

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jaydess 13,5 mg intrauterinní inzert

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Intrauterinní inzert obsahuje levonorgestrelum 13,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Detailní informace o rychlosti uvolňování viz bod 5.2.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intrauterinní inzert (IUS).

Přípravek se skládá z bělavého až nažloutlého jádra, které obsahuje léčivou látku, jádro je kryté poloprůhlednou membránou a je umístěno na vertikální část tělíska ve tvaru T. Vertikální část tělíska navíc obsahuje stříbrný kroužek, lokalizovaný v blízkosti horizontálních ramének. Bílé tělísko ve tvaru T má na jednom konci vertikální části smyčku a na druhém konci dvě horizontální raménka. Ke smyčce jsou připojena hnědě zbarvená vlákna pro vyjmutí. Vertikální část intrauterinního systému je umístěna v zaváděcí trubičce na konci zavaděče. Systém a zavaděč neobsahují viditelné nečistoty.

Rozměry přípravku Jaydess: 28 x 30 x 1,55 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontracepce po dobu až 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Jaydess je zaváděn do děložní dutiny a je účinný až po dobu tří let.

Zavedení a vyjmutí/výměna

Doporučuje se, aby přípravek Jaydess aplikoval lékař, který má již zkušenosti se zaváděním IUS a/nebo lékař v zavádění přípravku Jaydess dostatečně proškolený.

Přípravek Jaydess se zavádí do děložní dutiny během sedmi dnů od počátku menstruace. Jaydess může být vyměněn za nový systém kdykoli během cyklu. Jaydess také může být zaveden kdykoli po potratu v prvním trimestru.

Po porodu je nutno odložit zavedení až po kompletní involuci dělohy, vždy však až po ukončení šestinedělí. Jestliže dochází k involuci dělohy pomaleji, je nutno zvážit odložení zavedení až na 12. týden po porodu.

V případě obtížného zavádění a/nebo neobvyklé bolesti či krvácení během nebo následně po zavedení je třeba zvážit možnost perforace a učinit vhodné kroky, jakými jsou například klinické vyšetření a ultrazvuk. K vyloučení částečné perforace, která může nastat, i když jsou vlákna stále viditelná, nemusí být samotné klinické vyšetření dostatečné.

Jaydess může být od ostatních intrauterinních systémů odlišen, protože obsahuje stříbrný kroužek, který je viditelný na ultrazvuku, spolu s kombinací hnědě zbarvených vláken pro vyjmutí. T-tělo přípravku Jaydess obsahuje síran barnatý, který umožňuje jeho zobrazení při rentgenovém vyšetření.

Jaydess se odstraňuje jemným tahem za vlákna pomocí kleští. Nejsou-li vlákna viditelná a systém je podle ultrazvukového vyšetření v děloze, pak jej lze vyjmout pomocí úzkého peánu, což si může vyžádat dilataci děložního hrdla nebo chirurgický zásah.

Systém nesmí být vyjmut později než po třech letech. Jestliže si žena přeje používat tu samou metodu, může být nový systém zaveden okamžitě po vyjmutí původního systému.

Pokud si pacientka nepřeje otěhotnět, má být odstranění systému u žen, které mají pravidelné krvácení, provedeno během 7 dní od začátku menstruace. Jestliže je systém vyjmut v jiné části cyklu nebo žena nemá pravidelnou menstruaci a dotyčná žena během předcházejícího týdne měla pohlavní styk, potom vzniká možnost otěhotnění. Aby byla zajištěna nepřetržitá kontracepce, je třeba zavést ihned po odstranění starého systému systém nový nebo je třeba začít používat alternativní kontracepční metody.

Po vyjmutí přípravku Jaydess je třeba zkontrolovat, zda je celý systém intaktní.

Starší pacientky

Použití přípravku Jaydess u žen starších 65 let nebylo studováno. Použití přípravku Jaydess u postmenopauzálních žen není indikováno.

Pacientky s poruchou funkce jater

Použití přípravku Jaydess u žen s poruchou funkce jater nebylo studováno. Použití přípravku Jaydess je u žen s akutním onemocněním nebo nádorem jater kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Jaydess u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno.

Pediatrická populace

Použití tohoto přípravku není před menarche indikováno. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u dospívajících jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Přípravek je za sterilních podmínek zaváděn lékařem.

Přípravek Jaydess je dodáván se zavaděčem ve sterilním balení, které smí být otevřeno až těsně před zavedením. Nesterilizujte. Tak jak je dodáván, je přípravek Jaydess určen pouze na jedno použití. Nepoužívejte, jestliže je blistr porušený nebo otevřený. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za Použitelné do:

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

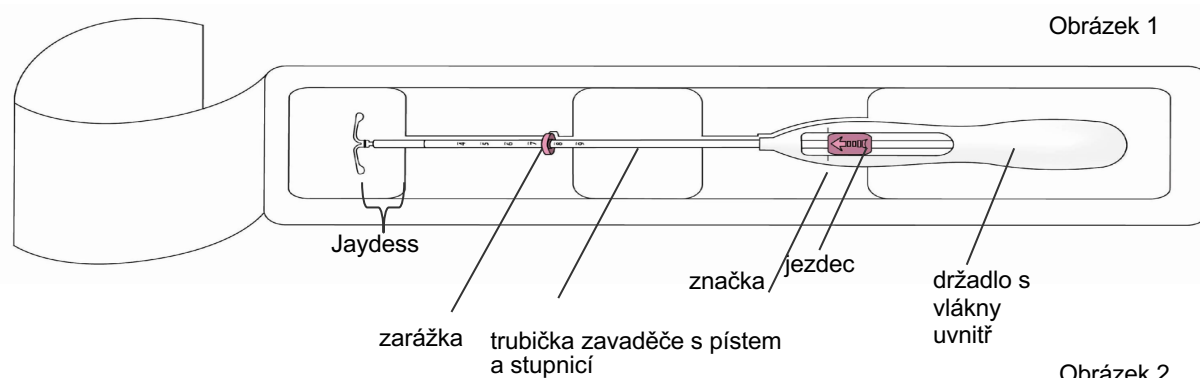
S přípravkem Jaydess je v krabičce dodávána i připomínková karta pacientky. Po zavedení vyplňte připomínkovou kartu pacientky a dejte ji pacientce.

Příprava k zavedení

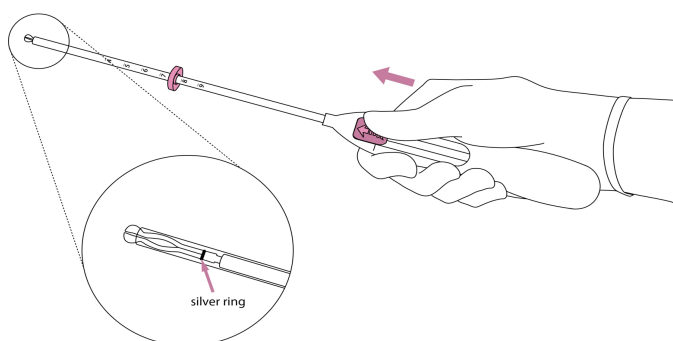
- Proveďte vyšetření pacientky, abyste určil(a) velikost a polohu dělohy a zjistil(a) jakékoli známky akutní genitální infekce nebo jiné kontraindikace pro zavedení přípravku Jaydess. Jestliže je jakákoli pochybnost o případném těhotenství, je třeba provést těhotenský test.
- Zaveďte zrcadla, odhalte cervix a vhodným antiseptickým roztokem očistěte pochvu a čípek.
- Podle potřeby využijte asistenta.
- Přední okraj čípku uchopte vhodným držákem nebo kleštěmi, abyste stabilizoval(a) dělohu. Jestliže je děloha zakloněna dozadu, může být vhodnější uchopit zadní okraj cervixu. Jemným tahem za kleště může být docíleno narovnání cervikálního kanálku. Kleště je třeba v pozici zafixovat a během zavádění aplikovat mírný protitah na čípek.
- Postupujte děložní sondou přes kanál děložního hrdla až k fundu, abyste změřil(a) hloubku a určil(a) směr děložní dutiny a vyloučil(a) přítomnost intrauterinních abnormalit (např. septum, submukózní myomy) nebo již dříve zavedeného nitroděložního antikoncepčního přípravku, který nebyl vyjmut. Pokud se vyskytnou problémy, zvažte dilataci děložního hrdla. Pokud je potřeba dilatace děložního hrdla, zvažte použití analgetik a/nebo paracervikálního bloku.

Zavádění

1. Nejdříve zcela otevřete sterilní obal (obrázek 1). Potom použijte sterilní techniku a sterilní rukavice.



2. Posuňte jezdec **dopředu** ve směru šipky do nejvzdálenější polohy, abyste zasunul(a) přípravek Jaydess do trubičky zavaděče (obrázek 2).

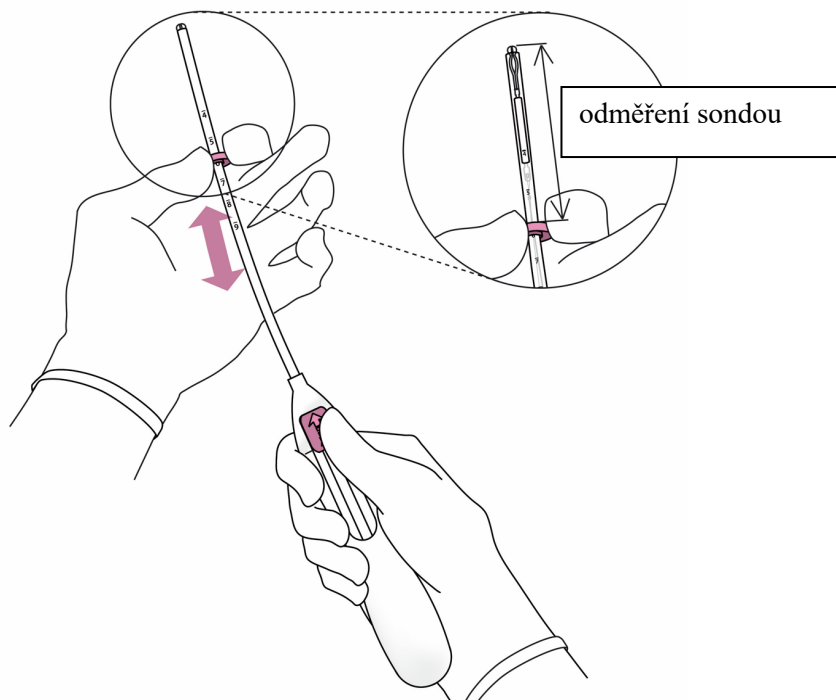


stříbrný kroužek

DŮLEŽITÉ! Nezasunujte posuvnou část nazpět, protože by mohlo dojít k předčasnému uvolnění přípravku Jaydess. Jakmile se Jaydess uvolní, není možné ho zasunout nazpět.

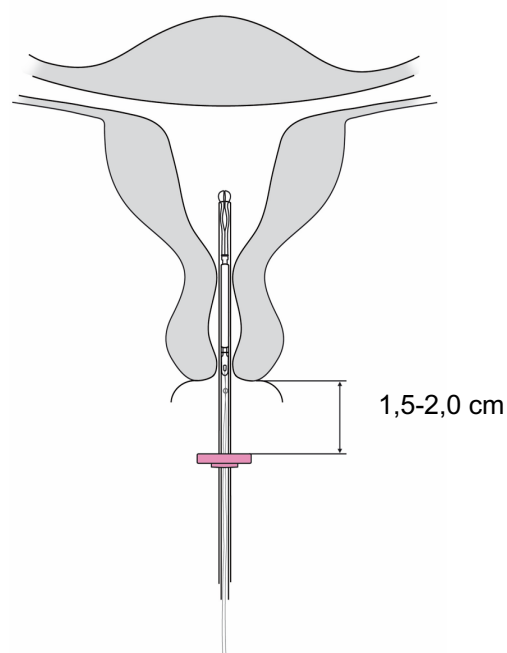
Obrázek 3

3. Držte jezdec v nejvzdálenější poloze, nastavte **horní** okraj zarážky tak, aby odpovídala odměřené vzdálenosti hloubky dělohy (obrázek 3).



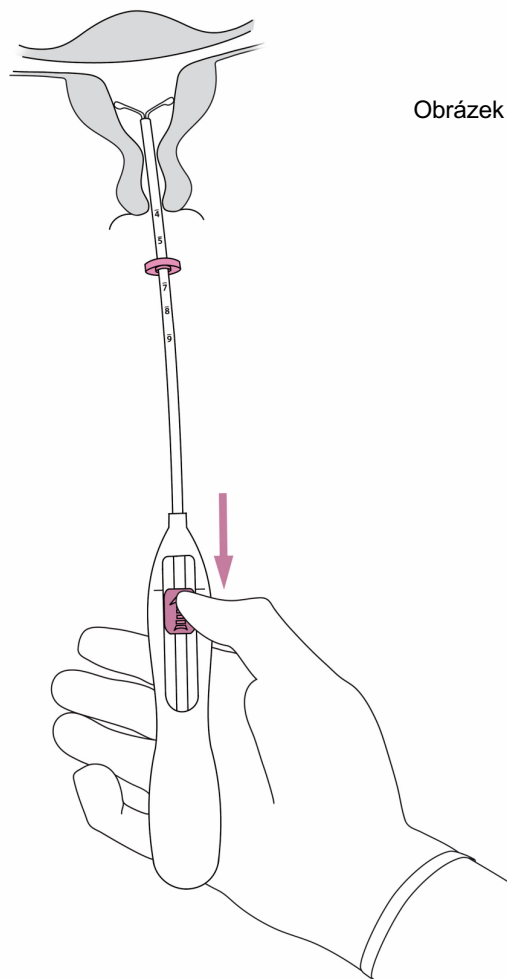
Obrázek 4

4. Zatímco držíte jezdec v **nejvzdálenější** poloze, zasunujte zavaděč přes děložní hrdlo, až bude zarážka ve vzdálenosti zhruba 1,5-2,0 cm od děložního hrdla (obrázek 4).



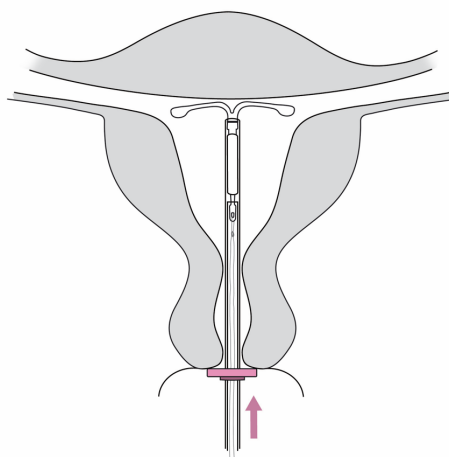
DŮLEŽITÉ! Netlačte na zavaděč silou. Je-li to nutné, dilatujte cervikální kanál.

5. Zatímco držíte zavaděč na místě, uvolněte horizontální raménka přípravku Jaydess **přitažením jezdecky zpět až ke značce** (obrázek 5). Čekajte 5 až 10 vteřin, až se horizontální raménka zcela rozvinou.



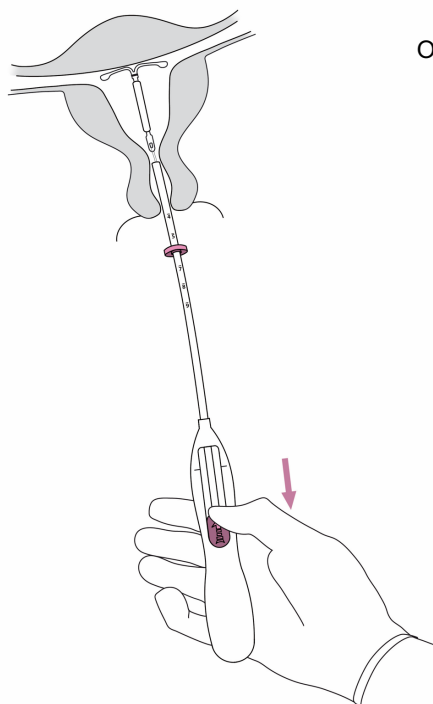
Obrázek 5

6. Šetrně vtlačte zavaděč směrem k fundu dělohy, **až se zarážka dotkne čípku**. Nyní je Jaydess ve fundu (obrázek 6).



Obrázek 6

7. Držte zavaděč na místě a uvolněte Jaydess **úplným posunutím jezdce zpět dolů** (obrázek 7). Zatímco držíte jezdce co nejnižší, vytažením jemně vyjměte zavaděč. **Vlákna zkraťte** tak, aby 2-3 cm zůstala viditelná vně děložního hrdla.



Obrázek 7

DŮLEŽITÉ! Pokud byste se domníval(a), že systém není ve správné poloze, zkontrolujte jeho polohu (například ultrazvukem). Systém vyjměte, jestliže není správně umístěn v děložní dutině. Vyjmutý systém nesmí být znovu zaveden.

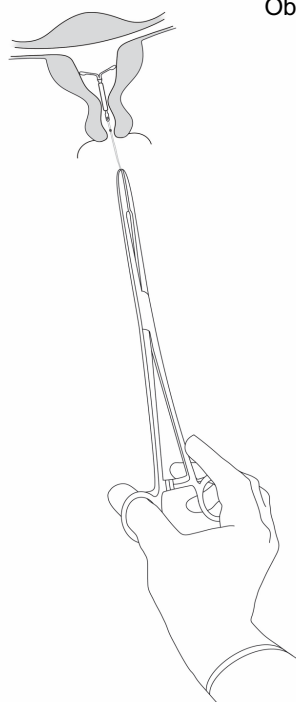
Vyjmutí/výměna

Pro informace o vyjmutí/výměně si prosím přečtete bod 4.2 „Zavedení a vyjmutí/výměna“

Jaydess se vyjímá pevným tažením za vlákna (obrázek 8).

Ihned po vyjmutí můžete zavést nový přípravek Jaydess.

Po vyjmutí přípravku Jaydess musí být systém zkontrolován, zda je neporušený.



Obrázek 8

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6);
- Současné nebo rekurentní infekce v oblasti pánve nebo stavy spojené se zvýšeným rizikem infekcí v oblasti pánve;
- Současná cervicitida nebo vaginitida;
- Poporodní endometritida nebo infikovaný potrat během posledních 3 měsíců;
- Cervikální intraepiteliální neoplazie do odeznění;
- Zhoubné bujení dělohy nebo děložního hrdla;
- Tumory citlivé na progestogen (např. rakovina prsu);
- Abnormální děložní krvácení neznámé etiologie
- Vrozené nebo získané anomálie dělohy včetně myomů, které mohou ovlivnit zavádění a/nebo zachování nitroděložního systému (např. jestliže deformují děložní dutinu);
- Akutní onemocnění jater nebo jaterní tumor;
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trpí-li žena některým z následujících onemocnění nebo objeví-li se některé z těchto onemocnění u ženy s již zavedeným přípravkem Jaydess, je nutno při používání postupovat opatrně po konzultaci se specialistou nebo zvážit možnost vyjmutí tělíska:

- migréna, fokální migrenózní záchvaty s asymetrickou ztrátou zorného pole nebo jiné symptomy přechodné cerebrální ischemie
- neobvykle silná bolest hlavy
- žloutenka
- výrazné zvýšení krevního tlaku
- závažná arteriální onemocnění jako například cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu

Levonorgestrel v malých dávkách může ovlivnit glukózovou toleranci. U diabetiček, kterým byl Jaydess zaveden, je proto třeba sledovat glykemii. Obecně však není třeba u diabetiček, které používají nitroděložní systém s levonorgestrem, měnit terapeutický režim.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zavedením musí být žena informována o přínosu a riziku přípravku Jaydess, a to i o známkách a příznacích perforace a riziku ektopického těhotenství, viz níže. Musí být provedeno vyšetření, včetně vyšetření pánve a vyšetření prsů. Podle potřeby, dle rozhodnutí lékaře má být proveden cervikální stěr. Musí se vyloučit těhotenství a choroby přenosné pohlavním stykem. Infekce pohlavního ústrojí musí být před zavedením zcela vyléčeny. Dále je třeba určit polohu dělohy a velikost děložní dutiny. Umístění přípravku Jaydess v děložním fundu je velmi důležité pro dosažení maximální účinnosti a minimalizaci rizika expulze. Je třeba pečlivě dodržovat pokyny pro zavádění.

Je třeba klást důraz na nacvičení správné techniky zavádění.

Zavedení a odstranění tělíska může být spojeno s bolestí a krvácením. Procedura může vyvolat vazovagální reakci (např. synkopu nebo záchvat u epileptických pacientek).

Vyšetření pacientky je nutné za 4 až 6 týdnů po zavedení z důvodu kontroly vláken a zajištění, že systém je ve správné poloze. Poté jsou další návštěvy doporučovány vždy jednou za rok, případně častěji, pokud je prohlídka klinicky indikována.

Přípravek Jaydess není vhodným postkoitálním kontracepčním prostředkem.

Použití přípravku Jaydess k léčbě těžkého menstruačního krvácení nebo k ochraně před endometriální hyperplazií během substituční léčby estrogeny nebylo zjišťováno. Proto se k léčbě těchto stavů nedoporučuje.

Ektopické těhotenství

Během klinických studií byla při používání přípravku Jaydess pozorována celková incidence ektopických těhotenství přibližně 0,11 na 100 žen za rok. Přibližně u poloviny těhotenství, která nastanou během používání přípravku Jaydess, se dá očekávat, že budou mimoděložní.

Žena, která zvažuje použití přípravku Jaydess, musí být poučena o známkách, příznacích a riziku mimoděložního těhotenství. V případě otěhotnění ženy, která používá Jaydess, je třeba vzít v úvahu možnost mimoděložního těhotenství a také tuto možnost prověřit.

U žen s mimoděložním těhotenstvím, operací vejcovodů nebo zánětem v pánevní oblasti v anamnéze je riziko mimoděložního těhotenství zvýšené. Jestliže se vyskytne bolest v podbříšku, má se vzít v úvahu možnost mimoděložního těhotenství, zvláště pokud se nedostaví menstruace nebo pokud žena s amenoreou začne krváčet.

Vzhledem k tomu, že mimoděložní těhotenství může poškodit fertilitu v budoucnu, je třeba pečlivě zvážit přínosy a riziko používání přípravku Jaydess, a to obzvláště u nullipar.

Použití u nullipar: vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem není u nullipar Jaydess kontracepci první volby.

Ovlivnění profilu menstruačního krvácení

U většiny uživatelek přípravku Jaydess se očekává ovlivnění profilu menstruačního krvácení. Tyto změny vznikají následkem přímého působení levonorgestrelu na endometrium a nemusí korelovat s aktivitou vaječníků.

Během prvních měsíců používání se běžně vyskytuje nepravidelné krvácení a špinění. Následně má však silné potlačení nárůstu endometria za následek snížení délky a intenzity menstruačního krvácení. Ze slabého krvácení se často vyvine oligomenorea nebo amenorea.

V klinických studiích se postupně vyvinulo méně časté krvácení a/nebo amenorea. Do konce třetího roku se u přibližně 22,3 % uživatelek vyvinulo nepravidelné krvácení a u 11,6 % amenorea. Pokud se menstruace nedostaví do 6 týdnů od začátku předchozí menstruace, je třeba zvážit, zda nedošlo k otěhotnění. Opakovaný těhotenský test není nutný u pacientek s amenoreou, pokud o těhotenství nesvědčí další symptomy.

Jestliže krvácení zesílí a/nebo se zvýší jeho nepravidelnost, je třeba podniknout vhodná terapeutická opatření, protože nepravidelné krvácení může být příznakem děložních polypů, hyperplazie nebo rakoviny a silné krvácení může být známkou neopozorovaného vypuzení nitroděložního tělíska.

Infekce v oblasti pánve

I když jsou Jaydess i zaváděč sterilní, mohou se, vzhledem k možnosti bakteriální kontaminace během zavádění, stát mikrobiálními nosiči do horního genitálního traktu. Ve spojení s používáním IUS a IUD

byly hlášeny případy infekce v oblasti pánve. V klinických studiích byl výskyt pánevního zánětlivého onemocnění (PID) vyšší na začátku používání přípravku Jaydess, což je konzistentní s daty, která byla publikována pro nitroděložní tělíka s mědí a u kterých byl nejvyšší výskyt pánevního zánětlivého onemocnění během prvních 3 týdnů zavedení a následně klesal.

Před tím, než je rozhodnuto o použití přípravku Jaydess, mají být celkově u pacientek vyhodnoceny rizikové faktory spojené s pánevní infekcí (např. více sexuálních partnerů, sexuálně přenosné infekce, PID v anamnéze). Infekce v oblasti pánve, jako je PID, mohou mít vážné následky, mohou poškodit fertilitu a zvýšit riziko ektopického těhotenství.

Stejně jako u jiných gynekologických nebo chirurgických zákroků může po zavedení IUD dojít k závažným infekcím nebo sepsím (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A), i když k tomu dochází velice vzácně.

Jestliže se u ženy projeví rekurentní endometritida nebo pánevní zánětlivé onemocnění, případně jakákoli jiná akutní infekce, která je vážná nebo nereaguje na léčbu, musí být přípravek Jaydess vyjmut.

Při sebemenších známkách infekce je indikováno bakteriologické vyšetření, dále se také doporučuje sledování.

Expulze

Během klinických studií s přípravkem Jaydess byla expulze pozorována s nízkou incidencí, odpovídající incidenci pozorované pro jiné nitroděložní systémy a nitroděložní tělíka. K příznakům částečného nebo úplného vypuzení přípravku Jaydess patří krvácení nebo bolest. Nicméně k částečnému nebo úplnému vypuzení může dojít, aniž by to žena zpozorovala, následně pak dochází ke snížení nebo ztrátě kontracepční ochrany. Typické je, že Jaydess postupně snižuje menstruační krvácení, zesílení menstruačního krvácení může indikovat vypuzení.

Částečně vypuzený Jaydess musí být odstraněn. Nový systém může být zaveden okamžitě, jakmile je vyloučeno těhotenství.

Je třeba poučit pacientku, jak má kontrolovat vlákna přípravku Jaydess a že je třeba, aby kontaktovala svého lékaře, pakliže vlákna nenahmatá.

Perforace

Může dojít k perforaci nebo penetraci děložního těla nebo hrdla nitroděložním systémem, nejčastěji během zavádění, přestože může být detekována později. V tomto případě může být účinnost přípravku Jaydess snížena. V případě obtíží při zavádění a/nebo zvláště silné bolesti nebo krvácení při nebo po zavádění, je třeba učinit okamžitě vhodná opatření, jakými jsou klinické vyšetření a ultrazvuk, k vyloučení perforace. V případě perforace musí být systém vyjmut; může být zapotřebí chirurgický zákrok.

V rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervencií kohortové studii provedené u uživatelů IUD s dobou sledování 1 rok (N=61 448 žen) byla incidence perforace 1,3 (95% CI: 1,1–1,6) na 1 000 zavedení v celé studijní kohortě; 1,4 (95% CI: 1,1–1,8) na 1 000 zavedení v kohortě s jinými IUS s obsahem levonorgestrelu a 1,1 (95% CI: 0,7–1,6) na 1 000 zavedení v kohortě s IUD uvolňujícím měď.

Studie prokázala, že jak kojení v době zavedení, tak zavedení do 36 týdnů po porodu, byly spojené se zvýšeným rizikem perforace (viz Tabulka 1). Oba rizikové faktory byly nezávislé na typu IUD.

Tabulka 1: Incidence perforace na 1 000 zavedení pro celou studijní kohortu, sledovanou po dobu 1 roku, rozdělená podle kojení a doby od porodu v době zavedení (rodící ženy)

	Kojení v době zavedení	Nekojení v době zavedení
Zavedení ≤ 36 týdnů po porodu	5,6 (95% CI: 3,9-7,9, n=6047 zavedení)	1,7 (95% CI: 0,8-3,1, n=5927 zavedení)
Zavedení > 36 týdnů po porodu	1,6 (95% CI: 0,0-9,1, n=608 zavedení)	0,7 (95% CI: 0,5-1,1, n=41 910 zavedení)

Během prodloužené doby sledování na 5 let v podskupině této studie (N=39 009 žen, které měly zavedený jiný IUS s obsahem levonorgestrelu nebo IUD obsahující měď, kdy za dobu 5 let sledování byly k dispozici údaje od 73 % těchto žen), byla incidence perforace zjištěna kdykoliv v průběhu celého 5letého období 2,0 (95% CI: 1,6 - 2,5) na 1000 inzercí. Kojení v době zavedení a zavedení do 36 týdnů po porodu byly potvrzeny jako rizikové faktory i v podskupině sledované po dobu 5 let.

Riziko perforace může být zvýšené u žen s dělohou fixovanou v retroverzi.

Opětovné vyšetření po zavedení se má řídit pokyny uvedenými výše v bodě „Lékařské vyšetření/konzultace“, které mohou být u žen s rizikovými faktory pro perforaci v případě klinické indikace upraveny.

Ztracená vlákna

Jestliže při kontrolních vyšetřeních nejsou v děložním hrdle viditelná vlákna, která slouží k vyjmutí, je nutné vyloučit možnost nezpozorované expulze a těhotenství. Vlákna mohou být vtažena do dělohy nebo do cervikálního kanálu a mohou se znovu objevit během další menstruace. Jestliže bylo vyloučeno těhotenství, lze obvykle vlákna najít při jemné sondáži cervikálního kanálu pomocí vhodného nástroje. Pokud se vlákna nenajdou, je třeba zvážit možnost expulze nebo perforace. Pro stanovení polohy přípravku Jaydess lze využít ultrazvuk. Není-li ultrazvuk dostupný, nebo není-li vyšetření úspěšné, může být použit k lokalizaci přípravku Jaydess rentgen.

Ovariální cysty/zvětšené ovariální folikuly

Vzhledem k tomu, že kontracepční účinek přípravku Jaydess je dán převážně lokálním působením, u fertilních žen obvykle zůstává ovulační cyklus zcela zachován, včetně pravidelného vývoje folikulu, uvolnění oocyty a atrezie folikulu. Atrezie folikulu je někdy opožděná a folikulogeneze pokračuje. Tyto zvětšené folikuly nelze klinicky rozlišit od ovariálních cyst, v klinických studiích byly jako nežádoucí účinky hlášeny u přibližně 13,2 % uživatelék přípravku Jaydess a to včetně ovariálních cyst, hemoragických ovariálních cyst a ruptur ovariálních cyst. Většina těchto cyst je asymptomatická, ačkoli některé mohou být doprovázeny bolestí v pánevní oblasti nebo dyspareunií.

Ve většině případů se zvětšené folikuly samovolně vstřebají během dvou až tříměsíčního sledování. Pokud k samovolnému vstřebání nedojde, může být vhodné použít ultrazvuk a jiná diagnostická/terapeutická opatření. Vzácně je třeba použít chirurgickou intervenci.

Psychiatrické poruchy

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a

sebevražď. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Je třeba se seznámit s údaji o přípravku pro současně užívané léky na předpis, aby se identifikovaly potenciální interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Jaydess

Interakce se mohou vyskytnout v případě současného užívání s léky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, což může mít za následek zvýšení nebo snížení clearance pohlavních hormonů.

Látky zvyšující clearance levonorgestrelu, např.:

Fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a případně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Vliv těchto látek na kontracepční účinnost přípravku Jaydess není znám, nicméně se nepředpokládá, že by měly významný vliv, vzhledem k lokálnímu mechanismu působení tohoto přípravku.

Látky s proměnlivými účinky na clearance levonorgestrelu:

Pokud jsou podávány s pohlavními hormony, mnohé inhibitory HIV/HCV proteáz a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy mohou zvýšit nebo snížit plazmatickou koncentraci progestinu.

Látky snižující clearance levonorgestrelu (inhibitory enzymů), např.:

Silné a středně silné inhibitory CYP3A4 jako jsou azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci progestinu.

Magnetická rezonance (MRI)

Neklinické testy prokázaly, že pacientky se zavedeným přípravkem Jaydess mohou být bezpečně vyšetřovány MRI za následujících podmínek: statické magnetické pole 3 Tesla nebo méně, maximální sklon gradientu magnetického pole 720 Gauss/cm nebo méně. Za těchto podmínek se během 15 minut vyšetřování zvýšila teplota v místě přípravku Jaydess maximálně o 1,8 °C. Jestliže je sledovaná oblast v oblasti nebo blízko oblasti, kde je umístěn přípravek Jaydess, mohou se při zobrazení projevit nepříliš četné artefakty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Použití nitroděložního systému s levonorgestrem neovlivňuje současnou ani budoucí fertilitu. Po vyjmutí nitroděložního systému uvolňujícího levonorgestrel se ženská fertilita navrácí k normálu (viz bod 5.1).

Těhotenství

U těhotných žen je zavádění přípravku Jaydess kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud žena otěhotní se zavedeným přípravkem Jaydess, musí být vyloučeno mimoděložní těhotenství a systém musí být co nejdříve odstraněn, protože jakákoli nitroděložní kontracepce ponechaná „in situ“ může zvýšit riziko potratu nebo předčasného porodu. Odstranění přípravku Jaydess nebo sondáž dělohy může také vyvolat spontánní potrat. Jestliže si žena přeje v těhotenství pokračovat a systém není možné vyjmout, musí být informována o riziku a případných důsledcích předčasného porodu na nedonošené dítě. Průběh takového těhotenství musí být pečlivě sledován. Ženu je třeba poučit, aby hlásila všechny příznaky, které by mohly znamenat komplikace těhotenství, např. křečovitě bolesti břicha s horečkou.

Navíc nelze vyloučit zvýšené riziko virilizačních účinků na plod ženského pohlaví vzhledem k intrauterinní expozici levonorgestrelu. Byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným IUS s levonorgestrelu.

Kojení

Obecně se jeví, že v případě, kdy je 6 týdnů po porodu použita metoda pouze na bázi progestogenu, není zde žádné negativní ovlivnění růstu nebo vývoje dítěte. Nitroděložní systém, který uvolňuje levonorgestrel, neovlivňuje kvantitu ani kvalitu mateřského mléka. Do mateřského mléka se vylučuje malé množství progestogenu (přibližně 0,1 % z dávky levonorgestrelu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jaydess nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Po zavedení přípravku Jaydess se u většiny žen objevují změny menstruačního krvácení. Postupně se s časem zvyšuje výskyt amenorey a méně častého krvácení a snižuje se četnost výskytu prodlouženého, nepravidelného a častého krvácení. V klinických studiích bylo pozorováno krvácení dle následujícího schématu:

Tabulka 2: Schéma krvácení pozorované v klinických studiích s přípravkem Jaydess

Jaydess	Prvních 90 dní	Druhých 90 dní	Konec 1. roku	Konec 3. roku
Amenorea	< 1 %	3 %	6 %	12 %
Méně časté krvácení	8 %	19 %	20 %	22 %
Časté krvácení	31 %	12 %	8 %	4 %
Nepravidelné krvácení*	39 %	25 %	18 %	15 %
Prodloužené krvácení*	55 %	14 %	6 %	2 %

*Subjekty s nepravidelným krvácením a prodlouženým krvácením mohou být také zahrnuty v jedné z dalších kategorií (kromě amenorey).

Tabulka se souhrnem nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků (ADRs) hlášených pro Jaydess jsou shrnuty v tabulce níže. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada/Deprese Snížené libido		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Cévní poruchy			Závrať	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha/bolest v oblasti pánve	Nauzea		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné/Seborea	Alopecie	Hirsutismus	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Změny krvácení včetně silnějšího a slabšího menstruačního krvácení, špinění, méně časté krvácení a amenorea Ovariální cysty* Vulvovaginitida	Infekce horní části pohlavního ústrojí Dysmenorea Bolest prsou /diskomfort Expulze tělíska (úplná a částečná) Genitální výtok	Perforace dělohy **	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti		

* V klinických studiích musely být ovariální cysty hlášeny jako nežádoucí účinek, v případě že byly abnormální, nefunkční a/nebo měly průměr > 3 cm při ultrazvukovém vyšetření.

** Tato frekvence je založena na rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervenční kohortové studii u žen používajících jiná IUS s obsahem levonorgestrelu a IUD uvolňující měď, která ukázala, že zavedení v období kojení a během 36 týdnů po porodu jsou nezávislé rizikové faktory pro perforaci (viz bod 4.4 pod „*Perforace*“). V klinických studiích s přípravkem Jaydess, ve kterých byly vyloučeny kojící ženy, byla frekvence perforace „vzácná“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při použití IUS s obsahem levonorgestrelu byly hlášeny případy přecitlivělosti zahrnující vyrážku, kopřivku, a angioedém.

Pokud žena otěhotní se zavedeným přípravkem Jaydess, relativní pravděpodobnost mimoděložního těhotenství je zvýšena (viz bod 4.4 pod „*Ektopické těhotenství*“).

Partner může během pohlavního styku cítit vlákna pro vyjmutí systému.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s procedurou zavedení nebo odstranění přípravku Jaydess:

Bolest v průběhu procedury, krvácení během procedury, vazovagální reakce související se zaváděním se závratí nebo synkopou. Procedura může u epileptických pacientek vyvolat epileptický záchvat.

Po zavedení IUD byly hlášeny případy sepse (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A) (viz bod 4.4 pod „*Infekce v oblasti pánve*“).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Jaydess pozorovaný ve studii s 304 dospívajícími odpovídal profilu u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Není relevantní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nitroděložní tělísko s progestinem, ATC kód: G02BA03

Farmakodynamické účinky

Jaydess má převážně lokální progestagenní účinek v dutině děložní.

Vysoká koncentrace levonorgestrelu v endometriu tlumí endometriální estrogenové a progesteronové receptory, snižuje tak citlivost endometria vůči cirkulujícímu estradiolu. Výsledný efekt je silně antiproliferativní. V endometriu jsou patrné morfologické změny a mírná reakce na cizí těleso. Zahuštění cervikálního hlenu brání průniku spermií cervikálním kanálem. Místní prostředí uvnitř dělohy a vejcovodů inhibuje mobilitu a funkci spermií a brání tak oplodnění. V klinických studiích s přípravkem Jaydess byla ovulace pozorována u většiny subjektů studie. V prvním roce byla ovulace pozorována u 34 z 35 žen, ve druhém roce u 26 z 27 žen a ve třetím roce u všech 26 žen.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kontracepční účinky přípravku Jaydess byly hodnoceny v klinické studii s 1432 ženami ve věku 18-35 let, zahrnovaly 38,8 % nullipar (556) ze kterých 83,6 % (465) bylo nulligravidních používajících Jaydess. Pearl Index byl za 1 rok 0,41 (95% interval spolehlivosti 0,13-0,96) a za 3 roky byl 0,33 (95% interval spolehlivosti 0,16-0,60). Četnost selhání byla přibližně 0,4 % v 1 roce a kumulativní četnost selhání za 3 roky byla přibližně 0,9 %. Četnost selhání zahrnuje i těhotenství způsobená nepozorovanou expulzí nebo perforací. Použití nitroděložního systému uvolňujícího levonorgestrel neovlivňuje budoucí fertilitu. Na základě dat s vyšším dávkováním IUS s obsahem levonorgestrelu, přibližně 80 % pacientek, které si přály otěhotnět, počalo během 12 měsíců po vyjmutí systému IUS s obsahem levonorgestrelu.

Bezpečnostní profil přípravku Jaydess pozorovaný ve studii s 304 dospívajícími odpovídal profilu u dospělé populace. Předpokládá se, že účinnost u dospívajících mladších 18 let věku je stejná jako u uživatelů ve věku 18 let a starších.

Po zavedení přípravku Jaydess je změna menstruačního cyklu výsledkem přímého působení levonorgestrelu na endometrium a nemusí být obrazem ovariálního cyklu. U žen s různým průběhem krvácení není zřejmý rozdíl ve vývoji folikulů, v ovulaci nebo v tvorbě estradiolu a progesteronu. V procesu inaktivace proliferace endometria může stoupnout počet dní špinění v prvních měsících používání. Poté má výrazná suprese endometria za následek redukci délky a intenzity menstruačního krvácení během používání přípravku Jaydess. Slabé krvácení často přejde až v oligomenoreu nebo amenoreu. Ovariální funkce je normální a hladiny estradiolu se udržují dokonce i u žen s amenoreou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel je uvolňován lokálně do děložní dutiny. Křivka uvolňování *in vivo* je charakterizována počátečním strmým poklesem, který se progresivně zmírňuje, což má za následek, že po 1 roku až do konce zamýšlené 3leté periody používání je změna malá. Odhady rychlosti uvolňování *in vivo* v různých časových bodech jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Odhadovaná rychlost uvolňování *in vivo* na základě zjištěného reziduálního množství *ex vivo*

čas	odhady rychlosti uvolňování <i>in vivo</i> [mikrogramy/24 hodin]
24 dní po zavedení	14
60 dní po zavedení	10
1 rok po zavedení	6
3 roky po zavedení	5
Průměr za první rok	8
Průměr během 3 let	6

Absorpce

Na základě měření sérových koncentrací se po zavedení levonorgestrel ihned uvolňuje z IUS do děložní dutiny. Více než 90 % uvolněného levonorgestrelu je systematicky dostupných. Maximální sérové koncentrace levonorgestrelu je dosaženo během prvních dvou týdnů po zavedení přípravku Jaydess. Sedm dní po zavedení byla zjištěna průměrná koncentrace levonorgestrelu 162 pg/ml (5.percentil: 102 pg/ml – 95.percentil: 249 pg/ml). Následně sérová koncentrace v čase klesá, až dosáhne průměrné koncentrace 59 pg/ml (5.percentil: 36 pg/ml – 95.percentil: 92 pg/ml) po třech letech. Při použití nitroděložního systému uvolňujícího levonorgestrel vede vysoká koncentrace látky v děložní dutině k vysokému koncentračnímu gradientu přes endometrium do myometria (více než 100násobný koncentrační spád endometrium-myometrium) a k nízké koncentraci levonorgestrelu v séru (koncentrační spád endometrium-sérum více než 1 000násobný).

Distribuce

Levonorgestrel se nespecificky váže na sérový albumin a specificky na SHBG. Méně než 2 % cirkulujícího levonorgestrelu je přítomno jako volný steroid. Levonorgestrel se váže na SHBG s vysokou afinitou. V souladu s tím změny koncentrace SHBG mají za následek vzestup (při vyšších koncentracích SHBG) nebo pokles (při nižších koncentracích SHBG) celkové sérové koncentrace levonorgestrelu. Koncentrace SHBG se snížila během prvního měsíce po zavedení přípravku Jaydess v

průměru o 15 % a zůstává stabilní po dobu 3letého použití. Průměrný zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu je asi 106 l.

Biotransformace

Levonorgestrel je v rozsáhlé míře metabolizován. Nejdůležitější metabolické dráhy jsou redukce $\Delta 4$ -3-oxoskupiny a hydroxylace na pozicích 2 α , 1 β a 16 β následovaná konjugací. CYP3A4 hlavním enzymem účastnícím se oxidačního metabolismu levonorgestrelu. Dostupné údaje získané in vitro naznačují, že biotransformační reakce zprostředkované CYP mohou mít menší důležitost pro levonorgestrel ve srovnání s redukcí a konjugací.

Eliminace

Celková clearance levonorgestrelu z plazmy je přibližně 1,0 ml/min/kg. Pouze stopové množství levonorgestrelu se vylučuje v nezměněné formě. Metabolity jsou vylučovány stolicí a močí v přibližném vylučovacím poměru 1. Poločas exkrece je přibližně 1 den.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika levonorgestrelu je závislá na koncentraci SHBG, která je samotná ovlivněna estrogeny a androgeny. Pokles koncentrace SHBG vede ke snížení celkové koncentrace levonorgestrelu v séru naznačující nelineární farmakokinetiku levonorgestrelu na čas. Na základě zejména lokálního účinku přípravku Jaydess se neočekává žádný vliv na účinnost přípravku Jaydess.

Pediatrická populace

Farmakokinetická analýza provedená u 283 dospívajících v jednoleté studii fáze III u postmenarchálních dospívajících žen (průměrný věk 16,2, věkové rozmezí 12 až 18 let) ukázala mírně vyšší odhadované sérové koncentrace levonorgestrelu (přibližně 10%) u dospívajících ve srovnání s dospělými. To odpovídá celkově nižší tělesné hmotnosti u dospívajících. Rozmezí odhadovaná u dospívajících leží nicméně v rozmezích odhadovaných pro dospělé a ukazují značnou podobnost.

Po zavedení přípravku Jaydess se neočekávají žádné rozdíly ve farmakokinetice levonorgestrelu u dospívajících a dospělých.

Etnické rozdíly

V asijsko pacifické oblasti (93 % asijských žen, 7 % jiná etnika) byla provedena tříletá studie fáze III s použitím přípravku Jaydess. Srovnání farmakokinetických charakteristik levonorgestrelu u asijské populace v této studii s kavkazskou populací z jiné studie fáze III neukázalo žádný klinicky relevantní rozdíl v systémové expozici a dalších farmakokinetických parametrech. Navíc denní rychlost uvolňování u přípravku Jaydess byla u obou populací stejná.

Po zavedení přípravku Jaydess se neočekávají žádné rozdíly ve farmakokinetice levonorgestrelu u kavkazských a asijských žen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, farmakokinetiky a toxicity, včetně genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu levonorgestrelu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na opicích, jimž bylo na 9 až 12 měsíců zavedeno tělísko s levonorgestrem, potvrdily místní farmakologický účinek s dobrou lokální tolerancí a nepopsala žádné známky systémové toxicity. U králíků po nitroděložní aplikaci levonorgestrelu nebyla pozorována žádná embryotoxicita. Bezpečnost elastomeru tvořícího rezervoár hormonu, polyethylenového materiálu, stejně tak stříbrného kroužku přípravku, stříbrného profilu a kombinace

eleastomeru a levonorgestrelu byla testována z hlediska genetické toxikologie ve standardních testovacích systémech *in vitro* i *in vivo*. Biokompatibilita byla testována na myších, potkanech, morčatech a králících a v *in vitro* testu. V žádném případě nebyla prokázána bio-inkompatibilita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimetikonový elastomer
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Polyethylen
Síran barnatý
Černý oxid železitý (E172)
Stříbro

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek je jednotlivě balen v tepelně formovaných blistrech (PETG) s oddělitelnou fólií (PE).
Velikosti balení: 1x1 a 5x1.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je dodáván ve sterilním balení, které smí být otevřeno pouze těsně před zavedením. Vždy musí být se systémem manipulováno za sterilních podmínek. Jestliže je sterilní obal porušen, systém uvnitř musí být zlikvidován v souladu s lokálními pokyny pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu. Stejným způsobem musí být zlikvidován po vyjmutí Jaydess a zavaděč. S vnějším papírovým obalem a vnitřním blistrem je možné zacházet jako s běžným domácím odpadem.

Přípravek je určen k zavedení lékařem za sterilních podmínek (viz bod 4.2).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/049/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.1.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 14.12.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.5.2021