess[®], Kyleena[™], Levosert[®] a Levosert SHI[®]), aby se snížilo riziko chyb v medikaci.

Obsah

- 1 Ektopické těhotenství u uživatelek IUS přípravků s obsahem levonorgestrelu**
 - 1.a Četnost
 - 1.b Znamky a příznaky ektopického těhotenství
 - 1.c Rizikové faktory ektopického těhotenství
 - 1.d Vliv ektopického těhotenství na fertilitu v budoucnu
 - 1.e Ektopické těhotenství a antikoncepční poradenství
- 2 Rozdíly mezi přípravky Mirena[®], Jaydess[®], Kyleena[™], Levosert[®] a Levosert SHI[®]**
 - 2.a Indikace pro použití a doba léčby
 - 2.b Léková forma a rychlost uvolňování
 - 2.c Vzhled
 - 2.d RTG a ultrazvukové snímky
 - 2.e Souhrn

Před zavedením IUS odevzdejte pacientce příbalovou informaci s vyplněnou Kartou pacientky, která je součástí každého balení.

1. Ektopické těhotenství u uživatelék IUS přípravků s obsahem levonorgestrelu

1.a Četnost

Absolutní četnost ektopického těhotenství u uživatelék IUS s obsahem levonorgestrelu (dále jen LNG-IUS) je nízká, protože tyto přípravky mají vysokou antikoncepční účinnost. Jestliže žena otěhotní, pravděpodobnost, že toto těhotenství bude ektopické, je až 50 %.

Mirena®

Četnost selhání (Pearl index) během klinických studií přípravku Mirena® v indikaci kontracepce byla přibližně 0,2 % za rok [95% interval spolehlivosti (0,08; 0,45)] a kumulativní četnost selhání za 5 let byla přibližně 0,7 % [95% IS (0,37; 1,33)]. Během 6. až 8. roku používání přípravku Mirena® byla četnost selhání 0,28 % [95% IS (0,03; 1,00)].

Četnost ektopického těhotenství u přípravku Mirena® je přibližně 0,1 % za rok.

Jaydess®

Četnost selhání (Pearl index) během klinických studií přípravku Jaydess® byla přibližně 0,41 % za rok [95% IS (0,13 – 0,96)] a kumulativní četnost selhání za 3 roky byla přibližně 0,33 % [95% IS (0,16 – 0,60)]. Četnost selhání byla přibližně 0,4 % v 1. roce a kumulativní četnost selhání za 3 roky byla přibližně 0,9 %.

Celková incidence ektopického těhotenství u Jaydess® byla v klinických studiích přibližně 0,11 % za rok.

Kyleena™

Četnost selhání (Pearl index) během klinických studií přípravku Kyleena™ byla přibližně 0,16 % za rok [95% IS (0,02 – 0,58)] a kumulativní četnost selhání za 5 let byla přibližně 0,29 % [95% IS (0,16 – 0,50)]. Četnost selhání byla přibližně 0,2 % v 1. roce a kumulativní četnost selhání za 5 let byla přibližně 1,4 %.

Celková incidence ektopického těhotenství u přípravku Kyleena™ byla v klinických studiích přibližně 0,2 % za rok.

Levosert® / Levosert SHI®

Kumulativní četnost selhání (Pearl index) během rozsáhlé klinické studie přípravku Levosert® / Levosert SHI® u žen ve věku 16 až 35 let včetně byla na konci 1. roku 0,15 [95% IS (0,02 – 0,55)] a na konci 8. roku 0,18 [95% IS (0,09 – 0,33)].

V provedené klinické studii byla celková incidence ektopického těhotenství u přípravku Levosert® / Levosert SHI® přibližně 0,12 % za rok.

1.b Známky a příznaky ektopického těhotenství

Je důležité, aby byly známky a příznaky ektopického těhotenství rozpoznány co nejdříve, aby léčba mohla být co nejrychlejší. Žena proto musí být poučena o známkách a příznacích ektopického těhotenství, mezi které patří:^{iv,v}

- ▶ Jednostranná bolest v podbřišku, která může být silná nebo může přetrvávat. Bolest může vzniknout náhle jako ostrá bolest nebo se může postupně zhoršovat po dobu několika dní.
- ▶ Vaginální krvácení. Může se lišit od krvácení při menstruaci (např. krev může být tmavší).
- ▶ Přetrvávající krvácení, ke kterému dojde po období amenorey, zejména pokud je spojeno s bolestí.
- ▶ „Běžné“ příznaky těhotenství, ale s krvácením a závratí.
- ▶ Bolesti v rameni (způsobené prosakováním krve do břišní dutiny a drážděním bránice).
- ▶ Silná bolest nebo kolaps v důsledku silného vnitřního krvácení při ruptuře.
- ▶ Celkové příznaky: průjem, pocity na omdlení nebo bolest při defekaci; tyto příznaky vyžadují pozornost pouze v případě, že se vyskytují spolu s některým specifitějším příznakem popsaným výše.
- ▶ Pozitivní těhotenský test.

Jestliže má žena během používání LNG-IUS pozitivní těhotenský test, je nutné uvažovat o ektopickém těhotenství a musí být provedena další vyšetření, která ektopické těhotenství potvrdí nebo vyloučíⁱ.

Časná diagnóza ektopického těhotenství může být obtížná a může vyžadovat řadu vyšetření. Ektopické těhotenství může potvrdit transvaginální ultrazvukové vyšetření a krevní test na β hCG.^{vi}

1.c Rizikové faktory ektopického těhotenství

Mezi rizikové faktory ektopického těhotenství patří:^{vi,vii}

- ▶ Ektopické těhotenství v anamnéze
- ▶ Věk (riziko stoupá se zvyšováním věku)
- ▶ Kouření (riziko stoupá s rostoucí spotřebou)

- ▶ Spontánní nebo indukovaný potrat v anamnéze (ačkoli jiná studie neprokázala žádnou souvislost; viz poznámka † pod Tabulkou 1)
- ▶ Sexuálně přenosné onemocnění v anamnéze
- ▶ Operace vejcovodů v anamnéze
- ▶ Neplodnost v anamnéze
- ▶ Více sexuálních partnerů
- ▶ Endometrióza
- ▶ Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v anamnéze

Na základě údajů z registru ektopických těhotenství regionu Auvergne (Francie) a souvisejících případových studií byla provedena případová studie hodnotící rizikové faktory ektopického těhotenství.^{viii} Do analýzy bylo zahrnuto celkem 803 případů ektopického těhotenství a 1683 porodů; tento rozsah byl dostatečný pro komplexní analýzu všech rizikových faktorů ektopického těhotenství. Tabulka 1 uvádí hlavní statisticky významné rizikové faktory ektopického těhotenství, zjištěné pomocí logistické regresní analýzy.

1.d Vliv ektopického těhotenství na fertilitu v budoucnu

Ektopické těhotenství může vést k poškození nebo ztrátě reprodukčního orgánu (například vejcovodu), což může poškodit fertilitu ženy v budoucnu.

1.e Ektopické těhotenství a antikoncepční poradenství

Je třeba informovat ženy o výhodách a rizicích všech dostupných antikoncepčních metod, včetně použití LNG-IUS, toto poučení jim umožní informovanou volbu. Musí být také informovány o individuálním riziku ektopického těhotenství při použití LNG-IUS. Ženy, které si pak vyberou jeden z těchto přípravků, je třeba poučit o rozpoznání známek a příznaků těhotenství a zejména ektopického těhotenství a důležitosti okamžitého vyhledání lékaře při výskytu těchto známek a příznaků. Musí být také informovány, že pokud při použití přípravku LNG-IUS otěhotní, i když to není pravděpodobné, musí ihned vyhledat lékaře, který vyloučí nebo diagnostikuje ektopické těhotenství.

Lékař musí zhodnotit riziko ektopického těhotenství u každé jednotlivé ženy uvažující o LNG-IUS jako antikoncepční metodě.

Tabulka 1. Statisticky významné rizikové faktory ektopického těhotenství podle konečné logistické regresní analýzy (model náhodných efektů), registr regionu Auvergne, Francie, 1993–2000^{viii}

Proměnné	Upravený OR	95 % CI	p hodnota
Věk ženy (roků)			
<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	
Kouření			
Nikdy	1		<0,001
Bývalá kuřačka	1,5	1,1; 2,2	
1–9 cigaret/den	1,7	1,2; 2,4	
10–19 cigaret/den	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 cigaret/den	3,9	2,6; 5,9	
Spontánní potraty v anamnéze[†]			
Žádné	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
Indukované potraty v anamnéze			
Žádné	1		0,05
Pouze chirurgické	1,1	0,8; 1,6	
Lékařské (medikamentózní nebo chirurgické)	2,8	1,1; 7,2	
Sexuálně přenosné onemocnění v anamnéze			
Žádné	1		<0,001
Ano, bez zánětu vejcovodů	1,0	0,8; 1,3	
Ano, s pravděpodobným zánětlivým pánevním onemocněním (PID) [‡]	2,1	0,8; 5,4	
Ano, s potvrzeným zánětlivým pánevním onemocněním (PID) [§]	3,4	2,4; 5,0	

Proměnné	Upravený OR	95 % CI	p hodnota
Operace vejcovodů v anamnéze			
Ne	1		<0,001
Ano	4,0	2,6; 6,1	
Užívání perorální antikoncepce v anamnéze			
Ne	1		0,03
Ano	0,7	0,5; 1,0	
Neplodnost v anamnéze			
Ne	1		<0,001
<1 rok	2,1	1,2; 3,6	
1–2 roky	2,6	1,6; 4,2	
>2 roky	2,7	1,8; 4,2	

Poznámka: Jsou uvedeny pouze rizikové faktory spojené se signifikantním trendem (p hodnotou) pro ektopické těhotenství podle logistické regrese.

Poznámka: Ektopické těhotenství v anamnéze a více sexuálních partnerů jsou faktory, které NEBYLY zahrnuty do konečné logistické regresní analýzy. Nicméně při analýze jedné proměnné: u žen s 1 ektopickým těhotenstvím v anamnéze byla zjištěna neupravená hodnota OR = 12,5; u žen s ≥ 2 ektopickými těhotenstvími v anamnéze byla zjištěna neupravená hodnota OR = 76,6, (při $p < 0,001$ pro trend); při počtu sexuálních partnerů za život >5 byla neupravená hodnota OR = 1,6, při počtu sexuálních partnerů za život 2–5 byla neupravená hodnota OR = 1,0 ($p = 0,003$ pro trend). † V jiné případové studii nebyla prokázána žádná významná souvislost ektopického těhotenství se spontánním potratem v anamnéze.^{viii}

‡ Pravděpodobné zánětlivé pánevní onemocnění, stav byl spojen s horečkou, bolestí břicha a vaginálním výtokem.

§ Zánětlivé pánevní onemocnění potvrzené laparoskopií a/nebo pozitivními serologickými testy na *Chlamydia trachomatis*.

CI – confidence interval (interval spolehlivosti); OR – odds ratio (poměr šancí); PID – pelvic inflammatory disease (zánětlivé pánevní onemocnění)

2. Rozdíly mezi přípravky Mirena[®], Jaydess[®], Kyleena[™], Levosert[®] a Levosert SHI[®]

2.a Indikace pro použití a doba léčby

- ▶ Přípravek Mirena[®] je registrován v indikaci kontracepce po dobu až 8 let. Přípravek Mirena[®] je také indikován k léčbě idiopatické menoragie po dobu až 5 let. V případě návratu symptomů idiopatické menoragie má být systém odstraněn nebo nahrazen. Pokud se příznaky po 5 letech používání nevrátí, lze zvážit další používání systému. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech. Přípravek Mirena je také indikován pro ochranu endometria během hormonální substituční léčby estrogyeny po dobu až 5 let.
- ▶ Přípravek Jaydess[®] je registrován v indikaci kontracepce po dobu až 3 let.
- ▶ Přípravek Kyleena[™] je registrován v indikaci kontracepce po dobu až 5 let.
- ▶ Přípravek Levosert[®] je registrován v indikaci kontracepce po dobu 8 let. Pro indikaci silného menstruačního krvácení se přípravek Levosert[®] nahrazuje koncem pátého roku. Pokud se příznaky nevrátí po 5 letech používání, lze zvážit pokračování v používání. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech.
- ▶ Přípravek Levosert SHI[®] je registrován v indikaci kontracepce po dobu 8 let. Pro indikaci silného menstruačního krvácení se přípravek Levosert SHI[®] nahrazuje koncem pátého roku. Pokud se příznaky nevrátí po 5 letech používání, lze zvážit pokračování v používání. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech.

2.b Léková forma a rychlost uvolňování

- ▶ Všechny IUS jsou tělíska ve tvaru T, zavádějí se do děložní dutiny, kde dochází ke kontinuálnímu uvolňování levonorgestrelu. Postup zavedení jednotlivých IUS se liší, pro detailní informace viz SPC jednotlivých léčivých přípravků.
- ▶ Odhadovaná průměrná *in vivo* rychlost uvolňování LNG pro všech 5 přípravků je uvedena v tabulce 1 níže:

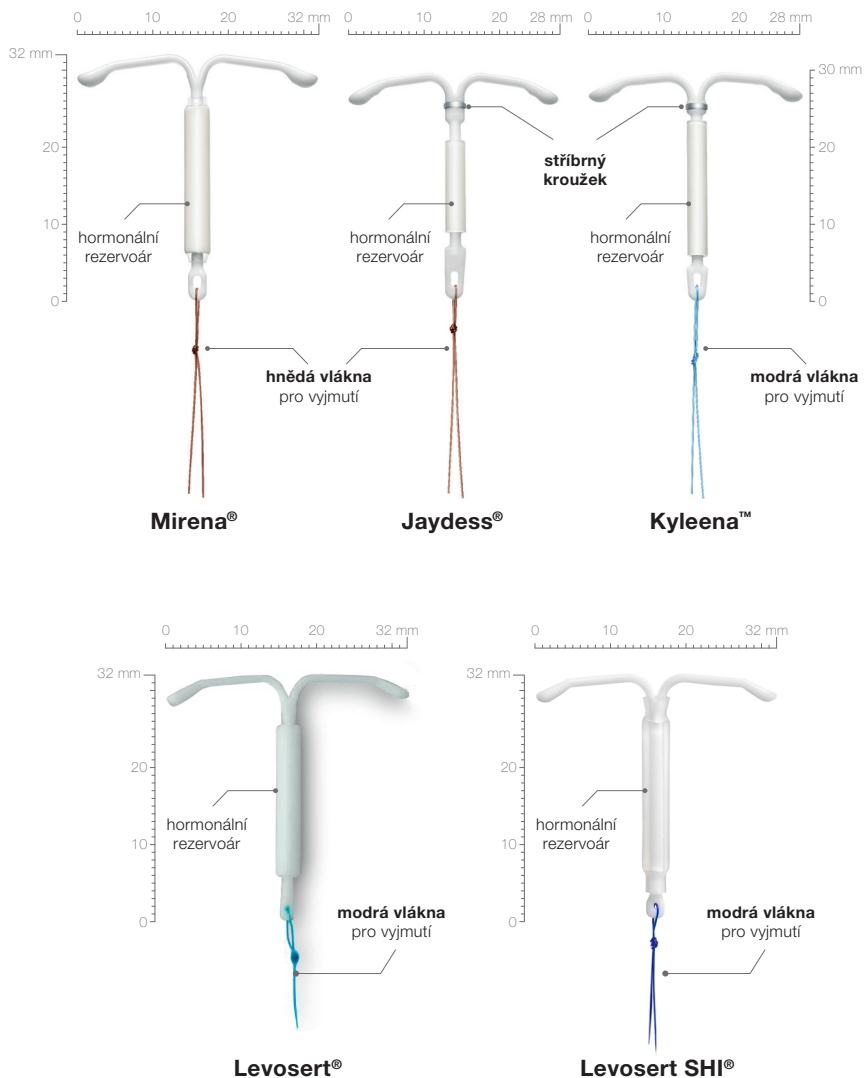
Tabulka 2: Průměrná *in vivo* rychlost uvolňování LNG ($\mu\text{g}/\text{den}$) ze 5 IUS s obsahem LNG

	Mirena [®]	Jaydess [®]	Kyleena [™]	Levosert [®]	Levosert SHI [®]
24 dnů po zavedení	21	14	17,5	20,4	20,4
2 měsíce	21	10	15,3	n/c	n/c
1 rok	19	6	9,8	17,7	17,7
Na konci uvedené doby používání ^{**}	7	5	7,4	6,5	6,5

** Pro přípravek Jaydess® 3 roky, pro přípravek Kyleena™ 5 let, pro přípravky Mirena®, Levosert® a Levosert SHI® 8 let v indikaci kontracepce; n/c – Není vypočteno

2.c Vzhled

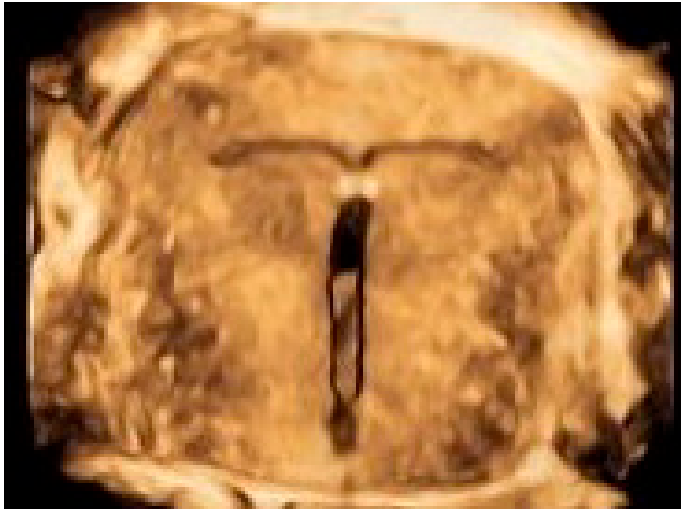
Obrázek 1: Vzhled přípravků Mirena®, Jaydess®, Kyleena™, Levosert® a Levosert SHI®



- ▶ Vzhled přípravků Jaydess® a Kyleena™ je velmi podobný. Horní konec vertikální části tělíska ve tvaru T obsahuje stříbrný kroužek pro identifikaci během ultrazvukového vyšetření a rozměry tělíska ve tvaru T a rovněž průměr zaváděcí trubičky jsou menší v porovnání s přípravky Mirena®, Levosert® a Levosert SHI®, (rozměry viz *obrázek 1* a *tabulka 2*).
Nejvýraznější rozdíly mezi těmito dvěma přípravky jsou:
 - Hormonální rezervoár kolem vertikální části tělíska ve tvaru T je delší u přípravku Kyleena™ v porovnání s přípravkem Jaydess®.
 - Jaydess®: *Hnědá* vlákna pro vyjmutí jsou připojena ke smyčce na konci tělíska ve tvaru T.
 - Kyleena™: *Modrá* vlákna pro vyjmutí jsou připojena ke smyčce na konci tělíska ve tvaru T.
- ▶ Přípravek Mirena® nemá žádný stříbrný kroužek a rozměry tělíska tvaru T a rovněž průměr zaváděcí trubičky jsou větší v porovnání s přípravkem Jaydess® a Kyleena™. *Hnědá* vlákna pro vyjmutí jsou připojena ke smyčce na konci tělíska ve tvaru T.
- ▶ Přípravek Levosert® /Levosert SHI® nemá žádný stříbrný kroužek a rozměry tělíska tvaru T a rovněž průměr zaváděcí trubičky jsou větší v porovnání s přípravkem Jaydess® a Kyleena™. *Modrá* vlákna pro vyjmutí jsou připojena ke smyčce na konci tělíska ve tvaru T.

2.d RTG a ultrazvukové snímky

- ▶ Tělísko ve tvaru T všech přípravků obsahuje síran barnatý, který umožňuje jejich zobrazení při rentgenovém vyšetření.
- ▶ Přípravky Jaydess® a Kyleena™ lze odlišit od přípravků Mirena®, Levosert® a Levosert SHI® podle stříbrného kroužku, který je viditelný na ultrazvuku.
- ▶ Odlišení přípravku Jaydess® a Kyleena™ in situ podle ultrazvuku není možné. Lze je odlišit podle různé barvy vláken pro vyjmutí viditelných v cervikálním otvoru (viz výše).



Obrázek 2: Kyleena™ – frontální rovina (3D zobrazení)

Zdroj: Dr. S. Massimo Lombardo, Mnichov, Německo



Obrázek 3: Kyleena™ – sagitální rovina (2D zobrazení)

Zdroj: Dr. S. Massimo Lombardo, Mnichov, Německo

- ▶ Tělíska ve tvaru T přípravků Mirena®, Levosert® a Levosert SHI® obsahují síran barnatý, který umožňuje jejich zobrazení při RTG vyšetření, neobsahují žádný stříbrný kroužek.



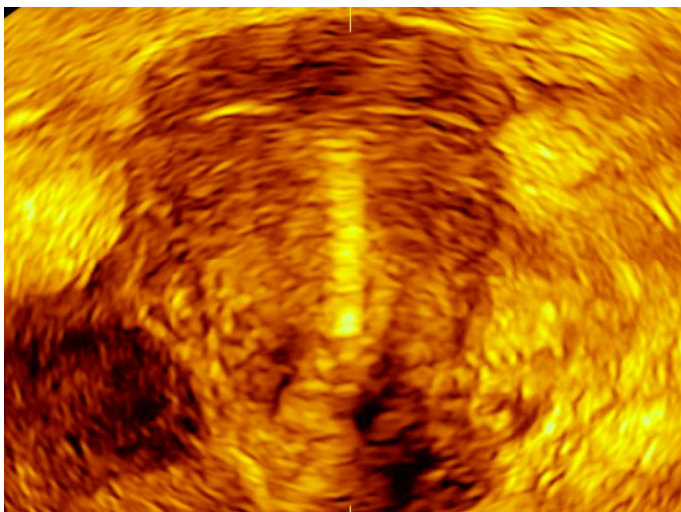
Obrázek 4: Mirena® – frontální rovina (3D zobrazení)

Zdroj: Dr. S. Massimo Lombardo, Mnichov, Německo



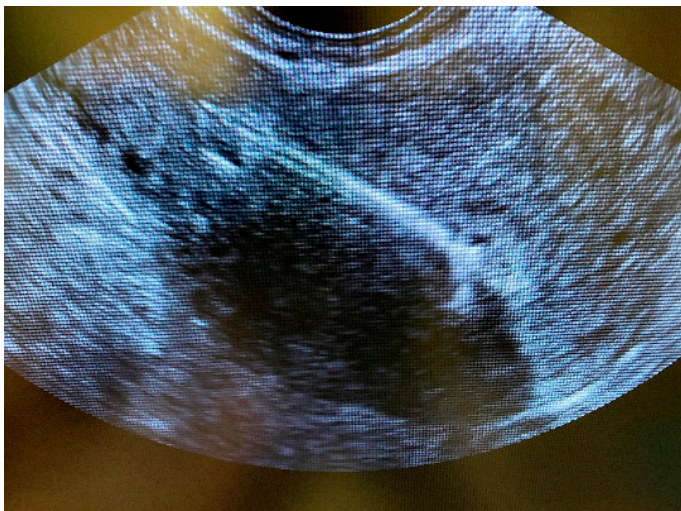
Obrázek 5: Mirena® – sagitální rovina (2D zobrazení)

Zdroj: Dr. S. Massimo Lombardo, Mnichov, Německo



Obrázek 6: Levosert®/Levosert SHI® – frontální rovina (3D zobrazení)

Zdroj: Sándor Nagy MD Ph.D., Győr, Maďarsko



Obrázek 7: Levosert®/Levosert SHI® – sagitální rovina (2D zobrazení)

Zdroj: Sándor Nagy MD Ph.D., Győr, Maďarsko

2.e Souhrn

Přípravek Mirena® je možné odlišit od přípravků Jaydess®, Kyleena™, Levosert® a Levosert SHI® pomocí kombinace nepřítomnosti stříbrného kroužku a přítomnosti hnědých vláken pro vyjmutí. Přípravek Mirena® lze používat až 8 let v indikaci kontracepce. Přípravek Mirena® může být také indikován k léčbě idiopatické menoragie po dobu až 5 let, ale pokud se příznaky po 5 letech používání nevrátí, lze zvážit prodloužení používání systému až na 8 let a pro ochranu endometria během hormonální substituční léčby estrogeny po dobu až 5 let.

Přípravek Jaydess® lze odlišit od přípravků Mirena®, Kyleena™, Levosert® a Levosert SHI® pomocí kombinace viditelného stříbrného kroužku při ultrazvukovém vyšetření a přítomnosti hnědých vláken pro vyjmutí. Přípravek Jaydess® lze používat až 3 roky v indikaci kontracepce.

Přípravek Kyleena™ lze odlišit od přípravků Mirena®, Jaydess®, Levosert® a Levosert SHI® pomocí kombinace viditelného stříbrného kroužku na ultrazvukovém vyšetření a přítomnosti modrých vláken pro vyjmutí. Přípravek Kyleena™ lze používat až 5 let v indikaci kontracepce.

Přípravek Levosert® / Levosert SHI® je možné odlišit od přípravků Mirena®, Jaydess® a Kyleena™ pomocí kombinace nepřítomnosti stříbrného kroužku a přítomnosti modrých vláken pro vyjmutí. Přípravek Levosert® / Levosert SHI® je registrován v indikaci kontracepce po dobu 8 let. Přípravek Levosert®/Levosert SHI® je registrován také v indikaci silného menstruačního krvácení, kdy se nahrazuje koncem pátého roku. Pokud se příznaky nevrátí po 5 letech používání, lze zvážit pokračování v používání. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech.

Tělísko ve tvaru T všech pěti IUS obsahuje síran barnatý, který umožňuje jejich zobrazení při rentgenovém vyšetření.

Tabulka 2: Přehled rozdílů mezi 5 intrauterinními inzerty s obsahem LNG

	Mirena®	Jaydess®	Kyleena™	Levosert®	Levosert SHI®
Celkový obsah LNG [mg]	52	13,5	19,5	52	52
Maximální doba použití [roky]	8*	3	5	8*	8*
Rozměry tělíska tvaru T [mm]	32×32	28×30	28×30	32×32	32×32
Průměr zaváděcí trubice [mm]	4,40	3,80	3,80	4,80	4,80
Stříbrný kroužek pro lepší viditelnost při ultrazvukovém vyšetření	ne	ano	ano	ne	ne
Barva vláken pro vyjmutí	hnědá	hnědá	modrá	modrá	modrá

* V indikaci kontracepce

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasitnezadouciucinek>

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

oddělení farmakovigilance

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

-
- 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.

