

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Jaydess 13,5 mg intrauterini dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Intrauterini dostavni sistem vsebuje 13,5 mg levonorgestrela.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Za podrobnejše podatke o hitrosti sproščanja glejte poglavje 5.2.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intrauterini dostavni sistem (IUS - *intrauterine delivery system*)

Intrauterini dostavni sistem je sestavljen iz skoraj belega ali blede rumenega jedra prekrita z neprosojno membrano, ki je nameščeno na navpični del telesa, ki je v obliki črke T. Poleg tega je na navpičnem delu telesa srebrn obroček, ki se nahaja v bližini vodoravnih krakov. Telo bele barve v obliki črke T ima na enem koncu zanko, na drugem koncu pa dva vodoravna kraka. Rjavo obarvani niti za odstranitev sta pritrjeni na zanko. Navpični del telesa IUS je nameščen v insercijski cevki na konici inserterja. IUS in inserter sta praktično brez vidnih nečistot.

Velikost zdravila Jaydess: 28 mm x 30 mm x 1,55 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija za obdobje do treh let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino in učinkuje do tri leta.

Vstavitev in odstranitev/zamenjava

Priporočljivo je, da zdravilo Jaydess vstavljajo le zdravniki/zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS in/ali so bili usposobljeni za vstavljanje zdravila Jaydess.

Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino v sedmih dneh po začetku menstruacije. Zdravilo Jaydess se lahko zamenja z novim sistemom kadar koli med ciklusom. Zdravilo Jaydess se lahko vstavi tudi takoj po splavu, ki je bil opravljen v prvem trimesečju nosečnosti.

Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler se maternica ne zmanjša na normalno velikost, vendar se zdravila ne sme vstaviti prej kot šest tednov po porodu. Če je zmanjševanje maternice zelo upočasnjeno, se lahko počaka do 12 tednov po porodu.

Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, je treba pomisliti na možnost perforacije ter opraviti klinični in ultrazvočni pregled. Samo klinični pregled morda ne bo zadostoval za izključitev delne perforacije, do katere lahko pride tudi če so niti še vidne.

Zdravilo Jaydess se od drugih IUS razlikuje po tem, da je pri ultrazvočnem pregledu viden srebrn obroček, niti za odstranitev pa so rjave barve. Ker T-nosilec zdravila Jaydess vsebuje barijev sulfat, je viden na rentgenskih slikah.

Zdravilo Jaydess se odstrani tako, da se niti previdno potegne s forcepsom. Če niti nista vidni in pri ultrazvočnem pregledu najdete sistem v maternični votlini, se ga lahko odstrani z uporabo ozkega forcepsa. Včasih je za to potrebno razširiti kanal materničnega vratu ali zdravilo odstraniti kirurško.

Sistem je treba odstraniti najpozneje do konca tretjega leta. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko takoj po odstranitvi prvotnega sistema vstavi nov sistem.

Če nosečnost ni zaželena, je treba sistem odstraniti v sedmih dneh po začetku menstruacije, pod pogojem da ima ženska redne menstruacije. Če se sistem odstrani v katerem koli drugem času ciklusa ali če ženska nima rednih menstruacij in je imela ženska v obdobju enega tedna po odstranitvi spolni odnos, obstaja možnost zanositve. Za zagotovitev neprekinjene kontracepcije je treba takoj vstaviti nov sistem ali uvesti alternativno kontracepcijsko metodo.

Po odstranitvi zdravila Jaydess je treba sistem preveriti in se prepričati, da je nepoškodovan.

Starejše bolnice

Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah, starejših od 65 let. Zdravilo Jaydess ni indicirano za uporabo pri ženskah v obdobju po menopavzi.

Bolnice z okvaro jeter

Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z okvaro jeter. Zdravilo Jaydess je kontraindicirano pri ženskah z akutno boleznijo jeter ali jetrnim tumorjem (glejte poglavje 4.3).

Bolnice z okvaro ledvic

Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z okvaro ledvic.

Pediatrična populacija

Uporaba tega zdravila pred prvo mesečno krvavitvijo ni indicirana. Glede podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri mladostnicah glejte poglavje 5.1.

Način uporabe

Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike.

Zdravilo Jaydess je nameščeno znotraj inserterja, ki je v sterilnem pakiranju, in se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ne sterilizirajte ponovno. Pripravljeno zdravilo Jaydess je samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte, če je pretisni omot poškodovan ali odprt. Ne vstavljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«.

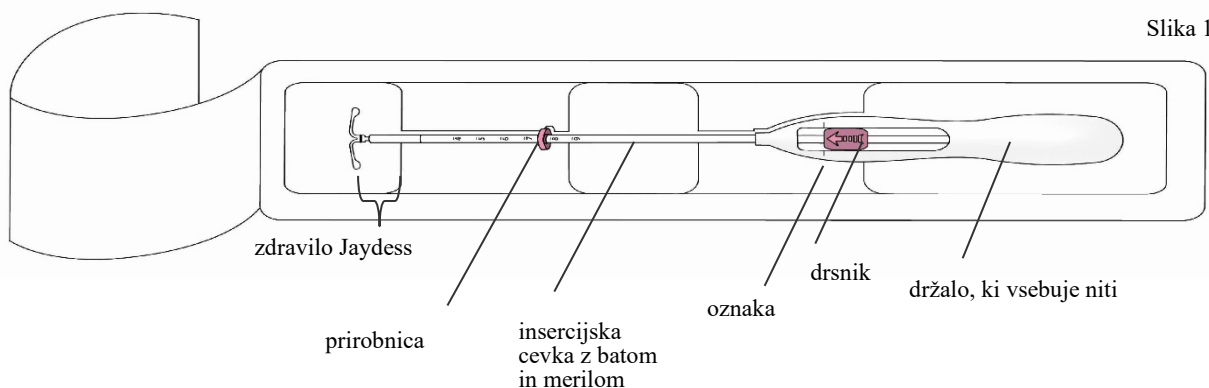
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava za vstavitve

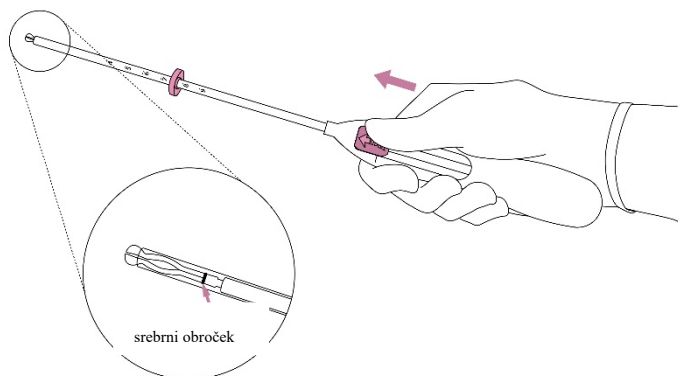
- Pred vstavitvijo uporabnico preglejte, da ugotovite velikost in položaj maternice, kakršne koli znake akutne okužbe rodil ali druge kontraindikacije za vstavitve zdravila Jaydess. Če obstaja kakršen koli dvom glede nosečnosti, je treba opraviti test nosečnosti.
- Vstavite spekulum, prikažite si maternični vrat in nato dobro očistite maternični vrat in nožnico s primerno antiseptično raztopino.
- Če je potrebno, prosite koga za pomoč.
- S tenakulumom ali kakšnim drugim forcepsom primite sprednji del ustja materničnega vratu, tako da bo maternica v stabilnem položaju. Če je maternica retrovertirana (obrnjena nazaj), je mogoče bolj primerno, da primete zadnji del ustja materničnega vratu. Z rahlim vlekom forcepsa izravnajte kanal materničnega vratu. Forceps pustite nameščen in ves čas vstavljanja rahlo vlecite maternični vrat proti potisni sili vstavljanja.
- Potiskajte maternično sondo skozi kanal materničnega vratu do zgornjega dela (fundusa) maternice, da boste ugotovili globino in preverili položaj maternične votline ter izključili kakršne koli nepravilnosti v maternici (t.j. septum, submukozni miomi) ali predhodno vstavljen intrauterini kontraceptiv, ki ni bil odstranjen. Če se pojavijo težave, je treba razmisliti o razširitvi kanala materničnega vratu. Če je potrebna razširitev kanala materničnega vratu, je priporočljivo uporabiti analgetike in/ali paracervikalni blok.

Vstavitev

1. Najprej popolnoma odprite sterilno ovojnino (slika 1). Upoštevajte navodila za aseptično vstavitve in uporabite sterilne rokavice.

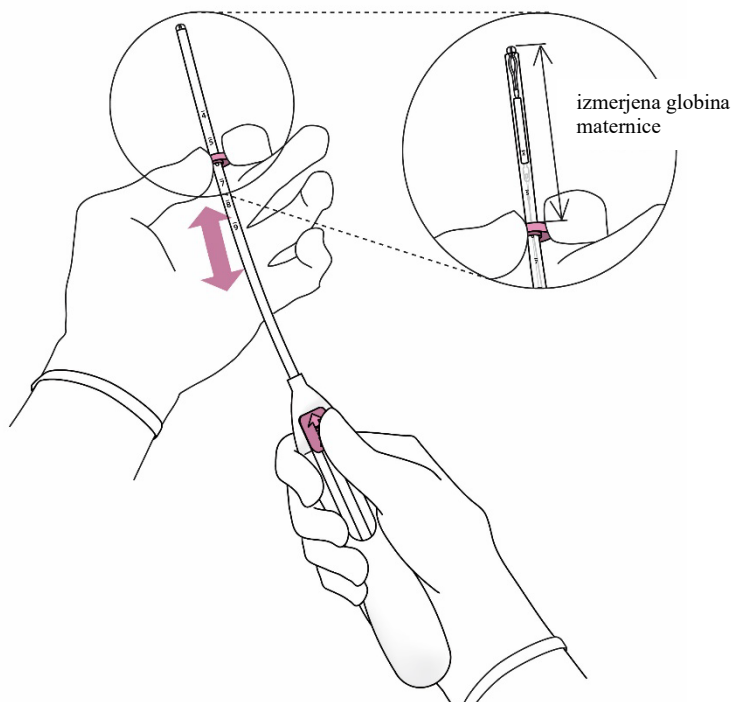


2. Potisnite drsnik **naprej** v smeri puščice do skrajnega (najbolj oddaljenega) položaja, da se intrauterini dostavni sistem (zdravilo Jaydess) namesti v insercijsko cevko (slika 2).



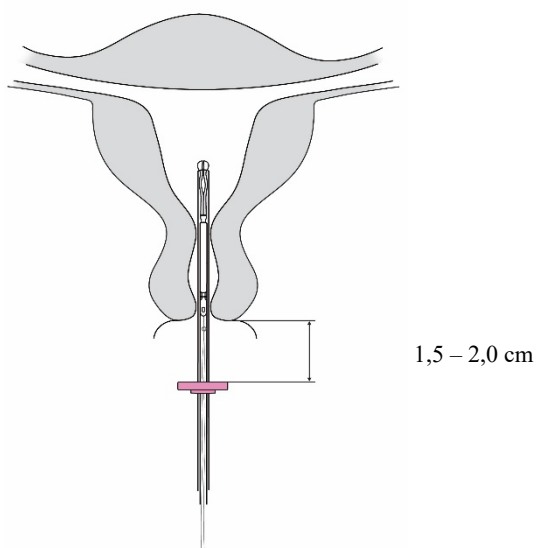
POMEMBNO! Ne vlecite drsnika navzdol, ker se zaradi tega lahko zdravilo Jaydess prezgodaj sprosti. Ko je zdravilo Jaydess sproščeno, ga ni mogoče ponovno namestiti v insercijsko cevko.

3. Držite drsnik v skrajnem (najbolj oddaljenem) položaju in namestite **zgornji** rob prirobnice tako, da ustreza izmerjeni globini maternice (slika 3).



Slika 3

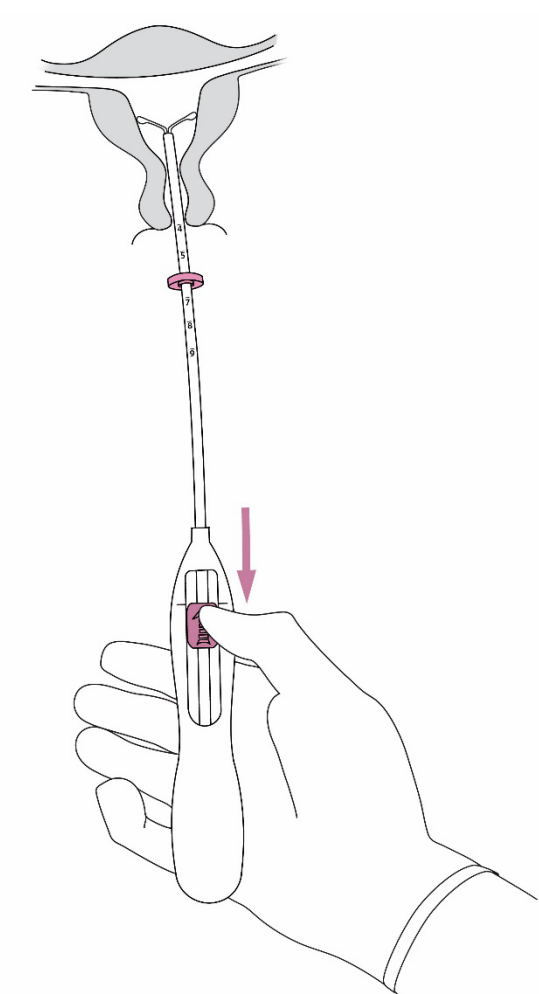
4. Ko je drsnik v **skrajnem (najbolj oddaljenem)** položaju, potisnite inserter skozi maternični vrat dokler ni prirobnica približno 1,5 do 2,0 cm od ustja materničnega vratu (slika 4).



Slika 4

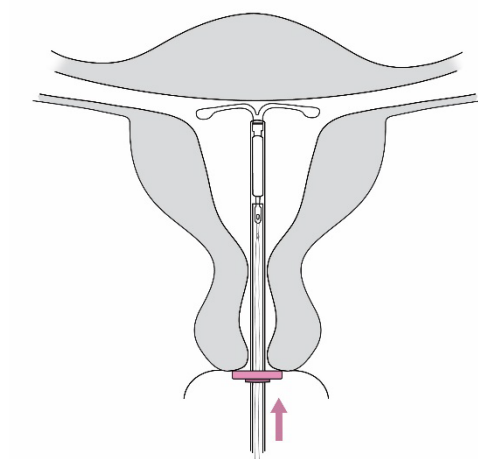
POMEMBNO! Inserterja ne potiskajte na silo. Če je potrebno, razširite kanal materničnega vratu.

5. Inserter držite mirno in **potegnite drsnik do oznake**, da se odpreta vodoravna kraka zdravila Jaydess (slika 5). Počakajte 5-10 sekund, da se vodoravna kraka popolnoma odpreta.



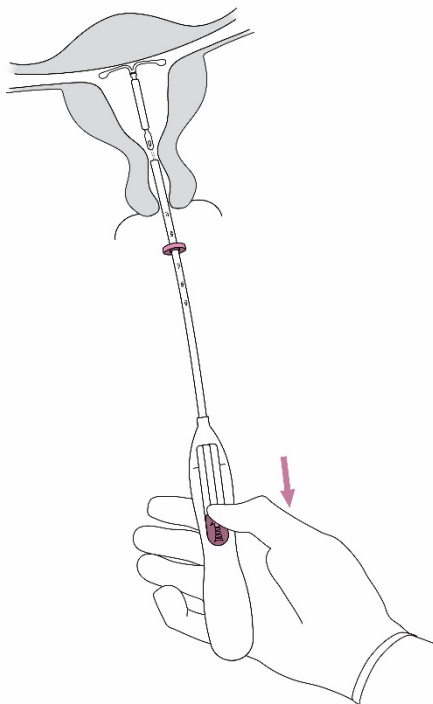
Slika 5

6. Potisnite inserter nežno proti fundusu maternice, **dokler se prirobnica ne dotakne ustja materničnega vratu**. Zdravilo Jaydess je sedaj v fundusu maternice (slika 6).



Slika 6

7. Inserter držite na mestu in sprostite zdravilo Jaydess tako, da **drsnik potegnete navzdol do spodnjega roba** (slika 7). Medtem ko vlečete drsnik navzdol, nežno izvlecite inserter. **Niti odrežite** tako, da bo zunaj materničnega vratu ostalo vidno še približno 2 do 3 cm niti.



Slika 7

POMEMBNO! Če sumite, da sistem ni v pravilnem položaju, njegov položaj preverite, npr. z ultrazvokom. Če sistem ni ustrezno vstavljen v maternično votlino, ga odstranite. Odstranjenega sistema ne smete ponovno uporabiti.

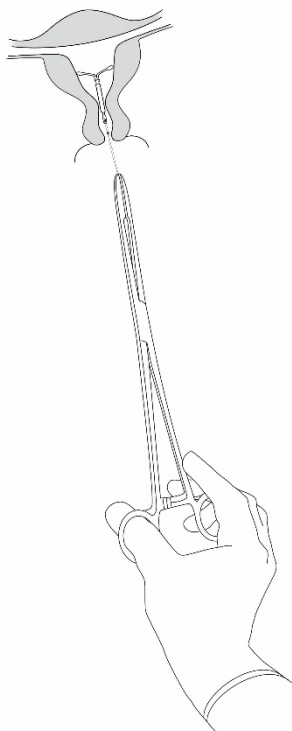
Odstranitev/zamenjava

Glede odstranitve/zamenjave glejte poglavje 4.2, *Vstavitev in odstranitev/zamenjava*.

Zdravilo Jaydess odstranite tako, da niti povlečete s forcepsom (slika 8).

Novo zdravilo Jaydess se lahko vstavi takoj po odstranitvi starega.

Po odstranitvi zdravila Jaydess je treba preveriti ali je sistem nepoškodovan.



Slika 8

4.3 Kontraindikacije

- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo
- akutni cervicitis ali vaginitis
- poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih
- cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi
- malignomi maternice ali materničnega vratu
- na progestogen občutljivi tumorji, npr. rak dojke
- nenormalne krvavitve iz maternice neznanega vzroka
- prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi ovirali vstavev in/ali zadrževanje intrauterinega sistema (t.j., če deformirajo maternično votlino)
- akutna bolezen jeter ali jetrni tumor
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Jaydess je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj:

- migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot so nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije,
- izredno hud glavobol,
- zlatenica,
- izrazito zvišanje krvnega tlaka,
- huda arterijska bolezen, kot sta možganska kap ali srčni infarkt.

Nizkoodmerni levonorgestrel lahko vpliva na toleranco za glukozo, zato je treba pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Jaydess, spremljati koncentracije glukoze v krvi. Pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo IUS z levonorgestrelom, režima zdravljenja praviloma ni treba spremeniti.

Zdravniški pregled/posvet

Pred vstavitvijo je treba žensko seznanimi s koristmi in tveganji, povezanimi z uporabo zdravila Jaydess, vključno z znaki in simptomi perforacije maternične stene in s tveganjem za zunajmaternično nosečnost (glejte spodaj). Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk. Če je po presoji zdravnika potrebno, je treba odvzeti bris materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Pred vstavitvijo je treba ozdraviti okužbe rodil. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Jaydess vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje.

Poseben poudarek je treba nameniti učenju pravilne tehnike vstavljanja.

Vstavev in odstranjev lahko spremljajo bolečine in krvavitve. Postopek lahko izzove vazovagalno reakcijo (npr. sinkopo ali epileptični napad pri epileptični bolnici).

Žensko je treba ponovno pregledati 4 do 6 tednov po vstavitvi, da se preveri niti in se prepriča, da je sistem v pravilnem položaju. Nato so priporočljivi kontrolni pregledi enkrat letno ali pogosteje, če je to klinično indicirano.

Zdravilo Jaydess ni primerno za postkoitalno kontracepcijo.

Primernost uporabe zdravila Jaydess za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev ali preprečevanje hiperplazije endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana. Uporaba zdravila Jaydess v teh primerih ni priporočljiva.

Zunajmaternična nosečnost

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,11 na 100 žensk-let. Približno polovica nosečnosti, do katerih pride med uporabo zdravila Jaydess, je zunajmaterničnih.

Ženske, ki razmišljajo o uporabi zdravila Jaydess, je treba opozoriti glede znakov, simptomov in tveganj za zunajmaternično nosečnost. Pri ženskah, ki med uporabo zdravila Jaydess zanosijo, je treba pomisliti na možnost zunajmaternične nosečnosti.

Pri ženskah z anamnezo zunajmaternične nosečnosti, kirurškega posega na jajcevodih ali okužbe v mali medenici, obstaja povečano tveganje za zunajmaternično nosečnost. Na zunajmaternično nosečnost je treba pomisliti ob pojavu bolečin v spodnjem delu trebuha, predvsem če se pojavijo po izostali mesečni krvavitvi, ali če se krvavitev pojavi pri sicer amenoroični ženski.

Ker lahko zunajmaternična nosečnost vpliva na plodnost, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja povezana z uporabo zdravila Jaydess, predvsem pri ženskah, ki še niso rodile.

Uporaba pri ženskah, ki še niso nikoli rodile: Zdravilo Jaydess ni kontraceptiv prvega izbora pri ženskah, ki še niso nikoli rodile, saj so klinične izkušnje pri njih maloštevilne.

Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve

Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve so pričakovani pri večini uporabnic zdravila Jaydess. Ta odstopanja so posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in niso odvisna od delovanja jajčnikov.

V prvih mesecih uporabe so pogoste neredne krvavitve in krvavkast izcedek, potem pa se zaradi močne supresije endometrija skrajša trajanje in zmanjša obilnost menstrualnih krvavitev. Šibke krvavitve pogosto preidejo v oligomenorejo ali amenorejo.

V kliničnih preskušanjih so se krvavitve postopoma pojavljale redkeje in/ali so izostale (amenoreja). Do konca tretjega leta so se krvavitve pojavile redkeje pri 22,3 % in/ali izostale pri 11,6 % uporabnic. Če se menstruacija ne pojavi v šestih tednih od začetka prejšnje menstruacije, je treba pomisliti na nosečnost. Pri amenoroičnih uporabnicah ponoven test nosečnosti ni potreben, razen če so prisotni drugi znaki nosečnosti.

Če krvavitve sčasoma postanejo močnejše in/ali bolj neredne, je treba opraviti ustrezne diagnostične preiskave, saj so neredne krvavitve lahko simptom endometrijskih polipov, hiperplazije ali raka. Močne krvavitve so lahko znak neopaznega iztisa IUS.

Okužbe v mali medenici

Čeprav sta zdravilo Jaydess in inserter sterilna, lahko zaradi bakterijske kontaminacije med vstavitvijo postaneta sredstvi za prenos mikroorganizmov v zgornja rodila. O okužbah v mali medenici so poročali med uporabo katerih koli IUS ali materničnih vložkov (IUD – *intrauterine device*). V kliničnih preskušanjih so medenično vnetno bolezen (MVB) bolj pogosto opazili na začetku uporabe zdravila Jaydess, kar je v skladu z objavljenimi podatki za maternične vložke, ki sproščajo baker, kjer se medenična vnetna bolezen najpogosteje pojavi v prvih treh tednih po vstavitvi in je kasneje manj pogosta.

Pred načrtovano uporabo zdravila Jaydess je treba pri ženskah oceniti dejavnike tveganja, povezane z okužbami v mali medenici (npr. več spolnih partnerjev, spolno prenosljive okužbe, medenična vnetna bolezen v anamnezi). Okužbe v mali medenici, kot je medenična vnetna bolezen, imajo lahko resne posledice in lahko zmanjšajo plodnost in povečajo tveganje za zunajmaternično nosečnost.

Kot pri drugih ginekoloških ali kirurških posegih, se po vstavitvi IUD lahko pojavi huda okužba ali sepsa (vključno s sepsa, ki jo povzroča streptokok skupine A), čeprav je to izjemno redko.

Če se pri ženski ponavljata endometritis ali medenična vnetna bolezen ali je akutna okužba huda in se ne odzove na zdravljenje, je treba zdravilo Jaydess odstraniti.

Bakteriološke preiskave so potrebne tudi če so prisotni le blagi simptomi okužbe, priporočljiv je tudi nadzor bolnice.

Iztis

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila incidenca iztisa nizka in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Jaydess sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Jaydess sčasoma navadno zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko pogostejše krvavitve kažejo na iztis.

Delno iztisnjeno zdravilo Jaydess je treba odstraniti. Če je bila nosečnost izključena, se lahko hkrati vstavi nov sistem.

Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Jaydess. Če jih ne more otipati, se mora posvetovati z zdravnikom.

Perforacija

Intrauterino kontracepcijsko sredstvo lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali maternični vrat, najpogosteje med vstavljanjem, čeprav se to morda ne ugotovi takoj, in lahko zmanjša učinkovitost zdravila Jaydess. Če so pri vstavitvi težave in/ali se med ali po vstavitvi pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter ultrazvočni pregled, da se izključi perforacijo. V tem primeru je treba sistem odstraniti, morda bo potreben kirurški poseg.

V veliki prospektivni primerjalni neintervencijski kohortni študiji pri uporabnicah IUD (n = 61.448 žensk), z enoletnim obdobjem opazovanja, je bila pojavnost perforacije 1,3 (95 % IZ: 1,1 – 1,6) na 1000 vstavitev v celotni skupini preskušank; 1,4 (95 % IZ: 1,1 – 1,8) na 1000 vstavitev v skupini preskušank, ki so prejele drug IUS z levonorgestrelom in 1,1 (95 % IZ: 0,7 – 1,6) na 1000 vstavitev v skupini preskušank, ki so prejele IUD, ki sprošča baker.

Študija je pokazala, da sta bila tako dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitev do 36. tedna po porodu povezana s povečanim tveganjem za perforacijo (glejte preglednico 1). Oba dejavnika tveganja nista bila odvisna od vrste vstavljenega IUD.

Preglednica 1: Pojavnost perforacij na 1000 vstavitev v celotni skupini preskušank, ki so jih opazovali eno leto, razvrščenih glede na dojenje in čas od poroda do vstavitve (ženske, ki so rodile)

	dojenje v času vstavitve	ni dojenja v času vstavitve
Vstavitev ≤ 36 tednov po porodu	5,6 (95 % IZ 3,9 – 7,9; n = 6047 vstavitev)	1,7 (95 % IZ 0,8 – 3,1; n = 5927 vstavitev)
Vstavitev > 36 tednov po porodu	1,6 (95 % IZ 0,0 – 9,1; n = 608 vstavitev)	0,7 (95 % IZ 0,5 – 1,1; n = 41.910 vstavitev)

Pri podaljšanju obdobja opazovanja na 5 let je bila pri podskupini uporabnic v tej študiji (n = 39.009 žensk, ki so imele vstavljen drug IUS z levonorgestrelom ali IUD, ki sprošča baker; povratna informacija je bila na

voljo ves čas 5-letnega obdobja spremljanja pri 73 % teh žensk) pojavnost perforacije, ki so jo odkrili kadar koli med 5-letnim obdobjem opazovanja, 2,0 (95 % IZ: 1,6 – 2,5) na 1000 vstavitve. Dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitve do 36 tednov po porodu sta potrjena dejavnika tveganja tudi v podskupini uporabnic, ki so jih spremljali 5 let.

Tveganje za perforacije je lahko povečano pri ženskah s fiksirano retrovertirano maternico.

Ponovni pregled po vstavitvi mora biti v skladu s smernicami, navedenimi v poglavju »Zdravniški pregled/posvet«, in se lahko prilagodi, če je to klinično indicirano pri ženskah z dejavniki tveganja za perforacije.

Izginotje niti

Če na kontrolnih pregledih ob materničnem vratu ni videti niti za odstranitev, je treba izključiti neopažen iztis IUS in nosečnost. Zgodi se, da sta niti v kanalu materničnega vratu ali celo v maternici in se znova pojavita pri naslednji mesečni krvavitvi. Če je bila nosečnost izključena, se položaj niti lahko določi z nežnim sondiranjem kanala materničnega vratu z ustreznim inštrumentom. Če niti ni mogoče najti, je treba pomisliti na iztis zdravila ali perforacijo. Položaj sistema se lahko preveri z ultrazvokom. Če ultrazvok ni na voljo ali preiskava ni uspešna, se lahko za ugotovitev lege sistema uporabi rentgensko slikanje.

Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli

Ker ima zdravilo Jaydess kontracepcijski učinek predvsem lokalno znotraj maternice, pri ženskah v rodni dobi navadno ni sprememb v delovanju jajčnikov, vključno z rednim razvojem foliklov, sproščanjem oocitov in atrezijo foliklov. Včasih je atrezija folikla zapoznena in folikulogeneza se lahko nadaljuje. Takšnih povečanih foliklov klinično ni mogoče razlikovati od ovarijskih cist. V kliničnih preskušanjih so o njih poročali kot o neželenih učinkih pri približno 13,2 % žensk, ki so uporabljale zdravilo Jaydess, vključno z ovarijskimi cistami, hemoragičnimi ovarijskimi cistami in rupturiranimi ovarijskimi cistami. Večina teh cist je asimptomatskih, čeprav se pri nekaterih lahko pojavijo bolečine v mali medenici ali disparevnija.

V večini primerov povečani folikli izginejo spontano v dveh do treh mesecih opazovanja. Če povečan folikel ne izgine spontano, bodo morda potrebni nadaljnje spremljanje z ultrazvokom in drugi diagnostični oz. terapevtski postopki. Redko je potreben kirurški poseg.

Psihiatrične motnje

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in simptomih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Glede možnih interakcij je treba prebrati tudi podatke o zdravilih vseh sočasno predpisanih zdravil.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Jaydess

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime v jetrih, kar lahko poveča ali zmanjša očistek spolnih hormonov.

Učinkovine, ki povečajo očistek levonorgestrela, npr.:

fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko).

Vpliv teh zdravil na kontracepcijski učinek zdravila Jaydess ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena.

Učinkovine, ki imajo spremenljiv učinek na očistek levonorgestrela, npr.:

Zaviralci proteaz HIV/hepatitisa C in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije progestina, če se jemljejo sočasno s spolnimi hormoni.

Učinkovine, ki zmanjšajo očistek levonorgestrela (zaviralci encimov):

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije progestina.

Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging)

Predklinično testiranje je pokazalo, da se pri bolnici, ki ima vstavljeno zdravilo Jaydess, lahko varno opravi MRI pod naslednjimi pogoji: statično magnetno polje 3 Tesla ali manj, največje prostorsko gradientno magnetno polje 720 Gauss/cm ali manj. Pod temi pogoji je pri 15-minutnem MRI temperatura na mestu zdravila Jaydess porasla za največ 1,8 °C. Obstaja možnost pojava slikovnih artefaktov, še posebej če se z magnetno resonanco slika področja, kjer je zdravilo Jaydess, ali v relativni bližini le tega.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Uporaba intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Po odstranitvi intrauterinega dostavnega sistema se plodnost pri ženskah povrne na normalo (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Vstavev zdravila Jaydess nosečnicam je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med uporabo zdravila Jaydess zanosi, je treba izključiti zunajmaternično nosečnost. Hkrati se priporoča pravočasna odstranitev sistema, saj lahko vsak intrauterini kontraceptiv *in situ* poveča tveganje za splav ali prezgodnji porod. Odstranitev zdravila Jaydess ali sondiranje maternice lahko prav tako povzroči spontani splav. Če ženska želi donositi in sistema ni mogoče odstraniti, jo je treba seznaniti s tveganji in možnimi posledicami prezgodnjega poroda za otroka. Potek nosečnosti je treba v tem primeru skrbno nadzorovati. Ženski je treba svetovati, da zdravnika obvesti o vseh simptomih, ki bi lahko pomenili zaplete v nosečnosti, npr. o krčevitih bolečinah v spodnjem delu trebuha hkrati z zvišano telesno temperaturo.

Zaradi znotrajmaternične uporabe in lokalne izpostavljenosti levonorgestrelu je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri ženskem fetusu. Zaradi visoke kontracepcijske učinkovitosti, je kliničnih izkušenj o poteku/izidu nosečnosti pri uporabi zdravila Jaydess malo. Ženske je treba obvestiti, da doslej ni na voljo podatkov o prirojenih napakah, ki bi bile povezane z uporabo intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, v primerih, ko so ženske donosile z vstavljenim IUS z levonorgestrelom.

Dojenje

Na splošno kaže, da uporaba katere koli metode, ki vsebuje samo progestogen, od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Intrauterini dostavni sistem, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na količino ali kakovost materinega mleka. Pri doječih materah v materino mleko prehajajo majhne količine progestogena (približno 0,1 % odmerka levonorgestrela).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jaydess nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Jaydess pojavijo spremembe v vzorcu menstrualne krvavitve. Sčasoma se pogostnost amenoreje in redkih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih, nerednih in pogostih krvavitev. V kliničnih preskušanjih so opazili naslednje vzorce krvavitev:

Preglednica 2: Vzorci krvavitev, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess

Zdravilo Jaydess	Prvih 90 dni	Drugih 90 dni	Konec 1. leta	Konec 3. leta
Amenoreja	< 1 %	3 %	6 %	12 %
Redke krvavitve	8 %	19 %	20 %	22 %
Pogoste krvavitve	31 %	12 %	8 %	4 %
Neredne krvavitve*	39 %	25 %	18 %	15 %
Podaljšane krvavitve*	55 %	14 %	6 %	2 %

*ženske z nerednimi krvavitvami in podaljšanimi krvavitvami so lahko vključene tudi v eno od drugih kategorij (razen amenoreje)

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Jaydess, so povzete v spodnji preglednici. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)
 pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
 redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
 zelo redki ($< 1/10.000$)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje/depresija zmanjšan libido	
Bolezni živčevja	glavobol	migrena	
Žilne bolezni			omotica
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu/mali medenici	navzea	
Bolezni kože in podkožja	akne/seboreja	alopecija	hirzutizem
Motnje reprodukcije in dojk	spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, redkimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista*, vulvovaginitis	okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popolni ali delni), izcedek iz spolovil	perforacija maternice**
Preiskave		povečana telesna masa	

*V kliničnih preskušanjih so morali o ovarijskih cistah poročati kot o neželenih učinkih, če je šlo za nenormalne, nefunkcionalne ciste in/ali ciste s premerom > 3 cm pri ultrazvočnem pregledu.

** Pogostnost temelji na podatkih iz velike prospektivne primerjalne neintervencijske kohortne študije pri ženskah, ki so uporabljale drug IUS z levonorgestrelom ali IUD, ki sprošča baker, ki je pokazala, da sta dojenje v času vstavitve in vstavitev do 36 tednov po porodu neodvisna dejavnika tveganja za perforacijo (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess, v katera niso bile vključene doječe ženske, je bila pogostnost perforacije opredeljena kot »redka«.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri uporabi IUS z levonorgestrelom so poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom.

Če ženska med uporabo zdravila Jaydess zanosi, je relativna verjetnost, da je ta nosečnost zunajmaternična, povečana (glejte poglavje 4.4, Zunajmaternična nosečnost).

Niti za odstranitev lahko čuti partner med spolnim odnosom.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v povezavi s postopkom vstavitve ali odstranitve zdravila Jaydess: bolečina med postopkom, krvavitev med postopkom, z vstavitvijo povezana vazovagalna reakcija z omotičnostjo ali sinkopo. Postopek lahko izzove epileptični napad pri epileptični bolnici.

Po vstavitvi IUD so poročali o primerih sepse (vključno s sepsjo, ki jo povzroča streptokok skupine A) (glejte poglavje 4.4, Okužbe v mali medenici).

Varnostni profil zdravila Jaydess, ki so ga opazovali v študiji, v katero so bile vključene 304 mladostnice, je v skladu s profilom pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatek ni potreben.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: plastični maternični vložki z dodatkom progestogenov, oznaka ATC: G02BA03

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Jaydess ima predvsem lokalne progestogenske učinke v maternični votlini.

Velika koncentracija levonorgestrela v endometriju zavira estrogenske in progesteronske receptorje v endometriju. Endometrij postane relativno neobčutljiv za estradiol v obtoku, opazen pa je močan antiproliferacijski učinek. Med uporabo so opazne morfološke spremembe endometrija in blaga lokalna reakcija na tujek. Zgostitev cervikalne sluzi preprečuje prehod spermijev skozi kanal materničnega vratu. Lokalno okolje v maternici in jajcevodih zavira gibljivost spermijev in njihovo delovanje ter tako preprečuje oploditev. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess so ovulacijo opazili pri večini preučevanih žensk. Dokaz za ovulacijo so opazili pri 34 od 35 žensk v prvem letu, pri 26 od 27 žensk v drugem letu in pri vseh 26 ženskah v tretjem letu.

Klinična učinkovitost in varnost

Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Jaydess so preučevali v kliničnem preskušanju s 1432 ženskami (ki so uporabljale zdravilo Jaydess), starimi 18 - 35 let, vključno z 38,8 % (556) žensk, ki še niso rodile in od katerih jih 83,6 % (465) ni bilo nikoli nosečih. Po 1 letu je bil Pearlov indeks 0,41 (95 % interval zaupanja 0,13 – 0,96) in po 3 letih 0,33 (95 % interval zaupanja 0,16 – 0,60). Neuspešnost metode je bila približno 0,4 % po enem letu, skupna neuspešnost metode po 3 letih pa približno 0,9 %. Delež neuspešnosti vključuje tudi nosečnosti po neopaženih iztisih in perforacijah. Uporaba IUS, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Glede na podatke z IUS z večjim odmerkom levonorgestrela je približno 80 % žensk, ki so želele zanositi, zanosilo v 12 mesecih po odstranitvi sistema.

Varnostni profil zdravila Jaydess, ki so ga opazovali v študiji, v katero so bile vključene 304 mladostnice, je v skladu s profilom pri odrasli populaciji. Pričakovano je, da je učinkovitost pri mladostnicah, mlajših od 18 let, enaka kot pri ženskah, starejših od 18 let.

Pri uporabi zdravila Jaydess so spremembe v menstrualnih vzorcih posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in ne odražajo nujno dejanskega ovarijskega ciklusa. Pri ženskah z različnimi vzorci krvavitev niso našli očitnih razlik v razvoju folikla, ovulaciji in tvorbi estradiola in progesterona. V procesu zaviranja proliferacije endometrija se lahko v prvem mesecu uporabe krvavkast izcedek pojavi pogosteje. Nato močna supresija endometrija skrajša trajanje in zmanjša obilnost menstrualnih krvavitev med uporabo zdravila Jaydess. Blage krvavitve pogosto preidejo v oligomenorejo ali amenorejo. Delovanje jajčnikov ostane normalno in ravni estradiola se ohranijo tudi pri uporabnicah zdravila Jaydess, ki so amenoroične.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel se sprošča lokalno v maternično votlino. *In vivo* krivulja sproščanja je na začetku značilno strma, nato pa progresivno počasi pada, zato je od prvega leta do konca načrtovane 3-letne uporabe sprememba majhna. Ocenjene *in vivo* hitrosti vnosa za različna časovna obdobja so navedene v preglednici 3.

Preglednica 3: Ocenjene *in vivo* hitrosti sproščanja na podlagi *ex vivo* opazovanih podatkov o ostanku vsebnosti

Čas	Ocenjena <i>in vivo</i> hitrost sproščanja [mikrogramov/24 ur]
24 dni po vstavitvi	14
60 dni po vstavitvi	10
1 leto po vstavitvi	6
3 leta po vstavitvi	5
Povprečje v času 1. leta	8
Povprečje v času 3 let	6

Absorpcija

Glede na izmerjene serumske koncentracije se začne levonorgestrel iz IUS sproščati v maternično votlino takoj po vstavitvi. Sistemske razpoložljivega je več kot 90 % sproščenega levonorgestrela. Največje serumske koncentracije levonorgestrela so dosežene v prvih dveh tednih po vstavitvi zdravila Jaydess. Sedem dni po vstavitvi je bila določena povprečna koncentracija levonorgestrela 162 pg/ml (5. percentil: 102 pg/ml – 95. percentil: 249 pg/ml). Nato serumske koncentracije levonorgestrela sčasoma padajo in po treh letih dosežejo povprečne koncentracije 59 pg/ml (5. percentil: 36 pg/ml – 95. percentil: 92 pg/ml). Pri uporabi intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, visoka lokalna izpostavljenost učinkovini v maternični votlini povzroči močan koncentracijski gradient preko endometrija v miometrij (gradient iz endometrija v miometrij je > 100-kraten) in majhne koncentracije levonorgestrela v serumu (gradient iz endometrija v serum je > 1.000-kraten).

Porazdelitev

Levonorgestrel je nespecifično vezan na serumske albumin in specifično na spolne hormone vežeči globulin (SHBG - *sex hormone-binding globulin*). Manj kot 2 % levonorgestrela v obtoku je prisotnega kot prosti steroid. Levonorgestrel se z visoko afiniteto veže na SHBG. Skladno s tem spremembe v koncentraciji SHBG v serumu vplivajo na povečanje (pri večjih koncentracijah SHBG) ali zmanjšanje (pri manjših koncentracijah SHBG) skupne koncentracije levonorgestrela v serumu. V prvem mesecu po vstavitvi zdravila Jaydess se koncentracija SHBG v povprečju zmanjša za približno 15 % in ostane stabilna 3 leta uporabe. Povprečni navidezni volumen porazdelitve levonorgestrela je približno 106 l.

Biotransformacija

Levonorgestrel se obsežno presnovi. Najpomembnejši presnovni poti sta redukcija $\Delta 4$ -3-okso skupine in hidroksilacija na mestih 2 α , 1 β in 16 β , ki jima sledi konjugacija. CYP3A4 je glavni encim, ki je vključen v oksidativno presnovo levonorgestrela. Dostopni *in vitro* podatki kažejo, da so s CYP posredovane reakcije biotransformacije lahko manjšega pomena za levonorgestrel v primerjavi z redukcijo in konjugacijo.

Izločanje

Celotni očistek levonorgestrela iz plazme je približno 1,0 ml/min/kg. V nespremenjeni obliki se levonorgestrel izloči le v sledovih. Presnovki se izločajo v blatu in seču v razmerju približno 1. Razpolovni čas izločanja je približno en dan.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika levonorgestrela je odvisna od koncentracije SHBG, na katero pa vplivajo estrogeni in androgeni. Zmanjšanje koncentracije SHBG povzroči zmanjšanje celokupne koncentracije levonorgestrela v serumu. To kaže, da je farmakokinetika levonorgestrela glede na čas nelinearna. Glede na to, da zdravilo Jaydess deluje predvsem lokalno, ni pričakovati, da bi to vplivalo na učinkovitost zdravila Jaydess.

Pediatrična populacija

V enoletni študiji III. faze pri mladostnicah po prvi mesečni krvavitvi (povprečno starih 16,2 leti; v starosti 12 do 18 let) je analiza farmakokinetike pri 283 mladostnicah pokazala, da je ocenjena serumska koncentracija levonorgestrela rahlo večja (približno 10 %) pri mladostnicah v primerjavi z odraslimi ženskami. To je povezano z na splošno nižjo telesno maso pri mladostnicah. Meje, ki so jih določili za mladostnice, so v mejah, določenih za odrasle ženske, in so zelo podobne.

Po vstavitvi zdravila Jaydess ni pričakovati razlik v farmakokinetiki levonorgestrela med mladostnicami in odraslimi ženskami.

Etnične razlike

Izvedena je bila 3-letna študija III. faze v Azijsko-Pacifiški regiji (93 % azijskih žensk, 7 % drugih etničnih skupin) z uporabo zdravila Jaydess. Primerjava farmakokinetičnih značilnosti levonorgestrela pri azijskem prebivalstvu te študije s populacijo bele rase iz druge študije III. faze ni pokazala klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti in drugih farmakokinetičnih parametrih. Dodatno je bila dnevna stopnja sproščanja zdravila Jaydess enaka pri obeh populacijah.

Po vstavitvi zdravila Jaydess ni pričakovati razlik v farmakokinetiki levonorgestrela med ženskami iz različnih etničnih skupin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, farmakokinetike in toksičnosti, vključno z genotoksičnostjo in kancerogenim potencialom levonorgestrela, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah na opicah z intrauterinim sproščanjem levonorgestrela od 9 do 12 mesecev, so potrdili, da je učinkovina lokalno farmakološko učinkovita, da jo telo lokalno dobro prenaša in ni znakov sistemske toksičnosti. Po znotrajmaterni uporabi levonorgestrela pri kuncih niso opazili embriotoksičnosti. Varnost elastomernih sestavin hormonskega rezervoarja, polietilenskih snovi kot tudi srebrnega obročka izdelka, srebrovega profila in kombinacije elastomerov in levonorgestrela so ocenili s preiskavami genetske toksikologije v standardnih *in vitro* ter *in vivo* testnih sistemih kot tudi v testih biokompatibilnosti na miših, podganah, morskih prašičkih, kuncih ter *in vitro* testnih sistemih. Bioinkompatibilnosti niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polidimetilsiloksanski elastomer
brezvodni koloidni silicijev dioksid
polietilen
barijev sulfat
črn železov oksid (E172)
srebro

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

To zdravilo je posamično pakirano v termično obdelan pretisni omot (PETG) s folijo (PE), ki se jo lahko odstrani/odlepi.

Velikosti pakiranj: 1 x 1 in 5 x 1.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Pri vsakem sistemu je treba upoštevati aseptične pogoje za ravnanje z zdravilom. Če je pečat na sterilnem pakiranju pretrgan, je treba sistem zavreči z upoštevanjem lokalnih smernic za ravnanje z biološko nevarnimi odpadki. Na ta način je treba zavreči tudi odstranjeno zdravilo Jaydess in inserter. Z zunanjo ovojnino in notranjim pretisnim omotom se lahko ravna kot z gospodinjskimi odpadki.

Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike (glejte poglavje 4.2).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00810/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 3. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 1. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.9.2020