



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Levonorgestrel-freisetzende Intrauterin-Systeme (LNG-IUS) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

## Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen zu Jaydess, Kyleena und Mirena (Levonorgestrel)

- ▼ Jaydess (Levonorgestrel) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

### Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation von Jaydess, Kyleena und Mirena und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers:

[www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

Jaydess: <http://gi.kohlpharma.com/Public/PIL?rn=K602560&lang=de>



Kyleena: <http://gi.kohlpharma.com/Public/PIL?rn=K576837&lang=de>



Mirena: <http://gi.kohlpharma.com/Public/PIL?rn=K605483&lang=de>



## Inhaltsverzeichnis

1. Ektopische Schwangerschaft bei Frauen mit LNG-IUS .....	2
a. Häufigkeit .....	2
b. Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft .....	3
c. Risikofaktoren für eine ektopische Schwangerschaft .....	4
d. Auswirkungen einer ektopischen Schwangerschaft auf die zukünftige Fertilität .....	7
e. Ektopische Schwangerschaft und Verhütungsberatung .....	7
2. Differenzierung von Mirena, Jaydess und Kyleena .....	7
Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen .....	10

Vor dem Einsetzen eines LNG-IUS sollte der Patientin die Packungsbeilage mit den Patienteninformationen ausgehändigt werden.

### 1. Ektopische Schwangerschaft bei Frauen mit LNG-IUS

#### a. Häufigkeit

Die absolute Rate von ektopischen Schwangerschaften ist bei Frauen, die LNG-IUS anwenden, niedrig, da LNG-IUS eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit aufweisen. Sollte eine Frau jedoch trotz der Anwendung eines LNG-IUS schwanger werden, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich hierbei um eine ektopische Schwangerschaft handelt, ca. 50 %.

Zu den 3 LNG-IUS lassen sich folgende Aussagen treffen:

#### Mirena:

In klinischen Studien mit Mirena in der Indikation Kontrazeption, betrug der Pearl-Index nach einem Jahr ungefähr 0,2 [95 % KI (0,08; 0,45)] und die kumulative Schwangerschaftsrate nach fünf Jahren ungefähr 0,7 % [95 % KI (0,37; 1,33)]. In den Jahren 6 bis 8 der Anwendung von Mirena betrug der Pearl-Index 0,28 [95 % KI (0,03; 1,00)].

Der absolute Anteil von ektopischen Schwangerschaften unter Mirena betrug dabei ungefähr 0,1 % pro Jahr.

#### Jaydess:

In klinischen Studien mit Jaydess betrug der 1-Jahres-Pearl-Index 0,41 [95 % KI (0,13–0,96)]. Der 3-Jahres-Pearl-Index betrug 0,33 [95 % KI (0,16–0,60)]. Die Schwangerschaftsrate betrug dabei nach einem Jahr ungefähr 0,4 % und die kumulative Schwangerschaftsrate betrug nach drei Jahren ungefähr 0,9 %.

Die Gesamtinzidenz von ektopischen Schwangerschaften in klinischen Studien betrug dabei ungefähr 0,11 pro 100 Frauenjahre.

### Kyleena:

In klinischen Studien mit Kyleena betrug der 1-Jahres-Pearl-Index 0,16 [95 % KI (0,02–0,58)]. Der 5-Jahres-Pearl-Index betrug 0,29 [95 % KI (0,16–0,50)]. Die Schwangerschaftsrate betrug dabei nach einem Jahr ungefähr 0,2 % und die kumulative Schwangerschaftsrate betrug nach fünf Jahren ungefähr 1,4 %.

Die Gesamtinzidenz einer ektopischen Schwangerschaft betrug dabei ungefähr 0,20 pro 100 Frauenjahre.

Hintergrundinzidenz ektopischer Schwangerschaften:

Studien zur Ermittlung der Hintergrundinzidenz ektopischer Schwangerschaften, bei denen Daten aus zwei großen Managed-Care-Datenbanken in den USA genutzt wurden, ergaben, dass geschätzt 1,7–2,5 %<sup>(i)</sup> aller Schwangerschaften ektopisch sind bzw. dass bei Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren in der Gesamtbevölkerung (sowohl Anwenderinnen von Verhütungsmitteln als auch Nicht-Anwenderinnen) in 100 Frauenjahren 0,11–0,23 ektopische Schwangerschaften auftreten.<sup>(ii;iii)</sup>

### **b. Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft**

Es ist wichtig, dass die Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft so früh wie möglich erkannt werden, damit unverzüglich eine Behandlung eingeleitet werden kann. Es ist daher entscheidend, Frauen über die Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft aufzuklären. Insbesondere zählen dazu:<sup>(iv;v)</sup>

- Einseitige Unterleibsschmerzen, die stark oder anhaltend sein können. Die Schmerzen können plötzlich und abrupt auftreten oder über mehrere Tage allmählich zunehmen.
- Vaginale Blutung. Diese kann sich von einer Menstruationsblutung unterscheiden (z. B. kann das Blut dunkler sein).
- Anhaltende Blutung nach einem amenorrhöischen Zeitraum, insbesondere wenn die Blutung mit Schmerzen verbunden ist.
- „normale“ Symptome einer Schwangerschaft, jedoch mit Blutung und Schwindelgefühl
- Schmerzen in der Schulter Spitze (weil Blut in den Bauchraum austritt und eine Reizung des Zwerchfells verursacht).
- Starke Schmerzen oder Kollaps infolge einer schweren inneren Blutung in Verbindung mit einer Ruptur der anatomischen Struktur, die von der ektopischen Schwangerschaft betroffen ist.
- Allgemeine Symptome, wie Diarrhoe, Schwächegefühl oder Schmerzen beim Stuhlgang – Diese Symptome geben aber nur dann Anlass zur Sorge, wenn sie zusätzlich zu den oben genannten spezifischeren Symptomen auftreten.
- Ein positiver Schwangerschaftstest

Wenn eine Frau während der Anwendung eines LNG-IUS einen positiven Schwangerschaftstest hat, muss die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Erwägung gezogen und weitere Tests durchgeführt werden, um eine ektopische Schwangerschaft entweder auszuschließen oder zu bestätigen.<sup>(i)</sup>

Die frühzeitige Diagnose einer ektopischen Schwangerschaft kann sich als schwierig erweisen und möglicherweise eine Reihe von Untersuchungen erfordern. Eine ektopische Schwangerschaft kann durch eine transvaginale Ultraschalluntersuchung und einen Bluttest auf  $\beta$ -hCG bestätigt oder auch ausgeschlossen werden.<sup>(vi)</sup>

### c. Risikofaktoren für eine ektopische Schwangerschaft

Zu den Risikofaktoren für eine ektopische Schwangerschaft zählen:<sup>(vi,vii)</sup>

- Frühere ektopische Schwangerschaft
- Alter (das Risiko steigt mit zunehmendem Alter)
- Rauchen (das Risiko steigt mit der Anzahl gerauchter Zigaretten an)
- Früherer Spontanabort oder induzierter Abort (obwohl in einer anderen Studie kein Zusammenhang festgestellt wurde (siehe Fußnote † zu Tabelle 1)
- Frühere sexuell übertragbare Krankheit mit entzündlicher Beckenerkrankung
- Vorherige Tubenoperation
- Infertilität in der Anamnese
- Mehrere Sexualpartner
- Endometriose

Zur Beurteilung von Risikofaktoren in Verbindung mit ektopischen Schwangerschaften wurde eine Studie auf Grundlage von Daten des Registers ektopischer Schwangerschaften der Auvergne (Frankreich) und assoziierter Fall-Kontroll-Studien durchgeführt.<sup>(vii)</sup> Insgesamt wurden 803 Fälle einer ektopischen Schwangerschaft und 1.683 Geburten in die Analyse einbezogen; dies ergab eine ausreichende Teststärke, um alle Risikofaktoren für ektopische Schwangerschaften umfassend zu untersuchen. Die statistisch signifikanten Hauptrisikofaktoren für ektopische Schwangerschaften anhand der logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Statistisch signifikante Risikofaktoren für ektopische Schwangerschaften gemäß der finalen logistischen Regressionsanalyse (Modell mit zufälligen Effekten), Auvergne-Register, Frankreich, 1993–2000 <sup>(viii)</sup>

Variable	Adjustierte OR	95 % KI	p-Wert
<b>Alter der Frau (Jahre)</b>			
< 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	

Variable	Adjustierte OR	95 % KI	p-Wert
Rauchen			
Nichtraucherin	1		< 0,001
Ex-Raucherin	1,5	1,1; 2,2	
1–9 Zigaretten/Tag	1,7	1,2; 2,4	
10–19 Zigaretten/Tag	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 Zigaretten/Tag	3,9	2,6; 5,9	
<b>Frühere Spontanaborte<sup>+</sup></b>			
Keiner	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
<b>Frühere induzierte Aborte</b>			
Keiner	1		0,05
Nur chirurgische Aborte	1,1	0,8; 1,6	
Medizinische Aborte (medikamentös oder chirurgisch)	2,8	1,1; 7,2	
<b>Frühere sexuell übertragene Krankheit</b>			
Keine	1		< 0,001

Variable	Adjustierte OR	95 % KI	p-Wert
Ja, ohne Eileiterentzündung	1,0	0,8; 1,3	
Ja, mit wahrscheinlicher entzündlicher Beckenerkrankung <sup>‡</sup>	2,1	0,8; 5,4	
Ja, mit bestätigter entzündlicher Beckenerkrankung <sup>§</sup>	3,4	2,4; 5,0	
<b>Frühere Eileiteroperation</b>			
Nein	1		< 0,001
Ja	4,0	2,6; 6,1	
<b>Frühere Anwendung oraler Kontrazeptiva</b>			
Nein	1		0,03
Ja	0,7	0,5; 1,0	
<b>Infertilität in der Anamnese</b>			
Nein	1		< 0,001
< 1 Jahr	2,1	1,2; 3,6	
1–2 Jahre	2,6	1,6; 4,2	
> 2 Jahre	2,7	1,8; 4,2	

Hinweis: Es werden nur Risikofaktoren gezeigt, die bei der logistischen Regression mit einem signifikanten Trend (p-Wert) für eine ektopische Schwangerschaft assoziiert waren.

Hinweis: Eine frühere ektopische Schwangerschaft und mehrere Sexualpartner wurden in der endgültigen logistischen Regressionsanalyse NICHT eingeschlossen. In einer univariaten Analyse betrug die nicht-adjustierte OR für Frauen mit 1 früheren ektopischen Schwangerschaft jedoch 12,5; für Frauen mit  $\geq 2$  früheren ektopischen Schwangerschaften 76,6 (mit  $p < 0,001$  für den Trend); bei einer Gesamtanzahl an Sexualpartnern  $> 5$  beträgt die OR 1,6 und bei einer Gesamtanzahl an Sexualpartnern von 2–5 beträgt die OR 1,0 ( $p = 0,003$  für den Trend).

† In einer anderen Fall-Kontroll-Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem früheren Spontanabort und einer ektopischen Schwangerschaft festgestellt <sup>(viii)</sup>

‡ Wahrscheinliche entzündliche Beckenerkrankung, verbunden mit Fieber, Bauchschmerzen und Vaginalausfluss

§ Durch Laparoskopie und/oder positive serologische Tests auf Chlamydia trachomatis bestätigte entzündliche Beckenerkrankung

KI – Konfidenzintervall

OR – Odds Ratio

#### **d. Auswirkungen einer ektopischen Schwangerschaft auf die zukünftige Fertilität**

Eine ektopische Schwangerschaft kann zu einer Schädigung oder dem Verlust eines Fortpflanzungsorgans (z. B. eines Eileiters) führen, was sich wiederum nachteilig auf die zukünftige Fertilität der Frau auswirken kann.

#### **e. Ektopische Schwangerschaft und Verhütungsberatung**

Frauen sollten über den Nutzen und die Risiken aller zur Verfügung stehenden Verhütungsmethoden einschließlich LNG-IUS aufgeklärt werden, damit sie eine fundierte Entscheidung treffen können. Dies beinhaltet u.a. auch eine Beratung hinsichtlich der individuellen Risiken für eine ektopische Schwangerschaft unter LNG-IUS.

Frauen, die sich danach für ein LNG-IUS entscheiden, sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer Schwangerschaft und insbesondere einer ektopischen Schwangerschaft erkennen können und dass sie sich bei Auftreten irgendeines dieser Anzeichen oder Symptome unverzüglich an einen Arzt/eine Ärztin wenden sollten. Die Frauen sollten außerdem darüber aufgeklärt werden, dass sie sich in dem seltenen Fall, während der Anwendung von LNG-IUS schwanger zu werden, unverzüglich an einen Arzt/eine Ärztin wenden müssen, um eine ektopische Schwangerschaft entweder auszuschließen oder zu bestätigen.

Der Arzt/die Ärztin sollte das individuelle Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei jeder einzelnen Frau bewerten, die den Einsatz von LNG-IUS als Verhütungsmethode in Erwägung zieht sowie über die möglichen Symptome einer ektopischen Schwangerschaft ausführlich informieren.

## **2. Differenzierung von Mirena, Jaydess und Kyleena**

Bei den 3 LNG-IUS handelt es sich um T-förmige, flexible Kunststoffkörper, die in das Cavum uteri eingelegt werden und dort kontinuierlich Levonorgestrel (LNG) freisetzen. Die Insertionstechnik ist bei allen 3 LNG-IUS identisch. Der T-Körper aller drei IUS enthält Bariumsulfat, dies macht ihn bei Röntgenuntersuchung sichtbar.

Die Merkmale zur Differenzierung der drei LNG-IUDs werden in der Tabelle 2 erläutert.

Tabelle 2: Indikation, Nutzungsdauer, LNG-Gehalt, in-vivo-LNG-Freisetzungsraten ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) der 3 LNG-IUS sowie weitere Merkmale zur Differenzierung von Mirena, Jaydess und Kyleena

LNG-IUS	Mirena	Jaydess	Kyleena
<b>Indikation</b>	Kontrazeption, Hypermenorrhoe	Kontrazeption	Kontrazeption
<b>Maximale Nutzungsdauer</b>	Kontrazeption: bis zu 8 Jahren; Hypermenorrhoe: bis zu 5 Jahren*	bis zu 3 Jahren	bis zu 5 Jahren
<b>Gesamt-LNG-Gehalt [mg]</b>	52	13,5	19,5
<b>Freisetzungsrates nach 24 Tagen [<math>\mu\text{g}/24\text{ h}</math>]</b>	21	14	17,5
<b>Freisetzungsrates nach 2 Monaten [<math>\mu\text{g}/24\text{ h}</math>]</b>	21	10	15,3
<b>Freisetzungsrates nach 1 Jahr [<math>\mu\text{g}/24\text{ h}</math>]</b>	19	6	9,8
<b>Freisetzungsrates am Ende der indizierten Anwendungsperiode [<math>\mu\text{g}/24\text{ h}</math>]**</b>	7	5	7,4
<b>Optisches Erscheinungsbild</b>	<p>Abbildung 1: Das optische Erscheinungsbild von Mirena, Jaydess und Kyleena (von links nach rechts).</p>		
<b>Abmessungen des T-Rahmens [mm]</b>	32 x 32	28 x 30	28 x 30
<b>Durchmesser des Insertionsröhrchens [mm]</b>	4,40	3,80	3,80
<b>Silberring für bessere Sichtbarkeit im Ultraschall</b>	nein	ja	ja
<b>Farbe Rückholfäden</b>	braun	braun	blau

\* Mirena sollte bei Wiederauftreten der Symptome einer idiopathischen Hypermenorrhoe entfernt oder ausgetauscht werden. Wenn die Symptome nach 5 Jahren Liegezeit nicht wiedergekehrt sind,

kann eine längere Anwendung in Betracht gezogen werden. Nach spätestens 8 Jahren sollte das System jedoch entfernt oder ausgetauscht werden.

\*\* Für Jaydess 3 Jahre, für Kyleena 5 Jahre und Mirena 8 Jahre (in der Indikation Kontrazeption)

## Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

- Der T-Körper aller 3 LNG-IUS enthält das Röntgen-Kontrastmittel *Bariumsulfat* und ist daher im Röntgenbild sichtbar.
- Jaydess und Kyleena können von Mirena durch den Silberring unterschieden werden, da dieser im Ultraschall und auch im Röntgen sichtbar ist.
- Eine Unterscheidung zwischen Jaydess und Kyleena ist in situ durch Ultraschall nicht so einfach möglich. Beide können in situ am leichtesten durch die unterschiedlichen Farben der Rückholfäden unterschieden werden, die in der Regel am Muttermund sichtbar sind (siehe oben).

Bitte beachten Sie, dass diese beiden Abbildungen Kyleena zeigen:



Abbildung 2: Kyleena - frontale Ebene (3D Bild)  
Quelle: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Abbildung 3: Kyleena – sagittale Ebene (2D Bild,  
Quelle: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Mirena hat keinen Silberring:



Abbildung 2: Mirena – frontale Ebene (3D Bild),  
Quelle: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Abbildung 3: Mirena – sagittale Ebene (2D Bild)  
Quelle: Dr. S. Massimo Lombardo, München,

Bitte informieren Sie sich zur Unterscheidung von Mirena, Jaydess und Kyleena von anderen intrauterinen Verhütungsmethoden anderer Anbieter auf der Website dieser Anbieter und/oder auf der Website des BfArM (<http://www.bfarm.de/schulungsmaterial>). Für die Nachbestellung von Schulungsmaterial wenden Sie sich bitte an [info@kohlpharma.com](mailto:info@kohlpharma.com).

- 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.