

Broșură pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru descrierea riscului de sarcină ectopică și a modului în care se poate realiza diferențierea între sistemele cu cedare intrauterină cu levonorgestrel (SIU-LNG) ale companiei Bayer

Scopul acestei broșuri este acela de a oferi informații suplimentare privind sarcina ectopică în asociere cu utilizarea SIU-LNG ale companiei Bayer. În plus, aceasta explică diferențele dintre cele două SIU-LNG ale companiei Bayer pentru a reduce riscul erorilor de medicație:

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 informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Cuprins:

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

Înainte de inserarea unui SIU-LNG al companiei Bayer, pacientei trebuie să i se înmâneze, prospectul cu informații 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:

În 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 utilizării 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.

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 și simptomele sarcinii ectopice

Este foarte important ca semnele și 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 privește semnele și simptomele sarcinii ectopice, care includ: ^{iv,v}

- Durere într-una din părțile laterale ale etajului abdominal inferior, care poate să fie severă sau persistentă. Durerea poate să apară brusc și pe neașteptate sau se poate agrava treptat, în decurs de câteva zile
- Sângerare vaginală. Aceasta poate fi diferită de cea asociată cu menstruația (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 însoțite de sângerare și senzație de amețeală
- Durere la nivelul umărului (din cauza sângelui care se scurge în abdomen și produce iritația diafragmului)
- Durere severă sau colaps, ca rezultat al hemoragiei interne severe asociate cu ruptura sarcinii ectopice
- Simptome generale: diaree, senzație de leșin sau durere în timpul defecației; acestea ar fi cauze de îngrijorare numai dacă ar apărea în plus față de oricare dintre simptomele mai specifice menționate 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 și trebuie efectuate investigații suplimentare pentru a exclude sau a diagnostica sarcina ectopică. ⁱ

Diagnosticul precoce al sarcinii ectopice poate fi dificil și pot fi necesare o serie de investigații. Sarcina ectopică poate fi confirmată prin ecografie transvaginală și determinarea β -hCG în sânge. ^{vi}

c. Factorii de risc pentru sarcina ectopică

Factorii de risc pentru sarcina ectopică includ: ^{vi, vii}

- Sarcină ectopică anterioară
- Vârsta (riscul de sarcină ectopică crește odată cu înaintarea în vârstă)
- Fumatul (riscul de sarcină ectopică crește odată cu creșterea consumului)
- Avort spontan sau avort provocat anterior (deși alt studiu nu a arătat nicio asociere, a se vedea nota de subsol[†] la Tabelul 1)

- Boală cu transmitere sexuală anterioară
- Intervenție chirurgicală tubară anterioară
- Istoric de infertilitate
- Parteneri sexuali multipli
- Endometrioză

A fost desfășurat un studiu caz-control pentru evaluarea factorilor de risc asociați cu sarcina ectopică pe baza datelor provenite din registrul de sarcini ectopice din Auvergne (Franța) și studii caz-control asociate. ^{viii} Per ansamblu, în analiză au fost incluse 803 cazuri de sarcină ectopică și 1.683 de nașteri. 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 prezentați 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, Franța, 1993–2000 ^{viii}

Variabile	OR ajustat	ÎI 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	
Intervenție 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 și partenerii sexuali multipli NU au fost incluși 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 tendință); pentru un număr de parteneri sexuali pe durata întregii vieți >5, OR brut = 1,6, pentru un număr de parteneri sexuali pe durata întregii vieți între 2 și 5, OR brut = 1,0 ($p = 0,003$ pentru tendință)

† În cadrul altui studiu caz-control, nu a fost demonstrată nicio asociere semnificativă între sarcina ectopică și avortul spontan anterior.^{viii}

‡ Boală inflamatorie pelvină probabilă, asociere cu febră, durere abdominală și secreții vaginale

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

Î - interval de încredere

OR - raportul probabilităților (odds ratio)

BIP - boală inflamatorie pelvină

d. Impactul sarcinii ectopice asupra fertilității 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 fertilității viitoare a femeii.

e. Sarcina ectopică și consilierea contraceptivă

Femeile trebuie consiliate în ceea ce privește beneficiile și riscurile tuturor opțiunilor 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 privește modul în care să recunoască semnele și simptomele sarcinii și, în particular, ale sarcinii ectopice, precum și importanța solicitării imediate a asistenței medicale în cazul în care prezintă oricare dintre aceste semne sau simptome. De asemenea, acestea trebuie sfătuite ca, în situația 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. Diferențierea între Mirena și Jaydess

a. Indicațiile terapeutice și durata tratamentului

- Mirena este autorizat pentru indicația de contracepție 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 și pentru protecția împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică [pentru durata de 5 ani]

- Jaydess este autorizat pentru indicația de contracepție timp de până la 3 ani

b. Forma farmaceutică și rata de eliberare a levonorgestrelului

- Cele două SIU-LNG sunt dispozitive în formă de T care sunt plasate în interiorul cavității uterine și 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 inserție	21	14
La 2 luni	21	10
La 1 an	19	6
La finalul perioadei de utilizare indicate*	7	5

* Pentru Jaydess 3 ani și pentru Mirena 5 și respectiv 8 ani (pentru contracepție)

c. Descrierea SIU-LNG

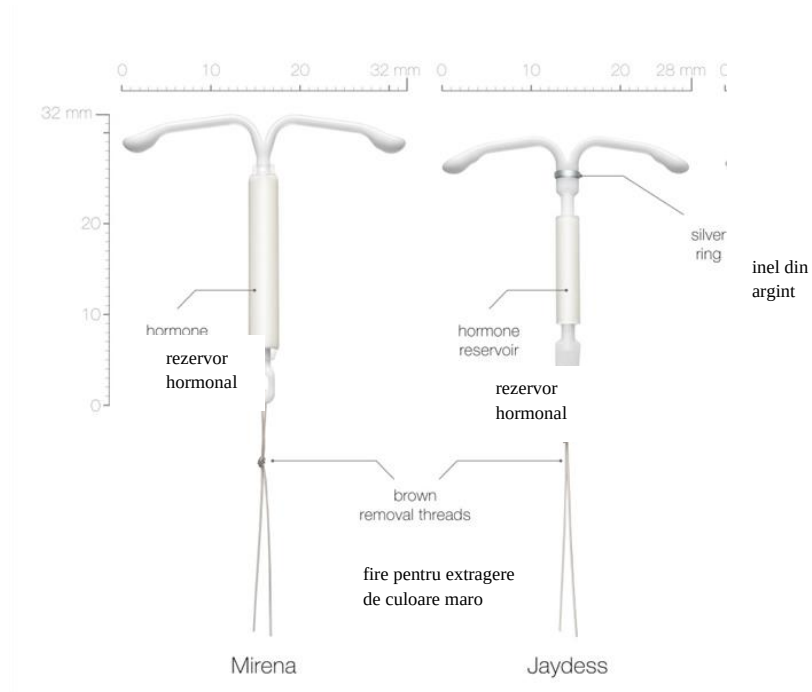


Figura 1: Descrierea SIU-LNG Mirena și Jaydess

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

d. Imagini radiologice și ecografice

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

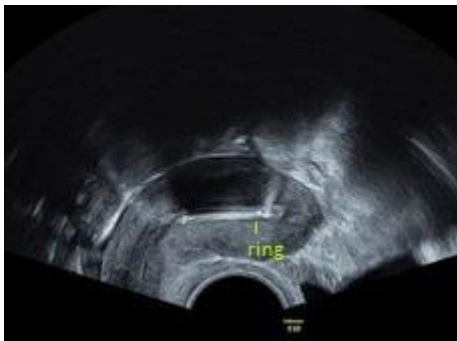


Figura 1: Jaydess – plan transversal (imagistică 3D)

Sursa: Andrew Kaunitz, MD, Christine Bubier R.T.(R). RDMS, Grace Horton, RDMS și Gwyn Grabner, RDMS

Figura 2 : Jaydess – plan sagital (imagistică 2D)

Sursa: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich



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

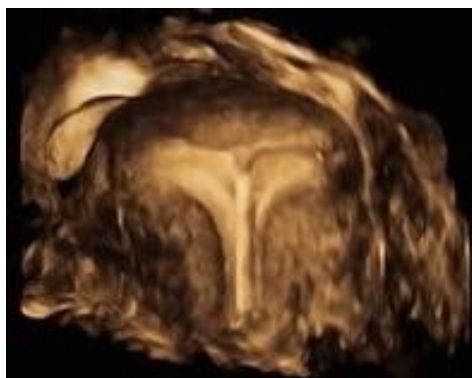


Figura 3 Mirena-plan coronal(imagine 3D).
Sursa: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich



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

Rezumat

Mirena poate fi diferențiată de Jaydess prin absența 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 diferențiat 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 conține sulfat de bariu, care îl face vizibil la examinarea radiologică.

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

	Mirena	Jaydess
Conținut 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 inserție [mm]	4,40	3,80
Inel din argint pentru vizibilitate mai bună la examinarea ecografică	nu	da
Culoarea firelor pentru extragere	maro	maro

*Pentru indicația „Contracepție”

Pentru diferențierea Mirena și Jaydess de SIU-LNG ale altor deținători de autorizații de punere pe piață, vă rugăm să consultați informațiile furnizate pentru aceste medicamente pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Apel pentru raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor Mirena și Jaydess (levonorgestrel), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Fax: +4 0213 163 497
E-mail: adr@anm.ro
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>
Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

S.C. BAYER S.R.L. Romania

Adresă: Șos. București – Ploiești nr. 1A, clădire B, etaj 1, sector 1, 013681 București, România

Tel: + 40 21 528 59 09

Fax: + 40 21 528 59 38

E-mail: pharmacovigilance_romania@bayer.com

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

- ⁱVan 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
- ⁱⁱTrabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60.
- ⁱⁱⁱTrabert 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.
- ^vNHS 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
-