

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille kohdunulkoisen raskauden riskistä ja Bayerin hormonikierukoiden eroista

Tämän esitteen tarkoituksena on antaa lisätietoa kohdunulkoisesta raskaudesta Bayerin hormonikierukoiden käytön yhteydessä. Lisäksi kerrotaan, miten kolme erilaista hormonikierukkaa eroavat toisistaan, jotta voidaan minimoida käyttövirheen riski.

Aiheet:

1. Kohdunulkoinen raskaus
 - a. Yleisyys
 - b. Oireet ja merkit
 - c. Riskitekijät
 - d. Kohdunulkoisen raskauden vaikutus hedelmällisyyteen
 - e. Ehkäisyneuvonta ja kohdunulkoinen raskaus
2. Mirena[®]-, Kyleena[®]- ja Jaydess[®]-valmisteiden erot▼
 - a. Hyväksytyt käyttöaiheet
 - b. Lääkemuoto ja lääkeaineen vapautumisnopeus
 - c. Ulkoiset tuntomerkit
 - d. Röntgen- ja ultraäänikuvat

Ennen kuin Bayerin hormonikierukka asetetaan paikalleen, käyttäjälle on annettava luettavaksi pakkauksessa oleva pakkausseloste.

1. Kohdunulkoinen raskaus hormonikierukkaa käyttävillä naisilla

a. Yleisyys

Hormonikierukkaa käyttävillä naisilla kohdunulkoisten raskauksien absoluuttinen määrä on vähäinen, koska hormonikierukan ehkäisyteho on erinomainen. Jos nainen kuitenkin tulee raskaaksi hormonikierukan käytön aikana, kohdunulkoisen raskauden todennäköisyys on 50 %.

Mirena:

Mirena-valmisteen ehkäisytehoa tutkivissa kliinisissä tutkimuksissa Pearl-in indeksi oli noin 0,2 ensimmäisenä vuonna (95 %:n luottamusväli (0,08; 0,45)) ja kumulatiivisesti ehkäisy petti noin 0,7 %:lla viiden vuoden aikana (95 %:n luottamusväli (0,37; 1,33)). Mirena-valmisteen käyttövuosien 6–8 aikana Pearl-in indeksi oli 0,28 (95 %:n luottamusväli (0,03; 1,00)). Kohdunulkoisen raskauden absoluuttinen ilmaantuvuus oli Mirena-valmisteen käyttäjällä noin 0,1 % vuotta kohti.

Jaydess:

Jaydess-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa yhden vuoden Pearl-in indeksi oli 0,41 (95 %:n luottamusväli (0,13; 0,96)) ja kolmen vuoden Pearl-in indeksi 0,33 (95 %:n luottamusväli (0,16; 0,60)). Ehkäisy petti noin 0,4 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 0,9 %:lla kolmen vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisten raskauksien kokonaismäärä oli noin 0,11 sataa naisvuotta kohti.

Kyleena:

Kyleena-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa yhden vuoden Pearl-indeksi oli 0,16 (95 %:n luottamusväli (0,02; 0,58)) ja viiden vuoden Pearl-indeksi 0,29 (95 %:n luottamusväli (0,16; 0,50)). Ehkäisy petti noin 0,2 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 1,4 %:lla viiden vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisten raskauksien kokonaismäärä oli noin 0,20 sataa naisvuotta kohti.

Kohdunulkoisen raskauden esiintyvyys:

Kohdunulkoisen raskauden esiintyvyyttä koskevissa, kahteen laajaan yhdysvaltalaiseen tietokantaan perustuvissa tutkimuksissa on kohdunulkoisten raskauksien osuudeksi arvioitu 1,7–2,5 %ⁱ kaikista raskauksista tai 0,11–0,23 sataa naisvuotta kohti normaaliväestön 20–39-vuotiailla naisilla (mukaan lukien ehkäisyä käyttävät ja sitä käyttämättömät naiset).^{ii, iii}

b. Kohdunulkoisen raskauden merkit ja oireet

Kohdunulkoisen raskauden merkit ja oireet on tärkeää tunnistaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jotta hoito voidaan aloittaa viipymättä. Siksi on tärkeää kertoa naisille kohdunulkoisen raskauden merkeistä ja oireista, joita ovat muun muassa^{v, vi}

- alavatsan toisella puolella tuntuvat kivut, jotka voivat olla kovia tai jatkuvia; kipu saattaa alkaa yllättäen ja terävänä tai pahentua vähitellen muutaman päivän kuluessa
- emätinverenvuoto; vuoto saattaa olla erilaista kuin kuukautisvuoto (esim. veri saattaa olla tummempaa)
- jatkuva verenvuoto jonkin aikaa kestäneen amenorrean jälkeen, etenkin jos vuotoon liittyy kipua
- tavalliset raskausoireet, jos niihin liittyy verenvuotoa ja huimausta
- hartiakipu (johtuen siitä, että verta vuotaa vatsaonteloon, mikä ärsyttää palleaa)
- kova kipu tai pyörtyminen munatorven repeämisestä johtuvan suuren sisäisen verenvuodon seurauksena
- yleisoireet: ripuli, heikotuksen tunne tai kipu ulostaessa; nämä oireet ovat huolestuttavia ainoastaan siinä tapauksessa, että niiden lisäksi esiintyy jokin yllä mainituista erityisoireista
- positiivinen raskaustesti.

Jos raskaustestin tulos on positiivinen hormonikierukan käytön aikana, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon ja lisätutkimuksia on tehtävä kohdunulkoisen raskauden poissulkemiseksi tai diagnosoimiseksi.ⁱ

Kohdunulkoisen raskauden havaitseminen aikaisessa vaiheessa saattaa olla vaikeaa ja voi vaatia useampia tutkimuksia. Kohdunulkoinen raskaus voidaan vahvistaa emättimen kautta suoritettavalla ultraäänitutkimuksella ja β hCG-verikokeella.^{vi}

c. Kohdunulkoisen raskauden riskitekijät

Kohdunulkoisen raskauden riskitekijöitä ovat muun muassa ^{vi}, ^{vii}

- aiempi kohdunulkoisen raskaus
- ikä (riski kasvaa iän myötä)
- tupakointi (riski kasvaa, mitä enemmän tupakoi)
- aiempi keskenmeno tai abortti (toisen tutkimuksen mukaan yhteyttä ei ole; ks. taulukon 1 alaviite †)
- aiempi sukupuolitauti
- aiempi munanjohtimen leikkaus
- hedelmättömyys
- useat seksikumppanit
- endometrioosi.

Kohdunulkoisen raskauden riskitekijöitä on arvioitu tapaus-verrokkitutkimuksessa, joka tehtiin Auvergnen (Ranska) kohdunulkoisia raskauksia koskevan rekisterin sekä muiden tapaus-verrokkitutkimusten tietoihin perustuen.^{viii} Analyysi sisältää tiedot yhteensä 803 kohdunulkoisesta raskaudesta sekä 1 683 synnytyksestä, mikä on riittävä määrä kohdunulkoisten raskauksien riskitekijöiden kattavaan kartoitukseen. Logistisessa regressioanalyysissä ilmenneet tärkeimmät kohdunulkoisen raskauden riskitekijät on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Lopullisessa logistisessa regressioanalyysissä ilmenneet merkittävimmät kohdunulkoisen raskauden riskitekijät (satunnaisvaikutusten malli), Auvergnen rekisteri, Ranska, 1993–2000 ^{viii}

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Naisen ikä (vuotta)			
< 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	
Tupakointi			
Ei koskaan	1		< 0,001
Tupakoi aiemmin	1,5	1,1–2,2	
1–9 savuketta päivässä	1,7	1,2–2,4	

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
10–19 savuketta päivässä	3,1	2,2–4,3	
≥ 20 savuketta päivässä	3,9	2,6–5,9	
Aiemmat keskenmenot †			
Ei ole	1		0,02
1–2	1,2	0,9–1,6	
≥ 3	3,0	1,3–6,9	
Aiemmat abortit			
Ei ole	1		0,05
Vain kirurginen	1,1	0,8–1,6	
Lääkkeellinen (lääkkeellinen tai kirurginen)	2,8	1,1–7,2	
Aiempi sukupuolitauti			
Ei ole	1		<0,001
Kyllä, ilman salpingiittia	1,0	0,8–1,3	
Kyllä, todennäköisesti myös sisäsynnytintulehdus ‡	2,1	0,8–5,4	
Kyllä, vahvistetusti myös sisäsynnytintulehdus §	3,4	2,4–5,0	
Aiempi munanjohtimen leikkaus			
Ei	1		<0,001
Kyllä	4,0	2,6–6,1	
Aiempi ehkäisytablettien käyttö			
Ei	1		0,03
Kyllä	0,7	0,5–1,0	
Hedelmättömyys			
Ei	1		< 0,001

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
< 1 vuosi	2,1	1,2–3,6	
1–2 vuotta	2,6	1,6–4,2	
> 2 vuotta	2,7	1,8–4,2	

Huom. Taulukossa on mukana vain sellaiset kohdunulkoisen raskauden riskitekijät, jotka todettiin merkitseväksi (p-arvo) logistisessa regressioanalyysissä.

Huom. Aiempaa kohdunulkoista raskautta ja useita seksikumppaneita EI huomioitu lopullisessa logistisessa regressioanalyysissä. Yhden muuttujan analyysissä havaittiin kuitenkin seuraavaa: naisilla, joilla on ollut yksi aiempi kohdunulkoinen raskaus, vakioimaton riskisuhde on 12,5; naisilla, joilla on ≥ 2 aiempaa kohdunulkoista raskautta, vakioimaton riskisuhde on 76,6 ($p < 0,001$); naisilla, joilla aiempien seksikumppanien lukumäärä on > 5 , vakioimaton riskisuhde on 1,6; naisilla, joilla aiempien seksikumppaneiden lukumäärä on 2–5, vakioimaton riskisuhde on 1,0 ($p = 0,003$).

† Toisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa aiemmalla keskenmenolla ei osoitettu olevan merkitsevää yhteyttä kohdunulkoiseen raskauteen ^{viii}

‡ Todennäköinen sisäsynnytintulehdus, johon liittyy kuumetta, vatsakipua ja vuotoa emättimestä

§ Laparoskopialla ja/tai positiivisella *Chlamydia trachomatis* -bakteerin serologisella testillä varmistettu sisäsynnytintulehdus

d. Kohdunulkoisen raskauden vaikutus hedelmällisyyteen

Kohdunulkoinen raskaus saattaa vahingoittaa jotakin osaa synnyntielimistä (esimerkiksi munanjohdinta) tai johtaa sen menettämiseen, mikä puolestaan heikentää naisen myöhempää hedelmällisyyttä.

e. Kohdunulkoinen raskaus ja ehkäisyneuvonta

Naisille tulee kertoa kaikkien ehkäisymenetelmien, mukaan lukien hormonikierukoiden, eduista ja riskeistä, jotta he voivat tehdä harkitun päätöksen. Naisille on kerrottava myös yksilöllisestä kohdunulkoisen raskauden riskistä hormonikierukan käytön aikana. Hormonikierukan ehkäisymenetelmäkseen valitseville naisille tulee opettaa raskauden ja ennen kaikkea kohdunulkoisen raskauden merkkien ja oireiden tunnistaminen. Heille tulee painottaa, että tällaisia merkkejä tai oireita havaittaessa on tärkeää ottaa välittömästi yhteys lääkäriin. Heitä tulee myös neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen kohdunulkoisen raskauden poissulkemiseksi tai toteamiseksi siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että he tulevat raskaaksi käyttäessään hormonikierukkaa.

Terveydenhuollon ammattilaisen tulee arvioida kohdunulkoisen raskauden yksilöllinen riski, jos nainen harkitsee hormonikierukan käyttöä ehkäisyyn.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraaville tahoille:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Bayer:
pv.nordics@bayer.com

2. Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden erot

a. Käyttöaiheet ja käyttöaika

- Mirena-valmisteen hyväksytyjä käyttöaiheita ovat raskauden ehkäisy enintään 8 vuoden ajan sekä idiopaattinen menorragia/hypermenorrea ja dysmenorrea enintään 5 vuoden ajan. Mirena on poistettava tai vaihdettava uuteen, jos idiopaattisen menorragian/hypermenorrean tai dysmenorrean oireet palaavat. Mikäli oireet eivät ole palanneet viiden vuoden käytön jälkeen, Mirena-valmisteen käytön jatkamista voidaan harkita. Poista tai vaihda Mirena viimeistään kahdeksan vuoden kuluttua asetuksesta. Lisäksi Mirena-valmisteella on käyttöaiheena estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito enintään 5 vuoden ajan.
- Jaydess-valmisteen hyväksyty käyttöaihe on raskauden ehkäisy enintään 3 vuoden ajan.
- Kyleena-valmisteen hyväksyty käyttöaihe on raskauden ehkäisy enintään 5 vuoden ajan.

b. Lääkemuoto ja lääkeaineen vapautumisnopeus

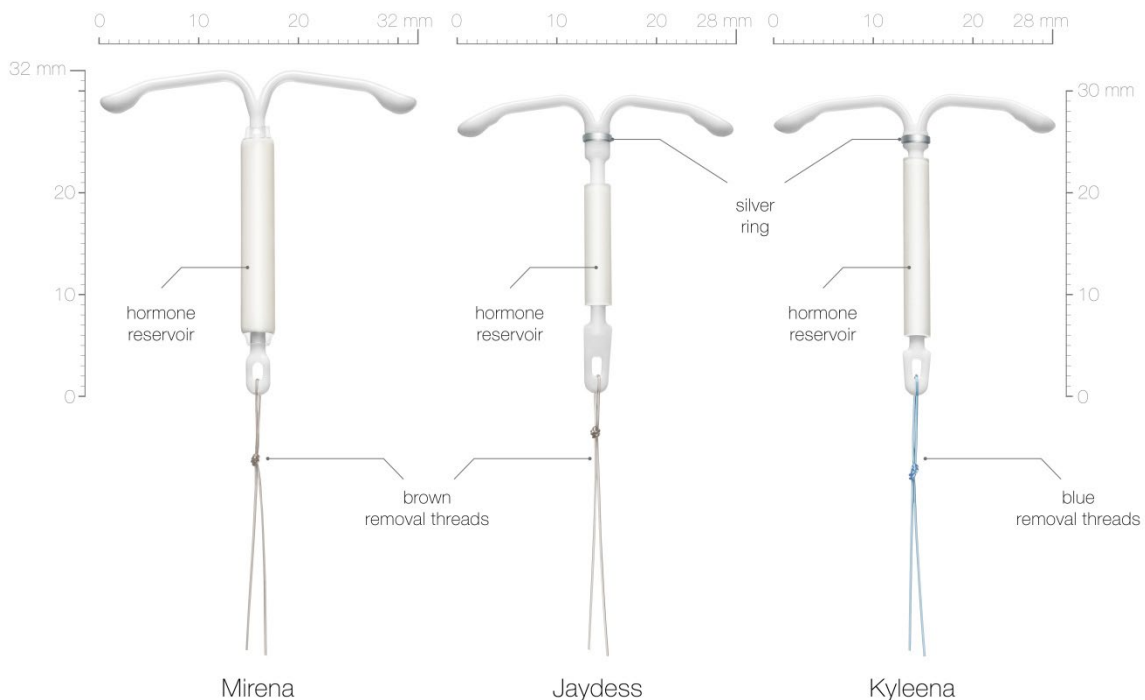
- Kaikki kolme hormonikierukkaa ovat T:n muotoisia. Ne asetetaan kohtuonteloon, missä niistä vapautuu levonorgestreelia koko käyttöajan. Kaikkien kolmen hormonikierukan asetustekniikka on samanlainen.
- Levonorgestreelin keskimääräiset *in vivo* -vapautumisnopeudet eri valmisteista esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Levonorgestreelin arvioidut *in vivo* -vapautumisnopeudet (mikrog/vrk) kolmesta hormonikierukasta

Ajankohta	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 päivää asetuksen jälkeen	21	14	17,5
2 kk:n jälkeen	21	10	15,3
1 vuoden jälkeen	19	6	9,8
käyttöaiheen mukaisen ajan lopussa*	7	5	7,4

* Jaydess: 3 vuotta; Kyleena: 5 vuotta ja Mirena: 8 vuotta (käyttöaiheessa raskauden ehkäisy)

c. Ulkoiset tuntomerkit

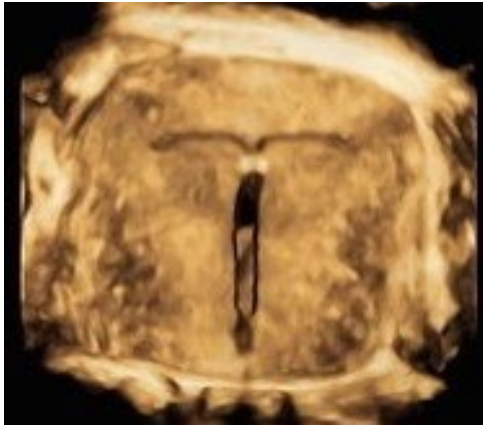


Kuva 1: Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden ulkoasu.

- Jaydess ja Kyleena ovat silmämääräisesti hyvin samankaltaisia. Niiden T-rungon pystysakaran yläosassa on hopearengas ultraäänitunnistamista varten. Lisäksi T-runko ja asetusputken halkaisija ovat mitoiltaan pienempiä kuin Mirena-valmisteessa (ks. mitat kuvassa 1 ja taulukossa 3). Huomattavimmat erot Jaydess- ja Kyleena-valmisteiden välillä:
 - T-rungon pystysakaraan kiinnitetty lääkeydin on Kyleena-valmisteessä pidempi kuin Jaydess-valmisteessä.
 - Jaydess: T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *ruskeat*.
 - Kyleena: T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *siniset*.
- Mirena-hormonikierukassa ei ole hopearengasta, ja sen T-runko ja asetusputken halkaisija ovat mitoiltaan suuremmat kuin Jaydess- ja Kyleena-valmisteissa. T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *ruskeat*.

d. Röntgen- ja ultraäänikuvat

- Kaikkien kolmen hormonikierukan T-runko sisältää bariumsulfaattia, minkä ansiosta ne näkyvät röntgentutkimuksissa.
- Jaydess ja Kyleena voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvissa näkyvän hopearengaan perusteella.
- Jaydess- ja Kyleena-hormonikierukoita ei voi paikalleen asetettuina erottaa toisistaan ultraäänitutkimuksessa. Ne voidaan erottaa toisistaan eriväristen poistolankojen perusteella, jotka ovat näkyvillä kohdunkaulan suulla (ks. yllä).



Kuva 2: Kyleena – koronaalitaso (3D-kuvannus)

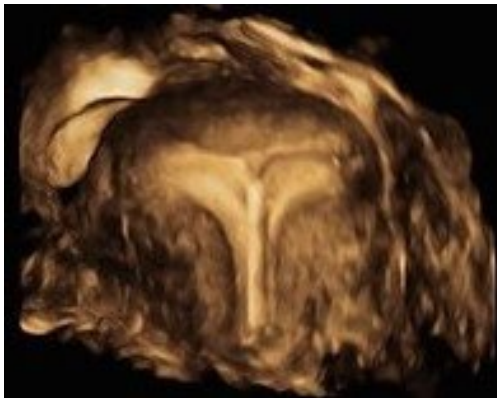
Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Kuva 3: Kyleena – sagittaalitaso (2D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena ei sisällä hopearengasta.



Kuva 4: Mirena – koronaalitaso (3D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Kuva 5: Mirena – sagittaalitaso (2D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Yhteenveto

Mirena voidaan erottaa Jaydess-valmisteesta puuttuvan hopearenaan perusteella ja Kyleena-valmisteesta puuttuvan hopearenaan ja ruskeiden poistolankojen perusteella. Mirena-valmistetta voidaan käyttää enintään 8 vuotta kun käyttöaihe on raskauden ehkäisy ja 5 vuotta käyttöaiheissa idiopaattinen menorragia/hypermenorrea ja dysmenorrea, mutta mikäli idiopaattisen menorragian/hypermenorran tai dysmenorran oireet eivät ole palanneet viiden vuoden käytön jälkeen, Mirena-valmisteen käytön jatkamista voidaan harkita. Mirena-valmistetta voidaan käyttää enintään 5 vuotta käyttöaiheessa estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito.

Jaydess voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvassa näkyvän hopearenaan perusteella ja Kyleena-valmisteesta ruskeiden poistolankojen perusteella. Jaydess-valmistetta voidaan käyttää enintään 3 vuoden ajan ehkäisyyn.

Kyleena voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvassa näkyvän hopearenaan perusteella ja Jaydess-valmisteesta sinisten poistolankojen perusteella. Kyleena-valmistetta voidaan käyttää enintään 5 vuoden ajan ehkäisyyn.

Kaikkien kolmen hormonikierukan T-runko sisältää bariumsulfaattia, minkä ansiosta ne näkyvät röntgentutkimuksissa.

Taulukko 3: Yhteenveto Bayerin hormonikierukoiden eroista

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Levonorgestreelin kokonaismäärä (mg)	52	13,5	19,5
Pisin käyttöaika (vuotta)	8*	3	5
T-rungon mitat (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Asetinputken halkaisija (mm)	4,40	3,80	3,80
Hopearengas (parantaa valmisteen näkyvyyttä ultraäänitutkimuksessa)	ei	kyllä	kyllä
Poistolankojen väri	ruskea	ruskea	sininen

* Käyttöaiheessa raskauden ehkäisy

Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden erottamiseksi muiden myyntiluvan haltijoiden levonorgestreelikierukoista tutustu yrityksen ja/tai Fimean verkkosivustolla www.fimea.fi valmisteista esitettyihin tietoihin.

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.

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 (95 % konfidensintervall (0,08; 0,45)) och det kumulativa graviditetstalet under 5 år var 0,7 % (95 % konfidensintervall (0,37; 0,133)). Vid användning av Mirena under år 6–8 var Pearl Index 0,28 (95 % konfidensintervall (0,03; 1,00)). 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.

Förekomsten av ektopisk graviditet

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
- Endometrios.

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 förlossningar 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% konfidensintervall	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

Variabler	Justerad oddskvot	95% konfidensintervall	p-värde
Endast kirurgiskt	1,1	0,8; 1,6	
Medicinsk (medicinsk eller kirurgisk)	2,8	1,1; 7,2	
Tidigare sexuellt överförd sjukdom			
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:

pv.nordics@bayer.com

2. Differentiering mellan Mirena, Jaydess, och Kyleena

a. Indikation och behandlingstid

- Mirena är godkänd för indikationen antikonception i upp till 8 år och för indikationen idiopatisk menorrhagi/hypermenorré och dysmenorré i upp till 5 år. Mirena bör tas ut eller bytas ut om symtom på idiopatisk menorrhagi/hypermenorré eller dysmenorré återkommer. Om symtomen inte återkommit efter 5 års användning, kan fortsatt användning övervägas. Ta ut eller byt ut inlägget senast efter 8 år. Mirena är också godkänd som 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 ($\mu\text{g/day}$) av levonorgestrel *in vivo* för de tre hormonspiralerna

Tidpunkt	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 dagar efter insättning	21	14	17,5
Vid 2 månader	21	10	15
Vid 1 år	19	6	9,8
I slutet av angiven användningsperiod*	7	5	7

* För Jaydess 3 år, för Kyleena: 5 år och Mirena 8 år (för indikationen antikonception)

c. Fysiskt utseende

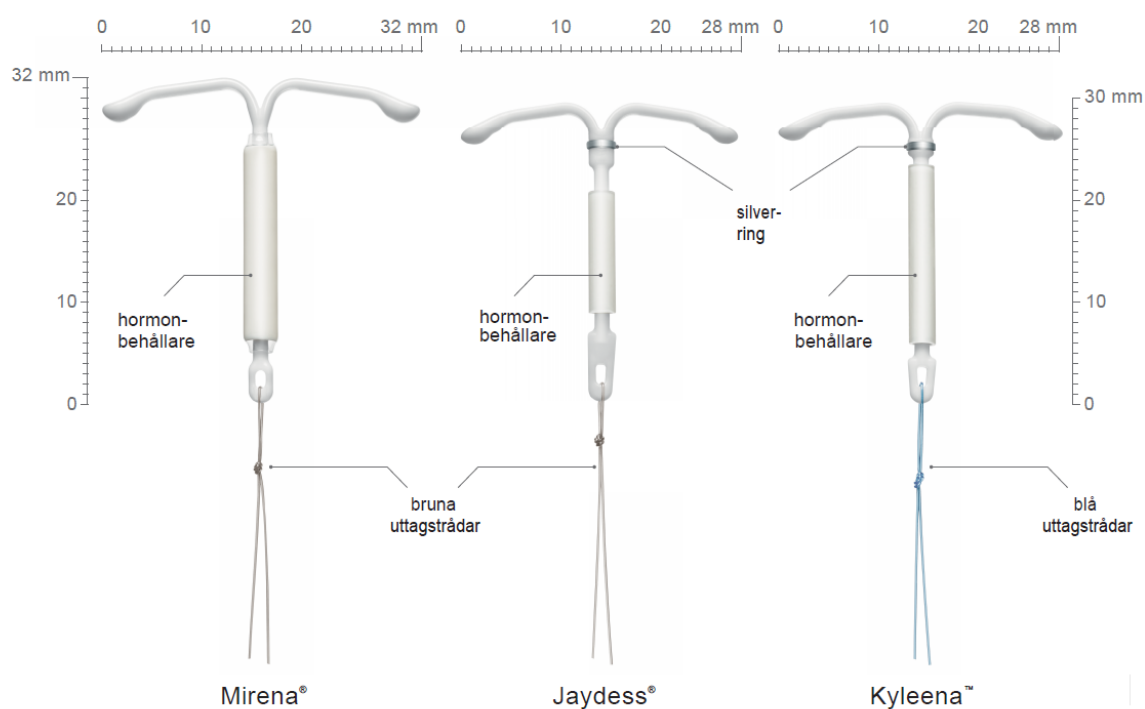


Bild 1: Fysiskt utseende på Mirena, Jaydess, och Kyleena.

- 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 bariumsulfat, 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.

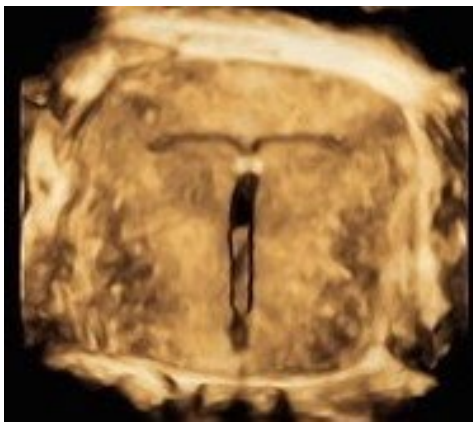


Bild 2: Kyleena – koronaltplanet (3D-bild)

Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Bild 3: Kyleena – sagittalplanet (2D-bild)

Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena har inte någon silverring.

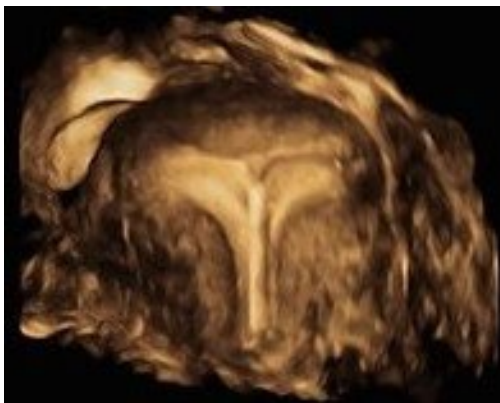


Bild 4: Mirena – koronaltplanet (3D-bild)

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 8 år vid indikationen antikonception och i upp till 5 år vid indikationen idiopatisk menorrhagi/hypermenorrhé och dysmenorrhé, men om symtomen inte återkommit efter 5 års användning, kan fortsatt användning övervägas. Mirena kan också användas 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)	8*	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 Läkemiddelsverkets 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.