



Sveikatos priežiūros
specialisto brošiūra
negimdinio nėštumo rizikai
apibūdinti ir kaip atskirti
„Bayer“ levonorgestrelio
turinčias vartojimo į gimdos
ertmę sistemas (LNG-VGES)

 Mirena®

 fLerec®

 Kyleena®

TURINYS

1. NEGIMDINIS NĖŠTUMAS	4
a. Dažnis	4
b. Simptomai ir požymiai	4
c. Rizikos veiksniai	5
d. Negimdinio nėštumo poveikis vėlesniam vaisingumui	8
e. Negimdinis nėštumas ir konsultavimas dėl kontracepcijos	8
2. MIRENA[®], KYLEENA[®] IR FLEREE[®] ▼ SKIRTUMAI	8
a. Patvirtintos indikacijos	8
b. Farmacinė forma ir veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitis	9
c. Išvaizda	10
d. Rentgenologinio tyrimo ir tyrimo ultragarsu vaizdai	11
3. SANTRAUKA	12
4. PRANEŠIMAS APIE NEPAGEIDAUJAMĄ REAKCIJĄ	13

Šios brošiūros tikslas yra suteikti informacijos apie negimdinį nėštumą, naudojant „Bayer“ LNG-VGES. Be to, paaiškinami trijų skirtingų LNG-VGES skirtumai, siekiant sumažinti paskyrimo klaidų riziką.

Prieš įvedant „Bayer“ LNG-VGES moteris turi perskaityti pacientei skirtą pakuotės lapelį.

1. NEGIMDINIS NĖŠTUMAS, NAUDOJANT LNG-VGES

a. Dažnis

Absolūtus negimdinio nėštumo dažnis moterims, naudojančioms LNG-VGES, yra mažas, nes LNG-VGES būdingas didelis kontraceptinis veiksmingumas. Tačiau moteriai, naudojančiai LNG-VGES, pastojus, yra iki 50 % tikimybė, kad nėštumas bus negimdinis.

Mirena

Klinikinių tyrimų, skirtų Mirena kontraceptinio veiksmingumo nustatymui, metu Pearl indeksas buvo maždaug 0,2 per 1 metus [95 % PI (0,08; 0,45)], o kumuliacinis pastojimų dažnis – maždaug 0,7 % per 5 metus [95 % PI (0,37; 1,33)]. 6-8 Mirena naudojimo metais Pearl indeksas buvo 0,28 [95 % PI (0,03; 1,00)].

Absolūtus negimdinio nėštumo dažnis, naudojant Mirena, yra maždaug 0,1 % per metus.

Fleree

Klinikinių tyrimų, atliktų su Fleree, metu Pearl indeksas per 1 metus buvo 0,41 (95 % PI 0,13-0,96), per 3 metus – 0,33 (95 % PI 0,16-0,60). Nėštumų dažnis per 1 metus buvo maždaug 0,4 %, o kumuliacinis nėštumų dažnis per 3 metus – maždaug 0,9 %. Bendras negimdinio nėštumo dažnis klinikinių tyrimų metu buvo maždaug 0,11 atvejų 100-ai moterų metų.

Kyleena

Klinikinių tyrimų, atliktų su Kyleena, metu Pearl indeksas per 1 metus buvo 0,16 (95 % PI 0,02-0,58), per 5 metus – 0,29 (95 % PI 0,16-0,50). Nėštumų dažnis per 1 metus buvo maždaug 0,2 %, o kumuliacinis nėštumų dažnis per 5 metus – maždaug 1,4 %. Bendras negimdinio nėštumo dažnis, naudojant Kyleena, buvo maždaug 0,20 atvejų 100-ai moterų metų.

Remiantis dviejų didelių JAV sveikatos priežiūros institucijų duomenų bazėmis, buvo atlikti negimdinio nėštumo dažnio tyrimai; jų metu nustatytas

negimdinio nėštumo dažnis 20–39 metų moterims bendroje populiacijoje (įskaitant kontraceptines priemones vartojančias ir nevartojančias moteris) sudarė 1,7–2,5 %^I visų nėštumų arba 0,11–0,23 atvejų 100 ui moters metų.^{II, III}

b. Negimdinio nėštumo požymiai ir simptomai

Negimdinio nėštumo požymius ir simptomus svarbu kuo anksčiau atpažinti, kad būtų galima nedelsiant taikyti gydymą. Taigi moterį svarbu informuoti apie šiuos negimdinio nėštumo požymius ir simptomus:^{IV, V}

- skausmą pilvo apačioje vienoje pusėje, kuris gali būti stiprus arba nuolatinis. Skausmas gali prasidėti netikėtai ir ūmiai arba palaipsniui stiprėti kelias dienas;
- kraujavimą iš makšties. Jis gali skirtis nuo mėnesinių kraujavimo (pvz., kraujas gali būti tamsesnis);
- nuolatinį kraujavimą, kuris prasideda po amenorėjos laikotarpio, ypač jeigu kraujuojant skauda;
- „įprastus“, tačiau kartu su kraujavimu ir svaiguliu pasireiškiančius nėštumo simptomus;
- peties viršutinės dalies skausmą (dėl kraujo prasisunkimo į pilvo ertmę ir diafragmos dirginimo);
- stiprų skausmą ar kolapsą, pasireiškiantį dėl stipraus vidinio kraujavimo, susijusio su plyšimu;
- bendruosius simptomus: viduriavimą, alpimą ar skausmą tuštinimosi metu; į šiuos simptomus reikia atkreipti dėmesį tik tuomet, jei jie pasireiškia kartu su būdingesniais simptomais, nurodytais aukščiau;
- teigiamą nėštumo testą.

Jeigu LNG-VGES naudojimo metu nėštumo testas yra teigiamas, būtina apsvarstyti negimdinio nėštumo galimybę ir atlikti papildomus tyrimus, kad būtų galima atmesti arba patvirtinti negimdinio nėštumo diagnozę.^I

Ankstyvą negimdinį nėštumą gali būti sunku nustatyti, todėl gali prireikti atlikti keletą tyrimų. Negimdinį nėštumą galima patvirtinti ultragarsiniu tyrimu per makštį arba ištyrus β hCG kraujyje.^{VI}

c. Negimdinio nėštumo rizikos veiksniai

Negimdinio nėštumo rizikos veiksniai:^{VI, VII}

- anksčiau buvęs negimdinis nėštumas;
- amžius (rizika didėja su amžiumi);
- rūkymas (rizika didėja daugiau rūkant);
- anksčiau buvęs savaiminis persileidimas arba atliktas abortas (tačiau kitas tyrimas neparodė jų įtakos, žr. † išnašą 1 lentelėje);
- anksčiau persirgtos lytiniu keliu plintančios ligos;
- anksčiau atlikta kiaušintakių operacija;
- anksčiau nustatytas nevaisingumas;
- daug lytinių partnerių;
- endometriozė.

Atvejo kontrolės tyrimas, kurio metu buvo vertinami su negimdiniu nėštumu susiję rizikos veiksniai, buvo atliktas remiantis Auvergne (Prancūzija) negimdinio nėštumo registro ir susijusių atvejo kontrolės tyrimų duomenimis.^{viii} Iš viso į šią analizę buvo įtraukti 803 negimdinio nėštumo atvejai ir 1683 gimdymai; to visiškai užteko išsamiai ištirti visiems negimdinių nėštumų rizikos veiksniams. Pagrindiniai statistiškai reikšmingi negimdinio nėštumo rizikos veiksniai, nustatyti remiantis logistine regresijos analize, pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Pagrindiniai statistiškai reikšmingi negimdinio nėštumo rizikos veiksniai pagal galutinę logistinę regresijos analizę (atsitiktinio poveikio modelį), Prancūzijos Auvergne registras, 1993–2000. ^{viii}

Kintamieji	Koreguotas ŠS	95 % PI	p reikšmė
Moters amžius (metai)			
< 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	

Rūkymas

Niekada	1	< 0,001
Anksčiau rūkiosios	1,5	1,1, 2,2
1–9 cigaretės per dieną	1,7	1,2, 2,4
10–19 cigarečių per dieną	3,1	2,2, 4,3
≥ 20 cigarečių per dieną	3,9	2,6, 5,9

Ankstesni savaiminiai persileidimai†

Nebuvo	1	0,02
1–2	1,2	0,9, 1,6
≥ 3	3,0	1,3, 6,9

Anksčiau atlikti abortai

Nebuvo	1	0,05
Tik chirurginiai	1,1	0,8, 1,6
Medicininiai (medicininiai arba chirurginiai)	2,8	1,1, 7,2

Anksčiau persirgtos lytiniu keliu plintančios ligos

Nebuvo	1	< 0,001
Taip, be salpingito	1,0	0,8, 1,3
Taip, su galima UDL†	2,1	0,8, 5,4
Taip, su patvirtinta UDL§	3,4	2,4, 5,0

Anksčiau atlikta kiaušintakių operacija

Ne	1	< 0,001
Taip	4,0	2,6, 6,1

Ankstesnis geriamųjų kontraceptikų vartojimas

Ne	1	0,03
Taip	0,7	0,5, 1,0

Anksčiau nustatytas nevaisingumas

Ne	1	< 0,001
< 1 metų	2,1	1,2, 3,6
1-2 metai	2,6	1,6, 4,2
> 2 metų	2,7	1,8, 4,2

* Pastaba: pateikti tik su reikšminga negimdinio nėštumo tendencija (p reikšmė) pagal logistinę regresiją susiję rizikos veiksniai.

Pastaba: ankstesnis negimdinis nėštumas ir daug lytinių partnerių NEBUVO įtraukti į galutinę logistinę regresijos analizę. Vienamatis analizės duomenys: moterims, kurioms anksčiau buvo 1 negimdinis nėštumas, absoliutus ŠS = 12,5; ≥ 2 negimdiniai nėštumai, absoliutus ŠS = 76,6, (tendencija p < 0,001); moterims, kurių viso gyvenimo lytinių partnerių skaičius > 5, absoliutus ŠS = 1,6, moterims, kurių viso gyvenimo lytinių partnerių skaičius nuo 2 iki 5, absoliutus ŠS = 1,0 (tendencija p = 0,003).

† Kito atvejo ir kontrolės tyrimo metu reikšmingo ryšio tarp negimdinio nėštumo ir ankstesnio savaiminio persileidimo nenustatyta.

‡ Galima uždegiminė dubens liga, susijusi su karščiavimu, pilvo skausmu ir išskyromis iš makšties.

§ Uždegiminė dubens liga, patvirtinta laparoskopijos būdu ir (arba) serologiniais Chlamydia Trachomatis tyrimais.

PI - pasikliautinis intervalas

ŠS - šansų santykis

UDL - uždegiminė dubens liga

d. Negimdinio nėštumo poveikis vėlesniam vaisingumui

Negimdinio nėštumo pasekmė gali būti vieno iš lytinių organų pažeidimas arba netekimas (pvz., kiaušintakio). Tai gali pakenkti vėlesniam moters vaisingumui.

e. Negimdinis nėštumas ir konsultavimas dėl kontracepcijos

Moteris reikia informuoti apie visų prieinamų kontracepcijos priemonių, įskaitant LNG-VGES, naudą ir riziką, kad, žinodamos šią informaciją, jos galėtų pasirinkti. Be to, moteris reikia informuoti apie jų individualią negimdinio nėštumo riziką, naudojant LNG-VGES.

Mirena
VGES indikacija:
kontracepcijai
ne ilgesniam nei
8 metų
laikotarpiui

Flerec
VGES indikacija:
kontracepcijai
ne ilgesniam nei
3 metų
laikotarpiui

Kyleena
VGES indikacija:
kontracepcijai
ne ilgesniam nei
5 metų
laikotarpiui

Jei moterys pasirenka LNG-VGES, jas reikia apmokyti, kaip atpažinti nėštumo, ypač negimdinio, požymius bei simptomus, ir informuoti, kaip svarbu nedelsiant kreiptis medicinos pagalbos, pajutus bet kurį iš šių požymių ar simptomų. Moterims reikia patarti, kad netikėto nėštumo vartojant LNG-VGES atveju jos nedelsdamos kreiptųsi į sveikatos priežiūros specialistą, kad jis atmestų arba patvirtintų negimdinio nėštumo diagnozę.

Kiekvienai moteriai, kuri kaip kontracepcijos metodą renka LNG-VGES, sveikatos priežiūros specialistas turi individualiai įvertinti negimdinio nėštumo riziką.

2. MIRENA, FLEREE IR KYLEENA SKIRTUMAI

a. Indikacija ir vartojimo trukmė

- Mirena 20 mikrogramų/24 valandoms vartojimo į gimdos ertmę sistema yra skiriama kontracepcijai ne ilgesniam kaip 8 metų laikotarpiui. Mirena taip pat yra skiriama idiopatinės menoragijos gydymui ne ilgesniam kaip 5 metų laikotarpiui. Mirena turi būti ištraukta arba pakeista, jei atsinaujina idiopatinės menoragijos simptomai. Jei po 5 naudojimo metų idiopatinės menoragijos simptomai neatsinaujina, galima apsvarstyti tolesnį Mirena naudojimą. Ištraukite arba pakeiskite sistemą vėliausiai po 8 metų. Mirena taip pat yra skiriama endometriumo hiperplazijos profilaktikai estrogenų pakeičiamosios terapijos metu ne ilgesniam kaip 5 metų laikotarpiui.

- Fleree 13,5 mg vartojimo į gimdos ertmę sistema yra skiriama kontracepcijai ne ilgesniam kaip 3 metų laikotarpiui.
- Kyleena 19,5 mg vartojimo į gimdos ertmę sistema yra skiriama kontracepcijai ne ilgesniam kaip 5 metų laikotarpiui.

b. Farmacinė forma ir veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitis

- Visos trys VGES yra „T“ formos prietaisai, įvedami į gimdos ertmę ir užtikrinantys nuolatinį levonorgestrelio atpalaidavimą. Visų trijų VGES įvedimo metodas yra identiškas.
- Apskaičiuotas vidutinis levonorgestrelio (LNG) atpalaidavimo greitis in vivo visoms 3 VGES apibendrintas žemiau esančioje 2 lentelėje:

2 lentelė. Apskaičiuotas levonorgestrelio (LNG) atpalaidavimo greitis (µg/parą) in vivo visoms 3 LNG VGES.

	Mirena	Fleree	Kyleena
Praėjus 24 paroms po įvedimo	21	14	17,5
Praėjus 2 mėnesiams po įvedimo	21	10	15
Praėjus 1 metams po įvedimo	19	6	9,8
Nurodyto vartojimo laikotarpio pabaigoje*	7	5	7,4

* Fleree rodmuo nustatytas praėjus 3 metams, Kyleena – 5 metams ir Mirena – 8 metams (kontracepcijos indikacijai) po įvedimo

c. Išvaizda

- Fleree ir Kyleena vizualiai labai panašios. Viršutiniame vertikalaus „T“ formos korpuso kotelio gale yra sidabrinis žiedas, matomas atliekant tyrimą ultragarsu (UG). „T“ formos korpuso matmenys ir įvedimo prietaiso matmenys yra mažesni, lyginant su Mirena (matmenys nurodyti 1 paveiksle ir 3 lentelėje).

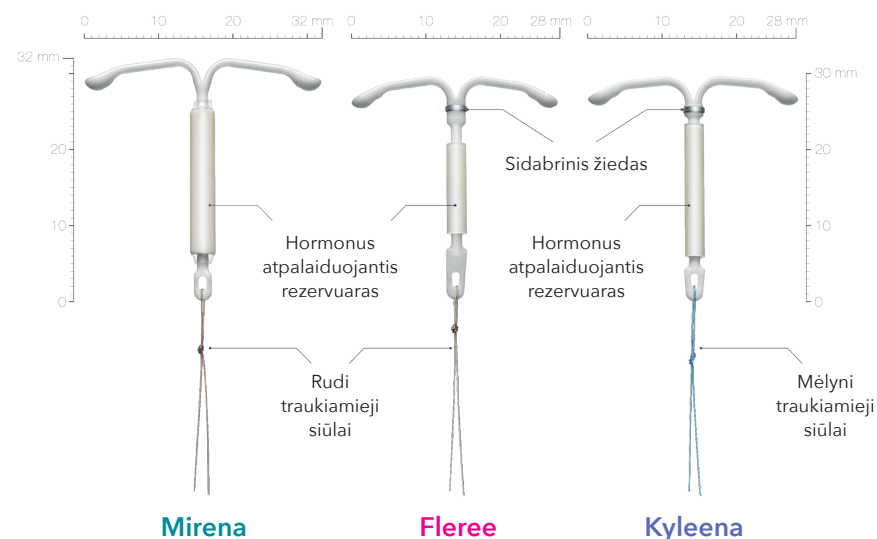
Svarbiausi šių dviejų VGES skirtumai yra šie:

- Hormonus atpalaiduojantis rezervuaras, esantis ant vertikalaus „T“ formos korpuso kotelio, Kyleena atveju yra ilgesnis, lyginant su Fleree.

- Fleree: rudi traukiamieji siūlai yra pritvirtinti prie kilpelės „T“ formos korpuso kotelio gale.
- Kyleena: mėlyni traukiamieji siūlai yra pritvirtinti prie kilpelės „T“ formos korpuso kotelio gale.

- Mirena neturi sidabrinio žiedo ir „T“ formos korpuso matmenys bei įvedimo prietaiso matmenys yra didesni, lyginant su Fleree ir Kyleena. Rudi traukiamieji siūlai yra pritvirtinti prie kilpelės „T“ formos korpuso kotelio gale.

1 paveikslas: Mirena, Fleree ir Kyleena išvaizda.



SANTRAUKA

Mirena

Mirena galima atskirti nuo Fleree ir Kyleena pagal šiuos požymius: Mirena neturi sidabrinio žiedo ir turi rudos spalvos traukiamuosius siūlus. Mirena gali būti naudojama kontracepcijai ne ilgesniam kaip 8 metų laikotarpiui. Mirena gali būti naudojama idiopatinės menoragijos gydymui ne ilgesniam kaip 5 metų laikotarpiui, bet jei po 5 naudojimo metų idiopatinės menoragijos simptomai neatsinaujina, galima apsvarstyti tolesnį Mirena naudojimą iki 8 metų.

Mirena gali būti naudojama endometriumo hiperplazijos profilaktikai estrogenų pakeičiamosios terapijos metu ne ilgesniam kaip 5 metų laikotarpiui.

Fleree

Fleree galima atskirti nuo Mirena ir Kyleena pagal šiuos požymius: Fleree turi sidabrinį žiedą, kuris matomas ultragarsinio tyrimo metu, ir rudos spalvos traukiamuosius siūlus. Fleree gali būti naudojama ne ilgiau kaip 3 metus kontracepcijai.

Kyleena

Kyleena galima atskirti nuo Mirena ir Fleree pagal šiuos požymius: Kyleena turi sidabrinį žiedą, kuris matomas ultragarsinio tyrimo metu, ir mėlynos spalvos traukiamuosius siūlus. Kyleena gali būti naudojama ne ilgiau kaip 5 metus kontracepcijai.

Visų trijų VGES „T“ formos korpuse yra bario sulfato, todėl jis matomas rentgenologinio tyrimo metu.

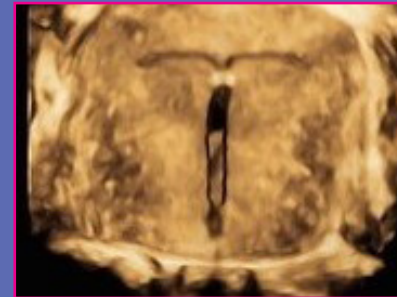
3 lentelė. Trijų kompanijos „Bayer“ LNG-VGES skirtumų apžvalga.

	Mirena	Fleree	Kyleena
Bendras LNG kiekis [mg]	52	13,5	19,5
Ilgiausia naudojimo trukmė [metai]	8*	3	5
„T“ formos korpuso matmenys [mm]	32 × 32	28 × 30	28 × 30
[dėjimo prietaiso matmenys [mm]	4,40	3,80	3,80
Sidabrinis žiedas, skirtas pagerinti matomumą tiriant ultragarsu	ne	taip	taip
Traukiamųjų siūlų spalva	ruda	ruda	mėlyna

* Kontracepcijos indikacijai

d. Rentgenologinio tyrimo ir tyrimo ultragarsu vaizdai

- Visų trijų VGES „T“ formos korpuse yra bario sulfato, todėl jis matomas rentgenologinio tyrimo metu.
- Fleree ir Kyleena nuo Mirena galima atskirti pagal sidabrinį žiedą, matomą atliekant tyrimą ultragarsu.
- Atskirti Fleree ir Kyleena *in situ* ultragarsu neįmanoma. Jas galima atskirti pagal skirtingą traukiamųjų siūlų, matomų prie gimdos kaklelio žiočių, spalvą (žr. aukščiau).



2 paveikslas. Kyleena – koronarinė plokštuma (3D vaizdas).

Šaltinis: Dr. S. Massimo Lombardo, Miunchenas



3 paveikslas. Kyleena – sagitalinė plokštuma (2D vaizdas)

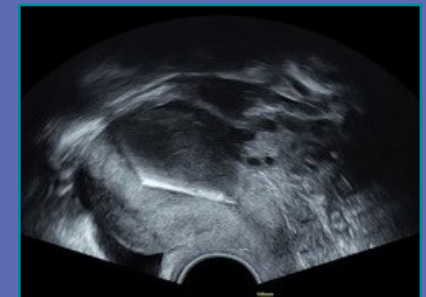
Šaltinis: Dr. S. Massimo Lombardo, Miunchenas

- Mirena neturi sidabrinio žiedo.



4 paveikslas. Mirena – koronarinė plokštuma (3D vaizdas)

Šaltinis: Dr. S. Massimo Lombardo, Miunchenas



5 paveikslas. Mirena – sagitalinė plokštuma (2D vaizdas)

Šaltinis: Dr. S. Massimo Lombardo, Miunchenas

PRANEŠIMAS APIE NEPAGEIDAUJAMĄ REAKCIJĄ Į VAISTĄ

▼ Vykdoma papildoma Fleree vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.8 skyriuje.

Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) yra nenorimas, neigiamas žmogaus organizmo atsakas į vaistinį preparatą. NRV sąvoka apima ne tik vaistinio preparato charakteristikų santraukoje nurodytomis indikacijomis bei dozėmis vartojamų vaistų sukeltus kenksmingus ir nenorimus poveikius, bet ir poveikius, kilusius dėl klaidingo vartojimo bei nesilaikant patvirtinto vartojimo sąlygų, įskaitant piktnaudžiavimą. Taip pat reikia pranešti apie NRV dėl netinkamo vaisto vartojimo: per klaidą vartotas ne tas vaistas, neteisingas vaisto paruošimas, klaidingas vartojimo būdas, klaidinga dozė.

NRV vadinami visi atvejai, kai sveikatos priežiūros specialistas galvoja, kad pastebėtas nepageidaujamas vaisto poveikis gali būti sukeltas vaisto.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. vasario 20 d. įsakymu Nr. V-185 patvirtinta atnaujinta pranešimo apie pastebėtą NRV tvarka bei pranešimo forma. Kiekvienas sveikatos priežiūros specialistas turi atsiųsti į VVKT pranešimą apie pastebėtą NRV:

- tiesiogiai internetu, prisijungus <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> ir užpildant formą.
- Specialistų dėmesiu! Jums nebereikia autentifikuotis per el. valdžios vartus.

Užpildant pranešimo formą, skirtą specialistams ir atsiunčiant ją:

- nemokamu fakso numeriu: (8-800) 201-31
- el. paštu: NepageidaujamaR@vvkt.lt
- įprastu paštu: VVKT prie LR SAM, Žirmūnų g. 139A, LT-09120, Vilnius

Pranešimo apie įtariamą nepageidaujimą reakciją į vaistą forma yra internete adresu www.vvkt.lt.

Šią mokomąją medžiagą galite rasti interneto svetainėje www.edumaterial.bayer.lt.

Šaltiniai:

- ^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 Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.
- ^{IV} NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accessed 15 July 2019)
- ^V 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
- ^{VI} 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.
- ^{VII} 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

