

Vodič za liječnike o riziku od izvanmaterične trudnoće kod primjene Levosert intrauterinog sustava koji sadrži levonorgestrel (LNG-IUS) te o riziku primjene lijeka izvan odobrene indikacije

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Levosert 20 mikrograma/24 sata intrauterini sustav za isporuku u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Ciljevi ovog vodiča su pružiti dodatne informacije o:

1. Izvanmateričnoj (ektopičnoj) trudnoći koja predstavlja uočeni rizik povezan s primjenom intrauterinog sustava koji sadrži levonorgestrel (LNG-IUS)

- U slučaju da žena zatrudni pri primjeni Levosert intrauterinog sustava povećava se rizik od izvanmaterične trudnoće
- Rana dijagnostika od iznimne je važnosti i njome se može spriječiti potreba za invazivnim liječenjem te štetan ishod.
- Liječnik je dužan sve pacijentice informirati o:
 - rizičnim faktorima
 - simptomima izvanmaternične trudnoće
 - činjenici da izvanmaternična trudnoća može narušiti plodnost žena
 - prednostima i rizicima različitih oblika kontracepcije.

2. Odobrenim indikacijama te specifičnim svojstvima Levosert sustava u cilju sprečavanja primjene lijeka izvan odobrene indikacije

- Različiti IUS-i drugih nositelja odobrenja mogu imati različite indikacije te mogu imati različito odobreno razdoblje djelovanja stoga je važno uvijek pročitati zadnji važeći sažetak opisa svojstava lijeka
- U odobrenim indikacijama, Levosert djeluje tijekom šest godina te ga treba ukloniti nakon 6 godina uporabe

Ovaj edukacijski materijal o primjeni lijeka Levosert koji sadrži sustav za intrauterinu isporuku (IUS), nositelja odobrenja Gedeon Richter Plc, dio je regulatornih zahtjeva za smanjenje rizika od primjene izvan odobrene indikacije radi postojanja više različitih tipova IUS-a i rizika od izvanmaterične trudnoće te kako bi se pružile informacije o sigurnim načinima i metodama uporabe. Ovaj edukacijski materijal je obavezan te osigurava zdravstvenim radnicima koji ga propisuju i bolesnicima koji ga koriste da budu svjesni sigurnosnih zahtjeva te postupaju u skladu s njima.

1. Svojstva Levosert IUS-a

Kako biste razlikovali Levosert 20 mikrograma/24 sata intrauterini sustav za isporuku od sustava za intrauterinu isporuku (IUS) koji sadrže levonorgestrel drugih nositelja odobrenja, molimo pročitajte trenutno važeći sažetak opisa svojstava lijeka.

Prepoznatljiva svojstva Levosert IUS-a

Odobrene indikacije te razdoblje uporabe Levosert IUS-a

- Levosert je indiciran za kontracepciju s odobrenim razdobljem djelovanja od 6 godina
- Levosert je indiciran za liječenje prekomjernog menstrualnog krvarenja s odobrenim razdobljem djelovanja od 6 godina.

Napominjemo da različiti IUS-i drugih nositelja odobrenja mogu imati različite indikacije te mogu imati različito odobreno razdoblje djelovanja.

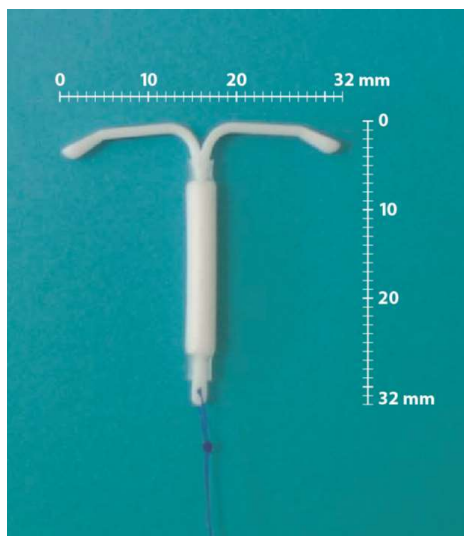
Farmaceutski oblik i brzina otpuštanja

Levosert je intrauterini sustav za isporuku koji se sastoji od fleksibilnog plastičnog nosača u obliku slova T koji se umeće u materničnu šupljinu te kontinuirano oslobađa levonorgestrel (LNG). Ukupni sadržaj LNG-a, maksimalno trajanje uporabe, izgled te prosječne brzine oslobađanja LNG-a *in vivo* sažeti su u tablici 1.

Tablica 1. Glavna svojstva Levosert IUS-a

	LEVOSERT
Ukupni sadržaj LNG-a u mg	52
Max. trajanje primjene u godinama	6
Veličina T- tijela u mm	32 x 32
Promjer cijevi za umetanje u mm	4.8
Srebrni prsten za lakše otkrivanje na ultrazvuku	ne
Boja niti za uklanjanje	plava
Početna brzina oslobađanja u mcg/24h	20.1
Stopa oslobađanja nakon 1 godine u mcg/24 h	17.5

Izgled IUS-a



Slika 1: s mjerama i bojama

Izgled na rendgenskoj i ultrazvučnoj snimci

T-nosač Levosert IUS-a sadrži barijev sulfat, koji ga čini vidljivim na rendgenskim snimkama. Vidljivost na ultrazvuku prikazana je na slici 2.



Slika 2. Levosert-sagitalna ravnina (2D snimka)

Upute za uporabu i priprema za umetanje

Levosert je indiciran za kontracepciju i liječenje prekomjernog menstrualnog krvarenja. U žena reproduktivne dobi, Levosert se umeće u materničnu šupljinu unutar sedam dana od početka mjesečnice. Može se zamijeniti novim sustavom u bilo kojem trenutku tijekom ciklusa. U slučaju umetanja nakon porođaja, kako bi se smanjio rizik od perforacije, umetanje treba odgoditi dok maternica u potpunosti ne involuira. Nemojte ga umetati manje od šest tjedana nakon porođaja. Ako je kod žene prisutno značajno poslijeporođajno krvarenje i/ili bol, onda prije umetanja treba isključiti

infekciju ili druge uzroke. Levosert se također može umetnuti odmah nakon pobačaja u prvom tromjesečju.

Strogo se preporučuje da Levosert umeću samo liječnici/zdravstveni radnici koji imaju iskustva s umetanjem intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela i/ili koji imaju dostatnu izobrazbu za umetanje takvog sustava.

Prije umetanja treba odrediti veličinu i položaj maternice, te isključiti kontraindikacije i trudnoću. Levosert dolazi u sterilnom pakiranju. Proizvod se ne smije koristiti ako je unutarnje pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Molimo pažljivo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka odnosno Uputu o lijeku za detaljne upute za umetanje. Obavezno popunite Karticu za pacijenticu nakon umetanja Levoserta te ju dajte pacijentici kao podsjetnik.

2. Informacije o izvanmaterničnoj trudnoći

Stopa incidencije izvanmaterničnih trudnoća

Prijavljena stopa incidencije izvanmaterničnih trudnoća varira u ovisnosti o vremenu i populaciji žena. Incidenciju izvanmaterične trudnoće teško je procijeniti iz dostupnih podataka (bolničko liječenje, podaci o osiguranju) jer se broj izvanmateričnih trudnoća liječenih u bolnici smanjio, a višestruko su se povećali posjeti liječnicima za pojedinačnu izvanmaterničnu trudnoću¹. Nadalje, budući da se incidencija izražava kao broj izvanmaterničnih trudnoća na 1000 trudnoća, nazivnik je teško točno odrediti jer se rani neuspjesi trudnoće koji ne rezultiraju porođajem ili hospitalizacijom često nisu ubrojani.

Ispitivanja o stopi incidencije izvanmaterične trudnoće pokazuju sljedeće:

- Ispitivanje velikog zdravstvenog sustava od 1997. do 2000. godine pokazalo je stopu od 20,7 na 1000 trudnoća.²
- U ispitivanju više od 200 komercijalnih zdravstvenih osiguranja u Sjedinjenim Državama od 2002. do 2007., zabilježena je niža stopa od 6,4 na 1000 trudnoća.³ Incidencija se povećavala s godinama: 15 do 19 godina (2,8 na 1000), 20 do 24 (4,4), 25 do 29 (7,4), 35 do 39 (9,9) i 40 do 44 (9,8).
- Ispitivanje na korisnicima Medicaida u 14 država od 2004. do 2008. godine ustanovilo je stopu od 14,7 na 1000 trudnoća, a podaci iz tri države u ovom ispitivanju pokazali su pad incidencije od 2000. do 2008. ⁴ Žena crne rase su imale 1,5 puta veći rizik od žena bijele rase.
- Stopa incidencije izvanmaternične trudnoće među ženama koje su došle na hitni odjel s krvarenjem i/ili bolovima u prvom tromjesečju kreće se od 6 do 16 posto.⁵

¹ Zane SB. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6(4):227.

² Van Den Eeden SK. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1052.

³ Hoover KW. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495.

⁴ Stulberg DB. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1671. Epub 2014 Oct 14.

⁵ Murray H. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* 2005;173(8):905.

Izvanmaternična trudnoća u žena koje koriste Levosert IUS

Apsolutni rizik od izvanmaterične trudnoće među korisnicama intrauterine kontracepcije (IUC) je smanjen, jer su takvi sustavi učinkovit način kontracepcije. Apsolutni rizik od izvanmaternične trudnoće niži je nego kod žena koje ne koriste nikakvu kontracepciju. Iako se apsolutni rizik od izvanmaternične trudnoće ne povećava primjenom IUC-a, međutim, ukoliko žena zatrudni dok je Levosert u maternici, povećana je relativna vjerojatnost izvanmaternične trudnoće. Mogućnost izvanmaternične trudnoće treba razmotriti u slučaju boli u donjem dijelu abdomena, osobito ako se uz to bilježi i izostanak menstruacije ili ako žena s amenorejom počne krvariti.

U provedenom kliničkom ispitivanju ukupna incidencija izvanmaterične trudnoće kod uporabe Levosert sustava iznosila je približno 0,12 na 100 žena-godina. Žene koje razmatraju uporabu Levosert sustava treba upozoriti na znakove, simptome i rizike izvanmaterične trudnoće. U žena koje zatrudne dok koriste Levosert sustav mora se razmotriti i ocijeniti mogućnost izvanmaterične trudnoće.

Rizik od izvanmaterične trudnoće u žena koje u anamnezi imaju izvanmateričnu trudnoću i koriste Levosert sustav nije poznat.

Simptomi i znakovi izvanmaternične trudnoće

Mogućnost izvanmaternične trudnoće treba razmotriti u slučaju bolova u donjem dijelu trbuha, posebno povezanih s propuštenim menstruacijama ili ako žena s amenorejom počne krvariti. Važno je da se znakovi i simptomi izvanmaternične trudnoće prepoznaju što je ranije moguće kako bi se što ranije moglo pristupiti liječenju. Stoga je ključno savjetovati žene o znakovima i simptomima izvanmaterične trudnoće koji uključuju^{6,7,8} :

- Jednostranu bol u trbuhu, koja može biti jaka ili perzistirajuća. Bol se može pojaviti iznenada i naglo ili se polako povećavati tijekom nekoliko dana.
- Vaginalno krvarenje. Ono se može razlikovati od menstrualnog krvarenja (npr. krv može biti tamnija).
- Perzistirajuće krvarenje nakon razdoblja amenoreje, posebno ako je povezano s boli.
- "Normalni" simptomi trudnoće, ali s krvarenjem i omaglicom.
- Bol u vrhovima ramena (zbog curenja krvi u trbušnu šupljinu i iritacije dijafragme).
- Jaka bol ili kolaps zbog jakog unutarnjeg krvarenja povezanog s rupturom.
- Opći simptomi: proljev, osjećaj slabosti ili bol pri defekaciji; ovi simptomi uzrokuju zabrinutost samo ako se pojave uz bilo koji od gore navedenih specifičnih simptoma.
- Pozitivan test na trudnoću.

Izvanmaterničnu trudnoću teško je dijagnosticirati u ranom stadiju pa može biti potrebno provesti niz ispitivanja. Izvanmaterična trudnoća može se potvrditi transvaginalnim ultrazvučnim pregledom i testom krvi na β -hCG.⁹

⁶Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.

⁷Patient.co.uk. Ectopic Pregnancy. 2012. Available at <http://www.patient.co.uk/health/Ectopic-Pregnancy.htm> (accessed 23 November 12 A.D.).

⁸NHS Choices. Symptoms of ectopic pregnancy. 2012. Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Ectopic-pregnancy/Pages/Symptoms.aspx> (Last reviewed 27 November 2018).

⁹Kazandi M & Turan V. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38:67– 70.

Utjecaj izvanmaternične trudnoće na plodnost

Izvanmaternična trudnoća može rezultirati oštećenjem ili gubitkom reproduktivnog organa (npr. jajovoda), što može negativno utjecati na buduću plodnost žene.

Izvanmaternična trudnoća i savjetovanje o kontracepciji

Žene treba savjetovati o prednostima i rizicima svih raspoloživih opcija kontracepcije, uključujući Levosert, kako bi im se omogućio informirani izbor. To uključuje savjetovanje o individualnom riziku od izvanmaterične trudnoće tijekom njegove primjene. Žene koje odaberu Levosert, trebaju biti educirane kako prepoznati znakove i simptome trudnoće, posebno izvanmaternične, i važnost hitnog traženja liječničke pomoći ako se pojave neki od tih znakova ili simptoma. Također bi im trebalo savjetovati da se, u slučaju da zatrudne tijekom primjene Levoserta, iako je to malo vjerojatno, odmah obrate liječniku kako bi se isključila ili potvrdila izvanmaternična trudnoća. Budući da uputa o lijeku sadrži dovoljno podataka o riziku od izvanmaternične trudnoće, liječnicima se savjetuje da ju predaju pacijenticama prije umetanja Levoserta.

Liječnik treba procijeniti rizik od izvanmaternične trudnoće za svaku ženu individualno koja razmatra Levosert kao metodu kontracepcije. Faktori rizika za izvanmaterničnu trudnoću uključuju:

- Prethodne izvanmaternične trudnoće¹⁰
- Dob (rizik se povećava s porastom dobi)¹⁰
- Pušenje (rizik se povećava s povećanjem konzumacije)¹⁰
- Prethodni spontani pobačaj ili inducirani pobačaj (iako je jedno ispitivanje pokazalo da nema povezanosti, vidjeti fusnotu † uz tablicu 2)¹⁰
- Prethodne spolne bolesti¹⁰
- Prethodna operacija jajovoda¹⁰
- Neplodnost u povijesti bolesti¹⁰
- Više seksualnih partnera¹⁰
- Endometrioza⁶

Ispitivanje slučajeva s kontrolom skupinom (engl. *case-control study*) u svrhu procjene faktora rizika povezanih s izvanmaterničnom trudnoćom provedeno je na temelju podataka iz registra izvanmaterničnih trudnoća u Auvergneu (Francuska) te već povezanih ispitivanja slučajeva i kontrola.¹⁰ Ukupno je u analizu bilo uključeno 803 slučaja izvanmaterične trudnoće i 1683 porođaja; ovo je osiguralo dovoljnu jačinu za sveobuhvatno ispitivanje svih faktora rizika za izvanmaterničnu trudnoću. Glavni statistički značajni faktori rizika za izvanmaterničnu trudnoću dobiveni logističkom regresijskom analizom prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Statistički značajni faktori rizika za izvanmaterničnu trudnoću prema finalnoj logističkoj regresijskoj analizi (model slučajnih učinaka), registar Auvergne, Francuska, 1993.-2000.

Varijable	Prilagođeni OR*	95 % CI**	P vrijednost
Dob žena (godine)			

¹⁰ 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.

Varijable	Prilagođeni OR*	95 % CI**	P vrijednost
< 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	
Pušenje			
Nepušači	1		< 0,001
Bivši pušači	1,5	1,1; 2,2	
1-9 cigareta dnevno	1,7	1,2; 2,4	
10-19 cigareta dnevno	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 cigareta dnevno	3,9	2,6; 5,9	
Prethodni spontani pobačaji†			
Nema	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
Prethodni inducirani pobačaji			
Nema	1		0,05
Kirurški samo	1,1	0,8; 1,6	
Medicinski (ili medicinski i kirurški)	2,8	1,1; 7,2	
Prethodne spolne bolesti			
Nema	1		<0.001
Da, bez upale jajovoda	1,0	0,8; 1,3	
Da, s vjerojatnim PID***‡	2,1	0,8; 5,4	
Da, s potvrđenom PID§	3,4	2,4; 5,0	
Prethodna operacija jajovoda			
Ne	1		< 0.001
Da	4,0	2,6; 6,1	
Prethodna primjena oralnih kontraceptiva			
Ne	1		0,03
Da	0,7	0,5; 1,0	
Neplodnost u povijesti bolesti			

Varijable	Prilagođeni OR*	95 % CI**	P vrijednost
Ne	1		< 0.001
< 1 godina	2,1	1,2; 3,6	
1-2 godine	2,6	1,6; 4,2	
> 2 godine	2,7	1,8; 4,2	

Napomena: Prikazani su samo faktori rizika koji su povezani sa značajnim trendom (p vrijednost) izvanmaterične trudnoće dobiveni logističkom regresijom. Napomena: Prethodne izvanmaterične trudnoće i više seksualnih partnera NISU bili uključeni u finalnu logističku regresijsku analizu. Međutim, u univarijantnoj analizi: za žene s 1 prethodnom izvanmateričnom trudnoćom vrijednost OR = 12,5; za žene s ≥ 2 prethodne izvanmaterične trudnoće vrijednosti OR = 76,6, (za p < 0,001 za trend); za broj seksualnih partnera u životu > 5, vrijednost OR = 1,6, za broj seksualnih partnera u životu 2-5, vrijednost OR = 1,0 (p = 0,003 za trend)

† U jednom drugom ispitivanju slučajeva s kontrolnom skupinom nije dokazana značajna povezanost izvanmaterične trudnoće s prethodnim spontanom pobačajem.¹¹

‡ Vjerojatna upalna bolest zdjelice, povezana s vrućicom, bolovima u truhu i vaginalnim iscjetkom

§ Upalne bolesti zdjelice potvrđene laparoskopijom i/ili pozitivnim serološkim testovima na Chlamydia Trachomatis

*CI- interval pouzdanosti (eng. confidence interval)

**OR - omjer izgleda (eng. odds ratio)

***PID - upalna bolest zdjelice (eng. pelvic inflammatory disease)

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

¹¹ 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.

Za ostale informacije ili ukoliko su Vam potrebne dodatne kopije papirnatih materijala možete se obratiti na:

Gedeon Richter Croatia d.o.o.

Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel: + 385 (1) 5625 728

E-mail:

drugsafety.hr@gedeonrichter.eu

medinfo.hr@gedeonrichter.eu

