

Broschyr till hälso- och sjukvårdspersonal för att beskriva förekomsten av ektopisk graviditet samt hur man kan särskilja mellan olika hormonspiraler (intrauterina inlägg med levonorgestrel) från Bayer

Denna broschyr ger information om ektopisk graviditet i samband med användning av hormonspiraler från Bayer. Spiralerne innehållande levonorgestrel. För att minska risken för förväxling beskrivs också skillnaderna mellan de tre olika hormonspiralerna.

Avsnitt:

1. Ektopisk graviditet
 - a. Förekomst
 - b. Tecken och symtom
 - c. Riskfaktorer
 - d. En ektopisk graviditets påverkan på framtida fertilitet
 - e. Ektopisk graviditet och preventivmedelsrådgivning
2. Differentiering mellan Mirena®, Kyleena® och Jaydess®▼
 - a. Godkända indikationer
 - b. Läkemedelsform och frisättningshastighet
 - c. Fysiskt utseende
 - d. Röntgen- och ultraljudsbilder

Innan du sätter in en hormonspiral från Bayer ska patientinformationen i förpackningen ges till kvinnan för henne att läsa.

1. Ektopisk graviditet hos kvinnor som använder hormonspiral

a. Förekomst

Det totala antalet observerade ektopiska graviditeter hos kvinnor som använder hormonspiral är lågt, eftersom det är en mycket effektiv preventivmetod. Om en kvinna trots det blir gravid är risken för en ektopisk graviditet upp till 50 %.

Mirena

I kliniska studier som har studerats den antikonceptionella effekten hos Mirena Pearl Index var cirka 0,2 vid 1 års användning och det kumulativa graviditetstalet under 5 år var 0,7 %. Vid användning av Mirena under år 6 var Pearl Index 0,35 [95 % konfidensintervall (0.01; 1.95)]. Det absoluta antalet ektopiska graviditeter hos användare av Mirena var ca. 0,1 % per år.

Jaydess

I Jaydess kliniska studier 1-åriga Pearl Index var 0,41 % (95 % konfidensintervall 0,13 – 0,96) och det 3-åriga Pearl Index var 0,33 (95 % konfidensintervall 0,16 – 0,60). Under ett år misslyckades det preventiva skyddet i 0,4 % av fallen medan den kumulativa frekvensen under tre år uppgick till 0,9 % av fallen. I kliniska studier var den samlade förekomsten av ektopisk graviditet med Jaydess ca 0,11 per 100 kvinnoår.

Kyleena

I Kyleena kliniska studier 1-årigt Pearl Index var 0,16 (95 % konfidensintervall 0,02 – 0,58) och 5-årigt Pearl Index var 0,29 (95 % konfidensintervall 0,16 – 0,50). Under ett år misslyckades det preventiva skyddet i 0,2 % av fallen medan den kumulativa frekvensen

under fem år uppgick till 1,4 % av fallen. I kliniska studier var den samlade förekomsten av ektopisk graviditet med Kyleena ca 0,20 per 100 kvinnoår.

Studierna om förekomsten av ektopisk graviditet baserad på studiedata från två stora vårddatabaser i USA rapporterar frekvenser av ektopisk graviditet i intervallet 1,7–2,5 %ⁱ av alla graviditeter eller 0,11–0,23 per 100 kvinnoår hos kvinnor i åldern 20–39 år i den allmänna befolkningen (inkluderat preventivmedelsanvändare och icke-användare).^{ii, iii}

b. Tecken och symtom på ektopisk graviditet

Det är viktigt att tecken och symptom på ektopisk graviditet upptäcks så snart som möjligt så att behandling kan ske snabbt. Det är därför viktigt att kvinnan informeras om tecken och symptom på ektopisk graviditet, vilka innefattar:^{iv, v}

- Ensidig smärta i nedre delen av buken, som kan vara svår eller ihållande. Smärtan kan komma plötsligt och vara stark, eller kan gradvis förvärras över flera dagar
- Blödning från vagina. Bördningen kan skilja sig från det som är förknippat med mensblödningar (t.ex. blodet kan vara mörkare)
- Ihållande blödning som uppträder efter en period med amenorré, särskilt om blödningen är förenad med smärta
- "Normala" symtom på graviditet i kombination med blödning och yrsel
- Smärtutstrålning mot axeln (på grund av att blod läcker in i buken och irriterar diafragma)
- Svår smärta eller kollaps till följd av stor invärtes blödning
- Allmänna symtom: diarré, svimningskänsla eller smärta vid tarmtömning om de uppträder tillsammans med något av de mer specifika symtomen ovan
- Ett positivt graviditetstest.

Vid positivt graviditetstest under användning av en hormonspiral, ska risken för en ektopisk graviditet övervägas, och ytterligare undersökningar göras för att utesluta eller diagnostisera ektopisk graviditet.ⁱ

I ett tidigt skede kan det vara svårt att diagnostisera ektopisk graviditet och en rad undersökningar kan vara nödvändiga. Ektopisk graviditet kan ofta bekräftas med transvaginal ultraljudsundersökning och med ett blodprov för att påvisa β hCG.^{vi}

c. Riskfaktorer för ektopisk graviditet

Riskfaktorer för ektopisk graviditet innefattar:^{vi, vii}

- Tidigare ektopisk graviditet
- Ålder (risken ökar med stigande ålder)
- Rökning (risken ökar med stigande konsumtion)
- Tidigare missfall eller inducerad abort (även om en annan studie inte visade något samband, se fotnoten † till tabell 1)
- Tidigare sexuellt överförd sjukdom
- Tidigare tubarkirurgi
- Anamnes med infertilitet
- Flera sexpartners
- Endometriosis.

En fall-kontrollstudie för utvärdering av riskfaktorer för ektopisk graviditet utfördes på basis av data från registret över ektopiska graviditeter i Auvergne (Frankrike) och associerade fall-kontrollstudier.^{viii} Totalt ingick 803 fall av ektopisk graviditet och 1 683 förlösningar i analysen; detta gav tillräcklig styrka i studien (power) för en omfattande undersökning av alla riskfaktorer för ektopiska graviditet. De viktigaste statistiskt signifikanta riskfaktorerna för ektopisk graviditet enligt logistisk regressionsanalys visas i tabell 1.

Tabell 1. Statistiskt signifikanta riskfaktorer för ektopisk graviditet enligt slutlig logistisk regressionsanalys (slumpmässig effektmodell), registret för Auvergne, Frankrike, 1993–2000^{viii}

Variabler	Justerad oddskvot	95% konfidens- intervall	p-värde
Kvinnans ålder (år)			
<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	
Rökning			
Aldrig	1		<0,001
Tidigare rökare	1,5	1,1; 2,2	
1–9 cigaretter/dag	1,7	1,2; 2,4	
10–19 cigaretter/dag	3,1	2,2; 4,3	
≥20 cigaretter/dag	3,9	2,6; 5,9	
Tidigare spontan abort†			
Ingen	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥3	3,0	1,3; 6,9	
Tidigare framkallad abort			
Ingen	1		0,05
Endast kirurgiskt	1,1	0,8; 1,6	
Medicinsk (medicinsk eller kirurgisk)	2,8	1,1; 7,2	
Tidigare sexuellt överförd sjukdom			

Variabler	Justerad oddskvot	95% konfidens- intervall	<i>p</i> -värde
Ingen	1		<0,001
Ja, utom salpingit	1,0	0,8; 1,3	
Ja, med trolig bäckeninfektion ‡	2,1	0,8; 5,4	
Ja, med bekräftad bäckeninfektion §	3,4	2,4; 5,0	

Tidigare tubarkirugi			
Nej	1		<0,001
Ja	4,0	2,6; 6,1	
Tidigare användning av p-piller			
Nej	1		0,03
Ja	0,7	0,5; 1,0	
Anamnes med infertilitet			
Nej	1		<0,001
<1 år	2,1	1,2; 3,6	
1-2 år	2,6	1,6; 4,2	
>2 år	2,7	1,8; 4,2	

Obs! Tabellen visar endast riskfaktorer associerade med en signifikant trend (p-värde) för ektopisk graviditet enligt logistisk regression.

Obs! Tidigare ektopisk graviditet och flera sexpartners inkluderades INTE i den slutliga logistiska regressionsanalysen. Univariat analys visade emellertid: För kvinnor med 1 tidigare ektopisk graviditet var det obearbetade OR-värdet=12,5, för kvinnor med ≥ 2 tidigare ektopiska graviditeter var det obearbetade OR-värdet=76,6 ($p < 0,001$ för trenden); för ett livslångt antal sexpartners > 5 var det obearbetade OR-värdet=1,6, för ett livslångt antal sexpartners 2-5 var det obearbetade OR-värdet=1,0 ($p = 0,003$ för trenden).

† I en annan fall-kontrollstudie påvisades inget signifikant samband mellan tidigare spontana aborter och ektopisk graviditet. ^{viii}

‡ Trolig bäckeninfektion associerad med feber, buksmärta och vaginal flytning.

§ Bäckeninfektion bekräftad med laparoskopi och/eller positivt serologiskt test för Chlamydia Trachomatis.

d. En ektopisk graviditets påverkan på framtida fertilitet

En ektopisk graviditet kan leda till skador i, eller förlust av, ett reproduktionsorgan (t.ex. äggledare) vilket kan påverka kvinnans framtida fertilitet negativt.

e. Ektopisk graviditet och preventivmedelsrådgivning

Vid preventivmedelsrådgivning ska kvinnan informeras om fördelar och risker med alla preventivmetoder, inklusive hormonspiral, för att kunna fatta ett välgrundat beslut. Denna information omfattar rådgivning om den individuella risken för ektopisk graviditet vid användning av hormonspiral. Om kvinnan sedan väljer en hormonspiral ska hon informeras om hur man känner igen tecken och symtom på graviditet och särskilt ektopisk graviditet och om vikten av att snarast kontakta läkare om något av dessa tecken och/eller symtom uppkommer. Hon ska också få information om att snarast kontakta läkare för att utesluta eller diagnostisera ektopisk graviditet, om hon (trots låg sannolikhet) blir gravid under pågående användning av en hormonspiral.

Vid preventivmedelsrådgivning ska läkaren eller barnmorskan bedöma risken för ektopisk graviditet för varje enskild kvinna som överväger att välja en hormonspiral som sin preventivmetod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Bayer:

drugsafety.finland@bayer.com

2. Differentiering mellan Mirena, Jaydess, och Kyleena

a. Indikation och behandlingstid

- Mirena är godkänd för indikationen antikonception i upp till 6 år. Mirena är också godkänd för indikationen idiopatisk menorrhagi, och skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen, i upp till 5 år
- Jaydess är godkänd för indikationen antikonception i upp till 3 år
- Kyleena är godkänd för indikationen antikonception i upp till 5 år

b. Läkemedelsform och frisättningshastighet

- Alla de tre hormonspiralerna är T-formade och placeras i livmoderkaviteten där de kontinuerligt frisätter levonorgestrel. Insättningstekniken är identisk för alla tre inlägg.
- De beräknade genomsnittliga frisättningshastigheterna av levonorgestrel *in vivo* för respektive produkt sammanfattas i tabell 2 nedan:

Tabell 2: Beräknad frisättningshastighet ($\mu\text{g}/\text{day}$) av levonorgestrel *in vivo* för de tre hormonspiralerna

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Initial frisättning*	20	14	17,5
Vid 2 månader	ej beräknat	10	15
Vid 1 år	18	6	9,8
I slutet av angiven användningsperiod**	9	5	7

* För Jaydess och Kyleena beräknat 25 dagar efter insättning, för Mirena beräknat kort efter insättning

** För Jaydess 3 år, för Kyleena: 5 år och Mirena 6 år (för indikationen antikonception)

c. Fysiskt utseende

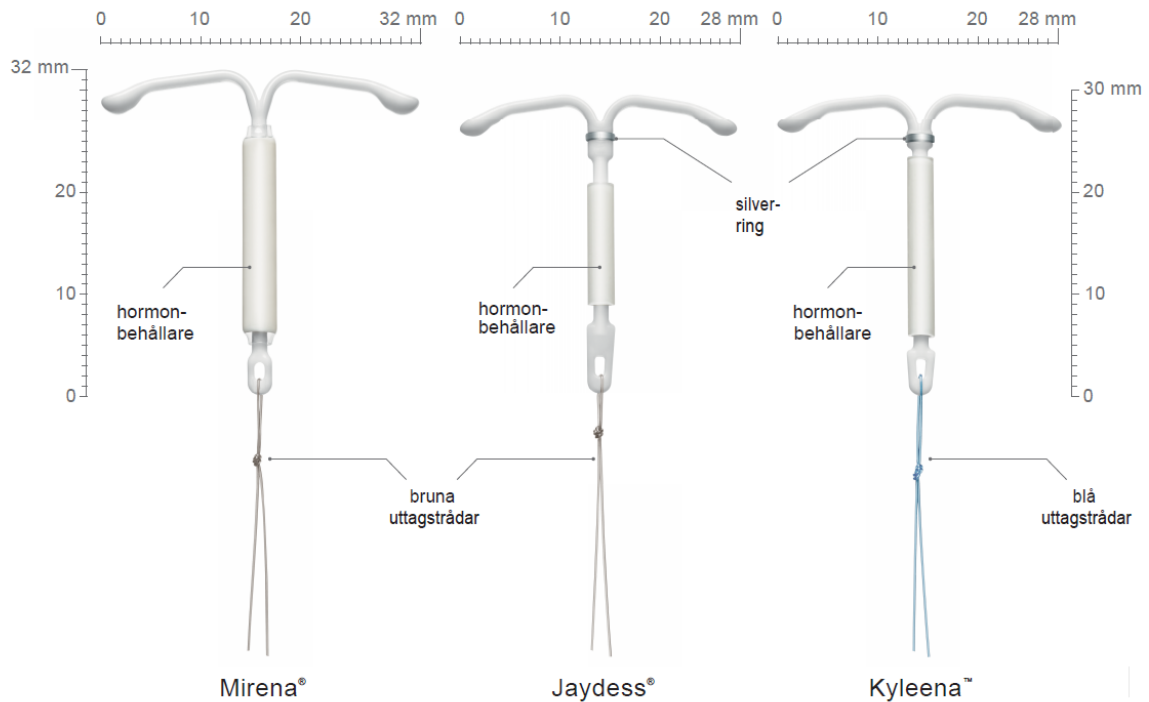


Bild 1: Fysiskt utseende på Mirena, Jaydess, och Kyleena.

- Jaydess och Kyleena är visuellt mycket lika. Den övre delen av T-skelettets vertikala stam innehåller en silverring för identifiering med ultraljud, och T-skelettets mått såväl som insättningsrörets diameter är mindre jämfört med Mirena (för dimensioner se bild 1 och tabell 3).
- De tydligaste skillnaderna mellan Kyleena och Jaydess är:
 - Hormonbehållaren som omsluter T-skelettets stam är längre hos Kyleena än hos Jaydess.
 - Jaydess: *Bruna* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.
 - Kyleena: *Blåa* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.
- Mirena har ingen silverring och T-skelettets mått samt insättningsrörets diameter är större jämfört med Jaydess och Kyleena. *Bruna* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.

d. Röntgen- och ultraljudsbilder

- T-skelettet hos alla de hormonspiralerna innehåller bariansulfat, vilket gör dem synliga vid röntgenundersökning
- Jaydess och Kyleena kan särskiljas från Mirena genom silverringen, som är synlig vid ultraljudundersökningar
- Det är inte möjligt att via ultraljudsundersökning in situ se skillnad på Jaydess och Kyleena. De kan särskiljas genom att uttagstrådarna som syns vid livmodermunnen (se ovan) har olika färg.

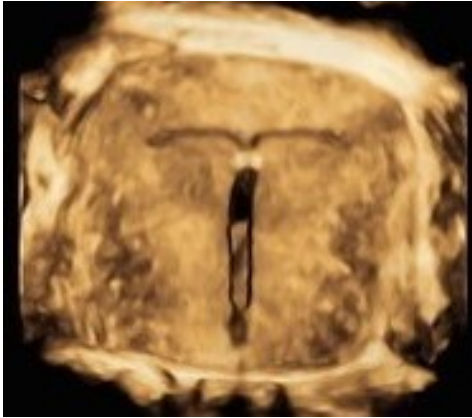


Bild 2: Kyleena – koronalplanet (3D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

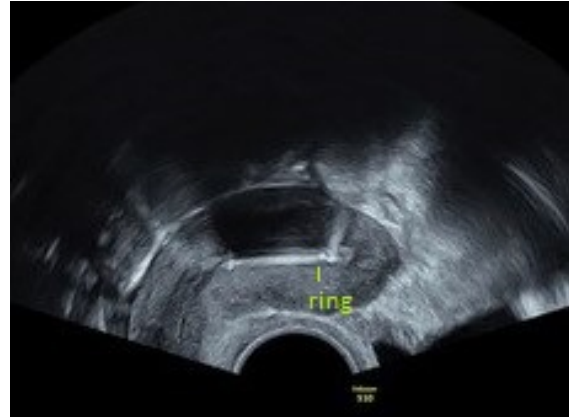


Bild 3: Kyleena – sagittalplanet (2D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Ingen skillnad kan ses mellan Jaydess och Kyleena på ultraljudsbilder.

- Mirena har inte någon silverring.

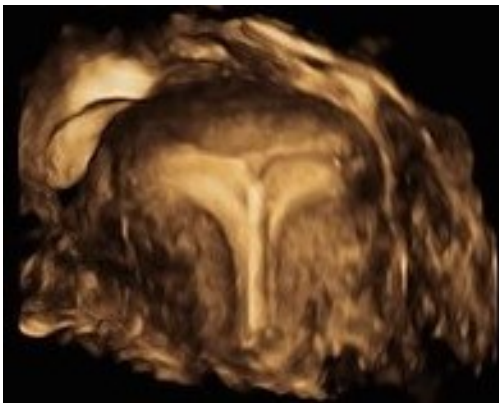


Bild 4: Mirena – koronalplanet (3D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Bild 5: Mirena – sagittalplanet (2D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Sammanfattning

Mirena kan särskiljas från Jaydess och Kyleena genom en kombination av den bruna färgen på uttagstrådarna och avsaknad av silverring. Mirena kan användas i upp till 6 år vid indikationen antikonception. Mirena kan också användas vid indikationen idiopatisk menorrhagi och som skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen, i upp till 5 år.

Jaydess kan särskiljas från Mirena och Kyleena genom en kombination av silverringens synlighet vid ultraljud och den bruna färgen på uttagstrådarna. Jaydess kan användas i upp till 3 år vid indikationen antikonception.

Kyleena kan särskiljas från Mirena och Jaydess genom en kombination av silverringens synlighet vid ultraljud och den blåa färgen på uttagstrådarna. Kyleena kan användas i upp till 5 år vid indikationen antikonception.

T-skelettet hos alla tre hormonspiralerna innehåller bariumsulfat, vilket gör dem synliga vid röntgenundersökning.

Tabell 3: Översikt över skillnaderna mellan Bayers tre hormonspiraler

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Totalt levonorgestrel-innehåll [mg]	52	13,5	19,5
Maximal användningstid [år]	6*	3	5
T-skelettets dimensioner [mm]	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Insättningsrörets diameter [mm]	4.40	3.80	3.80
Silverring för förbättrad synlighet på ultraljud	nej	ja	ja
Uttagstrådarnas färg	bruna	bruna	blåa

* för indikationen antikonception

För differentiering av Mirena, Jaydess och Kyleena från hormonspiraler från andra marknadsföringsinnehavare (MAH), vänligen hänvisa till/se informationen för dessa produkter på företagets hemsida och/eller på Läkemedelsverkets hemsida www.fimea.fi.

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.