

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jaydess 13,5 mg sistem cu cedare intrauterină.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 13,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Pentru detalii privind ratele de cedare, vezi pct. 5.2.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sistem cu cedare intrauterină (SIU).

Medicamentul constă dintr-o substanță albă sau galben pal, acoperită cu o membrană semiopacă, care este montată pe porțiunea verticală a dispozitivului în formă de T. În plus, porțiunea verticală conține un inel din argint situat în apropierea brațelor orizontale. Dispozitivul alb în formă de T are o buclă la un capăt al porțiunii verticale și două brațe orizontale la celălalt capăt. La buclă sunt atașate firele de culoare maro pentru extragere. Porțiunea verticală a sistemului intrauterin (SIU) este încărcată în tubul de inserție, în vârful insertorului. SIU și insertorul sunt practic lipsite de impurități vizibile.

Dimensiunile Jaydess: 28 x 30 x 1,55 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție timp de până la 3 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Jaydess se introduce în cavitatea uterină și este eficace timp de până la 3 ani.

Inserția și extragerea/înlocuirea

Se recomandă ca Jaydess se fie introdus numai de către medici/cadre medicale cu experiență în introducerea SIU și/sau care au fost instruiți în ceea ce privește procedura de inserție a Jaydess.

Jaydess se introduce în cavitatea uterină în primele șapte zile de la debutul menstruației. Jaydess poate fi înlocuit cu un sistem nou în orice moment al ciclului menstrual. Jaydess poate fi introdus, de asemenea, imediat după un avort în primul trimestru de sarcină.

Insertia postpartum trebuie amânată până când procesul de involuție a uterului este complet, dar nu mai curând de șase săptămâni după naștere. În cazul în care involuția întârzie în mod semnificativ, se recomandă să așteptați până trec 12 săptămâni postpartum.

În cazul unei inserții dificile și/sau al unei dureri sau sângerări excepționale în timpul sau după inserție, trebuie luată în considerare posibilitatea unei perforații și trebuie luate măsuri adecvate, cum sunt examinarea fizică și ecografia. Doar examinarea fizică poate să nu fie suficientă pentru a exclude perforația parțială, care este posibil să fi apărut chiar dacă firele sunt încă vizibile.

Jaydess poate fi deosebit de alte sisteme intrauterine prin combinarea vizibilității inelului de argint la ecografie și culoarea maro a firelor pentru extragere. Cadrul T al Jaydess conține sulfat de bariu, care îl face vizibil la examinarea prin radiografie.

Jaydess se extrage trăgând ușor de fire cu o pensă. Dacă firele nu sunt vizibile, și se determină ecografic că sistemul este în interiorul cavității uterine, acesta poate fi extras cu ajutorul unei pense înguste. Aceasta poate impune dilatarea canalului cervical sau intervenție chirurgicală.

Sistemul trebuie extras cel târziu la sfârșitul celui de-al treilea an. Dacă femeia dorește să continue utilizarea aceleiași metode, se poate insera imediat un sistem nou, după extragerea celui inițial.

Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată într-un interval de 7 zile de la debutul menstruației, în cazul în care femeia are menstrue regulate. Dacă sistemul este extras în alt moment al ciclului menstrual sau femeia nu are menstrue regulate și femeia a avut un contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini. Pentru a asigura continuitatea contracepției trebuie introdus imediat un nou sistem sau o metodă contraceptivă alternativă trebuie inițiată.

După extragerea Jaydess, sistemul trebuie examinat pentru a se asigura că acesta este intact.

Pacientele în vârstă

Jaydess nu a fost studiat la femei cu vârsta de peste 65 de ani. Nu există nicio indicație pentru utilizarea Jaydess la femeile aflate în post-menopauză.

Pacientele cu insuficiență hepatică

Jaydess nu a fost studiat la femei cu insuficiență hepatică. Jaydess este contraindicat la femeile cu boală hepatică acută sau cu tumoră hepatică (vezi pct. 4.3).

Pacientele cu insuficiență renală

Jaydess nu a fost studiat la femei cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu este indicată utilizarea acestui sistem înainte de instalarea menarhei. Pentru date referitoare la eficacitate și siguranță, vezi pct 5.1.

Mod de administrare

A se insera de către un cadru medical, utilizând tehnici aseptice.

Jaydess este furnizat cu un insertor într-un ambalaj steril, care nu trebuie deschis până la momentul la care se face inserția. A nu se resteriliza. Așa cum este furnizat, Jaydess este de unică folosință. A nu se

utiliza în cazul în care blisterul este deschis sau deteriorat. A nu se insera după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP.

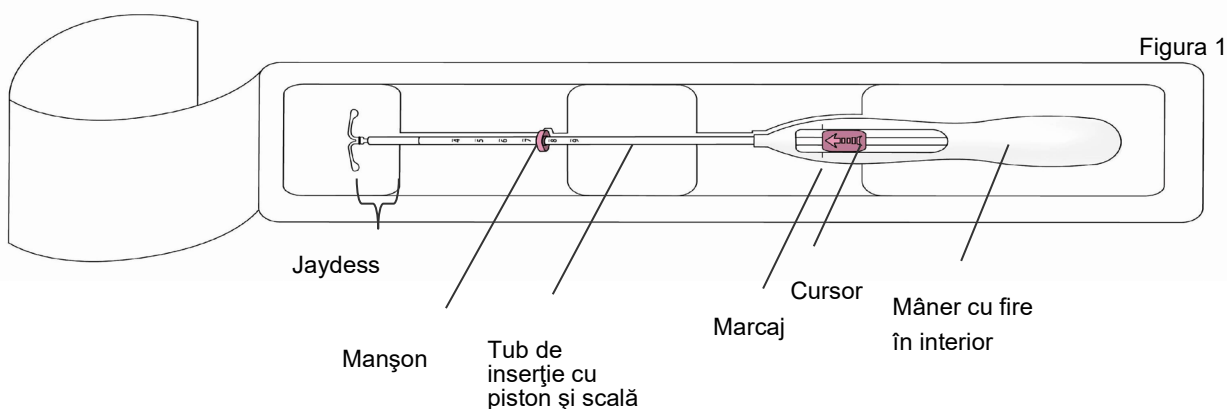
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pregătire pentru inserție

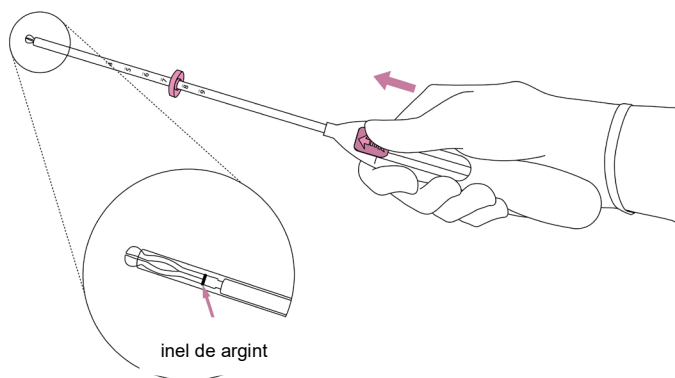
- Se examinează pacienta pentru a stabili dimensiunea și poziția uterului, pentru a detecta orice semne de infecții genitale acute sau alte contraindicații pentru utilizarea Jaydess. Dacă există îndoieli cu privire la prezența unei sarcini, trebuie efectuat un test de sarcină.
- Se introduce un specul, se vizualizează colul uterin iar apoi se dezinfectează bine colul uterin și vaginul cu o soluție antiseptică adecvată.
- Dacă este necesar, se solicită ajutorul unui asistent.
- Se ține buza anterioară a colului uterin cu o pensă de col sau un alt tip de pensă pentru a stabiliza uterul. Dacă uterul este retrovers, poate fi mai potrivită fixarea buzei posterioare a colului uterin. Se poate aplica o tracționare ușoară asupra pensei pentru a alinia canalul cervical. Pensa trebuie să rămână fixată în poziție și trebuie menținută tracționarea ușoară asupra colului uterin pe toată durata procedurii de inserție.
- Se introduce histerometrul prin canalul cervical către fundul uterin, pentru a măsura adâncimea și a confirma direcția cavității uterine și pentru a exclude orice dovezi de anomalii intrauterine (de exemplu, sept, fibroame submucoase) sau un dispozitiv intrauterin introdus anterior care nu a fost îndepărtat. Dacă apar dificultăți, luați în considerare dilatarea canalului cervical. Dacă este necesară dilatarea cervicală, luați în considerare utilizarea analgezicelor și/sau a analgeziei paracervicale.

Inserția

1. Se desface complet ambalajul steril (Figura 1). Apoi se utilizează tehnici aseptice și mănuși sterile.



2. Se împinge înainte cursorul în direcția indicată de săgeată, până la poziția cea mai îndepărtată, pentru a încărca Jaydess în tubul de inserare (Figura 2).



IMPORTANT! Nu se trage în jos de cursor deoarece acest lucru poate elibera Jaydess prematur. Odată eliberat, Jaydess nu poate fi reîncărcat.

3. Menținând cursorul în poziția cea mai avansată, se poziționează marginea **superioară** a manșonului astfel încât să corespundă histerometriei (Figura 3).

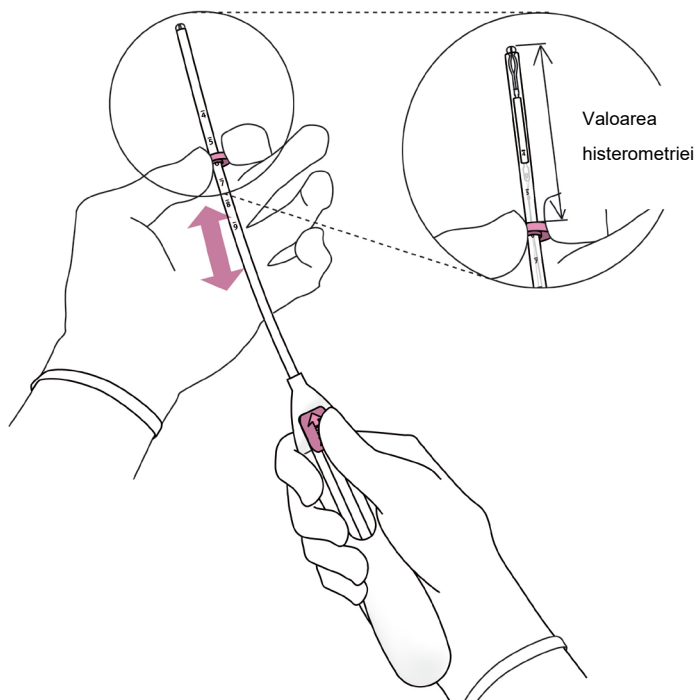


Figura 3

4. În timp ce se ține cursorul în poziția **cea mai avansată**, se introduce insertorul în colul uterin până când manșonul ajunge la aproximativ 1,5-2,0 cm distanță de colul uterin (Figura 4).

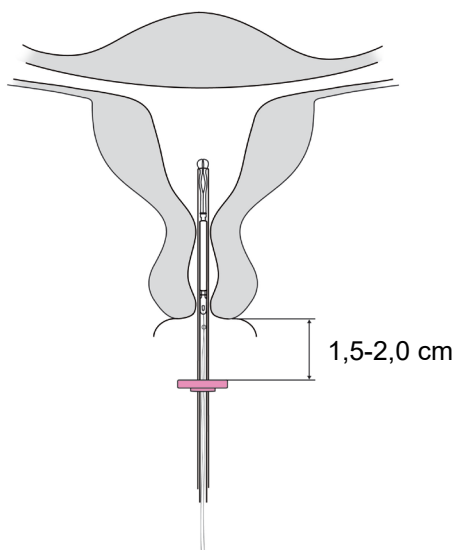


Figura 4

IMPORTANT! Nu trebuie forțată inserarea. Dacă este necesar, se dilatează canalul cervical.

5. Ținând insertorul în poziție fixă, se **trage cursorul până la semn** pentru deschiderea brațelor orizontale ale Jaydess (Figura 5). Se așteaptă 5-10 secunde pentru ca brațele orizontale să se deschidă complet.

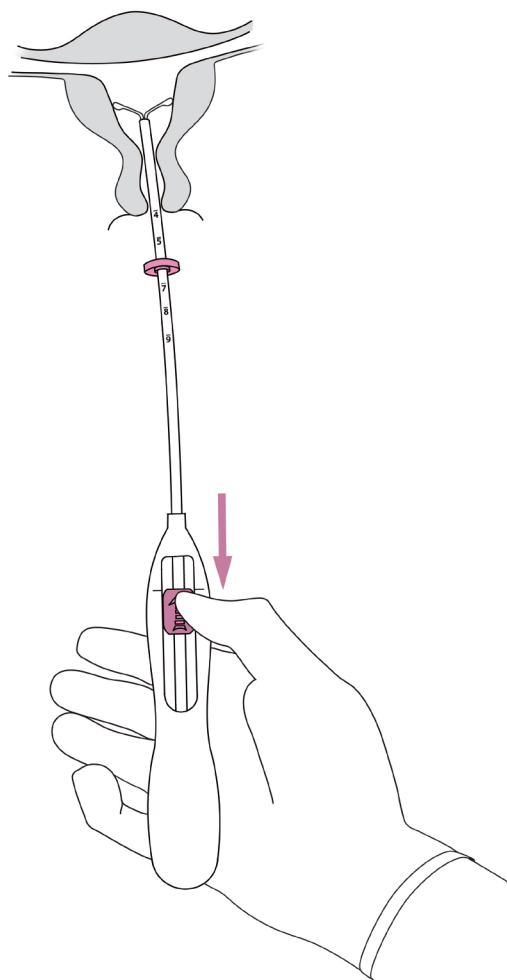


Figura 5

6. Se împinge insertorul ușor spre fundul uterului **până când manșonul atinge colul uterin**. Jaydess se află acum în poziția fundică (Figura 6).

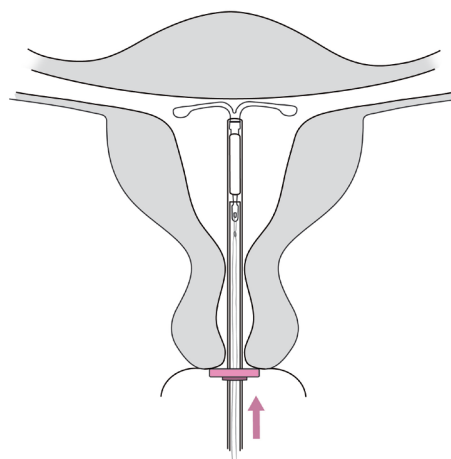


Figura 6

7. Menținând inseratorul în poziție, se eliberează Jaydess trăgând **cursorul în jos până la capăt** (Figura 7). Ținând cursorul în cea mai joasă poziție, se scoate ușor inseratorul, trăgându-l afară. **Se taie firele** astfel încât să rămână aproximativ 2-3 cm vizibili în afara colului uterin.

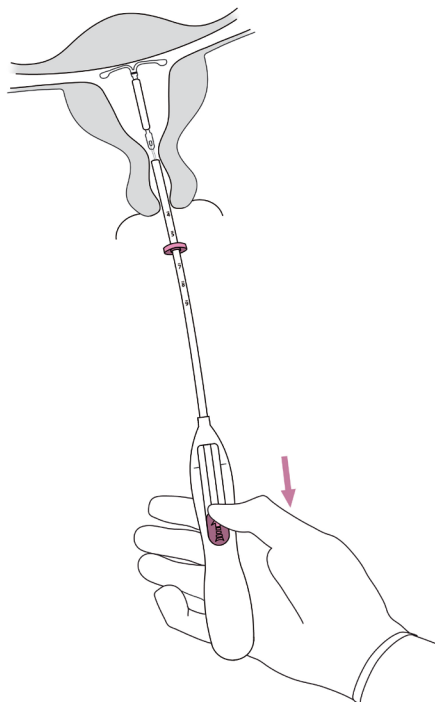


Figura 7

IMPORTANT! Dacă există suspiciunea că sistemul nu se află în poziția corectă, se verifică poziționarea acestuia (de exemplu ecografic). Se extrage sistemul dacă nu este poziționat corect în cavitatea uterină. Un sistem extras nu trebuie reintrodus.

Extragerea/înlocuirea

Pentru extragere/ înlocuire, vezi pct. 4.2 *Inserția și extragerea/înlocuirea*.

Jaydess se extrage trăgând ușor de fire cu o pensă (Figura 8).

Se poate introduce un nou sistem Jaydess imediat după extragere.

După extragerea sistemului Jaydess acesta se va examina pentru a fi sigur că este intact.

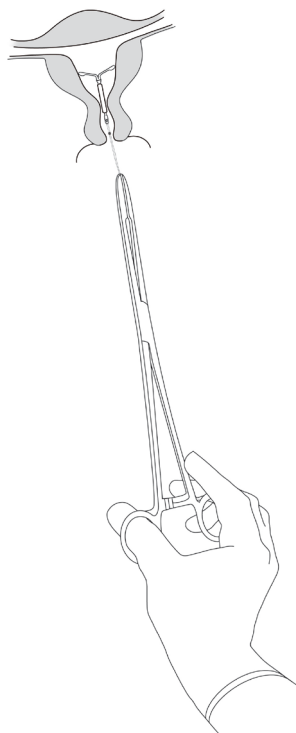


Figura 8

4.3 Contraindicații

- Prezența unei sarcini (vezi pct. 4.6);
- Boală inflamatorie pelvină acută sau recurentă sau afecțiuni asociate cu un risc crescut de infecții pelvine;
- Cervicită acută sau vaginită;
- Endometrită postpartum sau avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni;
- Neoplazii intraepiteliale cervicale până la dispariția acestora;
- Patologie malignă uterină sau cervicală;
- Tumori progestogen-dependente, de exemplu cancer de sân
- Hemoragie uterină anormală de etiologie necunoscută;
- Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibrom care poate afecta inserția și /sau retenția sistemului intrauterin (adică dacă deformează cavitatea uterină);
- Afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Jaydess trebuie utilizat cu precauție după consultul unui specialist sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului dacă oricare dintre situațiile următoare există sau apare pentru prima dată:

- migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie
- cefalee foarte severă
- icter
- creștere importantă a tensiunii arteriale
- afecțiuni arteriale severe, de tipul accidentului vascular cerebral sau al infarctului miocardic

Dozele mici de levonorgestrel pot afecta toleranța la glucoză; la femeile diabetice care utilizează Jaydess este necesară monitorizarea glicemiei. Cu toate acestea, în general nu este nevoie să se modifice regimul terapeutic al femeilor diabetice care utilizează sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel.

Consult/ examinare medicală

Înainte de inserție, femeia trebuie informată asupra beneficiilor și riscurilor Jaydess, inclusiv asupra semnelor și simptomelor perforației și asupra riscului unei sarcini ectopice, vezi mai jos. Trebuie efectuat un examen clinic, care să includă un examen pelvin și examinarea sânilor. Frotiul cito-vaginal trebuie efectuat în funcție de necesitate, conform recomandării medicului de specialitate. Trebuie exclusă prezența unei sarcini sau a bolilor transmisibile sexual. Infecțiile genitale trebuie tratate eficient înainte de inserție. Trebuie determinate poziția uterului și dimensiunea cavității uterine. Pentru a asigura o eficacitate maximă și a reduce riscul expulziei este extrem de importantă poziționarea fundică a Jaydess. Trebuie urmate cu strictețe instrucțiunile de inserare.

Trebuie acordată o atenție specială instruirii privind metoda corectă de inserție.

Inserția și extragerea se pot asocia cu oarecare durere și sângerare. Procedura poate antrena o reacție vasovagală (de exemplu sincopă sau o criză convulsivă la paciente cu epilepsie).

Femeia trebuie reexaminată la 4-6 săptămâni după inserție pentru a verifica firele și pentru a se asigura că sistemul se află în poziția corectă. Ulterior, se recomandă ca femeia să vină la control o dată pe an sau mai frecvent, dacă există indicații clinice.

Jaydess nu poate fi utilizat ca metodă contraceptivă postcoitală.

Nu a fost stabilită utilizarea Jaydess pentru tratamentul sîngerărilor menstruale abundente sau protecția împotriva hiperplaziei endometriale în timpul tratamentului de substituție hormonală. De aceea nu este recomandat a fi utilizat în astfel de situații.

Sarcina ectopică

În studiile clinice, incidența apariției unei sarcini ectopice cu Jaydess a fost de aproximativ 0,11 la 100 femei-ani. Aproximativ jumătate dintre sarcinile care apar în timpul utilizării Jaydess este posibil să fie ectopice.

Femeile care iau în considerare utilizarea Jaydess trebuie instruite cu privire la semnele, simptomele și riscurile unei sarcini ectopice. La femeile care rămân gravide în timpul utilizării Jaydess trebuie luată în considerare și evaluată posibilitatea unei sarcini ectopice.

Femeile cu antecedente de sarcină ectopică, intervenție chirurgicală la nivelul trompelor uterine sau infecție pelvină prezintă un risc crescut de sarcină ectopică. Trebuie luată în considerare probabilitatea unei sarcini ectopice în cazul durerii în zona inferioară a abdomenului – în special în asocieră cu lipsa ciclurilor menstruale sau dacă o femeie cu amenoree începe să sângereze.

Deoarece o sarcină ectopică poate avea impact asupra fertilității viitoare, beneficiile și riscurile asociate utilizării Jaydess trebuie atent evaluate, în special la femeile nulipare.

Utilizarea la femeile nulipare: Jaydess nu reprezintă prima alegere pentru contracepție la femeile nulipare deoarece experiența clinică este limitată.

Efecte asupra tipologiei sîngerărilor menstruale

La majoritatea utilizatoarelor Jaydess se preconizează modificări asupra tipului de sîngerare menstruală. Aceste modificări sunt rezultatul acțiunii directe a levonorgestrelului asupra endometrului și pot să nu fie corelate cu activitatea ovariană.

Sîngerările neregulate și petele de sânge sunt frecvente în primele luni de utilizare. Ulterior, supresia puternică a endometrului duce la reducerea duratei și volumului sîngerărilor menstruale. Fluxul redus se transformă frecvent în oligomenoree sau amenoree.

În studiile clinice au apărut treptat sîngerări menstruale mai puțin frecvente și/sau amenoree. La sfârșitul celui de al treilea an, la aproximativ 22,3% și la respectiv 11,6% dintre utilizatoare au apărut sîngerări menstruale mai puțin frecvente, și/sau amenoree. Dacă menstruația nu apare în interval de șase săptămâni de la debutul menstruației precedente trebuie avută în vedere posibilitatea unei sarcini. Nu este necesară efectuarea repetată a unor teste de sarcină la femeile cu amenoree decât dacă există și alte semne de sarcină.

Dacă sîngerările devin mai abundente și/sau mai neregulate de-a lungul timpului, trebuie luate măsuri diagnostice adecvate, deoarece sîngerările neregulate pot fi semne ale existenței polipilor, hiperplaziei sau cancerului de endometru, iar sîngerările abundente pot fi un semn al expulziei accidentale a sistemului intrauterin.

Infecție pelvină

Deși Jaydess și insertorul sunt furnizate sterile, pot deveni, din cauza contaminării bacteriene din timpul inserției, un vehicul pentru transportul microbilor în tractul genital superior. În timpul utilizării sistemelor intrauterine (SIU) sau dispozitivelor intrauterine (DIU) s-a raportat infecție pelvină. În studiile clinice, s-a observat mai frecvent boala inflamatorie pelviană (BIP) la începutul utilizării Jaydess, ceea ce este în acord cu datele publicate pentru DIU cu cupru, la care cea mai crescută rată de BIP apare în timpul primelor 3 săptămâni de la inserție și scade ulterior.

Înainte de a alege utilizarea Jaydess, trebuie evaluate complet pacientele pentru factorii de risc asociați infecției pelvine (de exemplu parteneri sexuali multipli, infecții transmise pe cale sexuală, antecedente de BIP). Infecțiile pelvine de tipul BIP pot avea consecințe grave și pot afecta fertilitatea, putând crește riscul de sarcină ectopică.

Ca și în cazul altor proceduri ginecologice sau chirurgicale, după inserarea unui DIU, pot să apară infecții severe sau sepsis (inclusiv sepsis cu streptococ de grup A), deși acest lucru este extrem de rar.

Dacă femeia se confruntă cu endometrită recurentă sau cu boală inflamatorie pelvină sau dacă o infecție acută este severă sau nu răspunde la tratament, Jaydess trebuie extras.

Sunt indicate examinările bacteriologice și se recomandă monitorizarea, chiar și în cazul unor simptome discrete care indică infecție.

Expulzia

În studiile clinice efectuate cu Jaydess, incidența expulziei a fost redusă și s-a situat la același interval cu cel raportat pentru alte dispozitive intrauterine (DIU) și sisteme intrauterine (SIU). Simptomele unei expulzii parțiale sau complete a Jaydess pot include sângerare sau durere. Totuși, poate apărea expulzia parțială sau completă fără ca femeia să o observe, ceea ce duce la scăderea sau pierderea protecției contraceptive. Având în vedere că Jaydess reduce sângerarea menstruală în timp, creșterea sângerării menstruale poate indica o expulzie.

Un sistem Jaydess expulzat parțial trebuie extras. Poate fi introdus un nou sistem la acel moment, cu condiția să fi fost exclusă prezența unei sarcini.

Femeia trebuie instruită cum să verifice firele Jaydess și să contacteze cadrul medical dacă nu poate simți firele.

Perforația

Perforația sau penetrarea corpului uterin sau a colului uterin de către un sistem intrauterin, poate apărea, cel mai adesea în timpul inserției, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât mai târziu și poate reduce eficacitatea Jaydess. În cazul inserției dificile și/sau a unei dureri sau sângerări excepționale în timpul inserției sau după aceasta, trebuie luate imediat măsuri pentru excluderea perforației, cum sunt examinarea fizică și ecografia. Respectivul sistem trebuie extras; intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de DIU (N = 61448 femei) cu perioada de observație de 1 an, incidența perforației a fost de 1,3 (95% ÎI: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiu tip cohortă; 1,4 (95% ÎI: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu un alt SIU-LNG și 1,1 (95% ÎI: 0,7 – 1,6) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu DIU pe bază de cupru.

Studiul a arătat că atât inserarea în timpul alăptării cât și inserarea până la 36 de săptămâni de la naștere au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tabel 1). Ambii factori de risc au fost independenți de tipul de DIU inserat.

Tabel 1: Incidența perforației la 1000 inserări pentru întreg studiul tip cohortă observată pe o perioadă mai lungă de 1 an, separat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)

	Alăptare la momentul inserării	Fără alăptare la momentul inserării
Inserare ≤ 36 săptămâni după naștere	5,6 (95% ÎI 3,9-7,9; n=6047 inserări)	1,7 (95% ÎI 0,8-3,1; n=5927 inserări)
Inserare > 36	1,6	0,7

săptămâni după naștere	(95% ÎI 0,0-9,1; n=608 inserări)	(95% ÎI 0,5-1,1; n=41.910 inserări)
------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

Extinderea perioadei de observație la 5 ani într-un subgrup al acestui studiu (N = 39009 femei la care s-a inserat un alt SIU pe bază de levonorgestrel sau DIU pe bază de cupru, la 73% dintre aceste femei au existat informații disponibile în ultimii 5 ani de monitorizare), incidența perforării detectată în orice moment pe parcursul întregii perioade de 5 ani a fost de 2,0 (95% ÎI: 1,6 - 2,5) la 1000 de inserții.

Alăptarea la momentul inserției și inserția până la 36 de săptămâni după naștere au fost confirmate ca fiind factori de risc și în subgrupul care a fost monitorizat timp de 5 ani.

Riscul de perforații poate fi crescut la femeile cu uter retrovers fix.

Reexaminarea după inserare trebuie să urmeze recomandările menționate mai sus la punctul "Consult/examinare medicală " care pot fi adaptate conform indicației clinice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

Pierderea firelor

Dacă firele pentru extragere nu sunt vizibile la nivelul colului uterin la examinările de control, trebuie exclusă posibilitatea expulziei accidentale și prezența unei sarcini. Este posibil ca firele să se fi retras în uter sau canalul cervical, putând reapărea în timpul următorului ciclu menstrual. Dacă a fost exclusă posibilitatea prezenței unei sarcini, firele pot fi în general localizate prin examinarea delicată a canalului cervical cu un instrument adecvat. Dacă nu pot fi găsite, trebuie luată în considerare posibilitatea expulzării sau a perforației. Poate fi utilizată o examinare ecografică pentru a verifica poziția sistemului. Dacă nu este disponibilă o ecografie sau aceasta nu are succes, se poate apela la radiografie pentru a localiza Jaydess.

Chisturi ovariene / foliculi ovarieni măriți

Deoarece efectul contraceptiv al Jaydess se datorează, în principal, efectelor sale locale la nivelul uterului, la femeile aflate la vârsta fertilă nu apare în general nicio modificare a funcției ovulatorii, incluzând dezvoltarea foliculară regulată, eliberarea de ovocite și atrezia foliculară. Uneori atrezia foliculului este întârziată și poate continua foliculogeneza. Acești foliculi măriți nu pot fi diferențiați din punct de vedere clinic de chisturile ovariene și au fost raportați în studiile clinice ca reacții adverse la medicament la aproximativ 13,2% dintre femeile care au utilizat Jaydess, incluzând chist ovarian, chist ovarian hemoragic și chist ovarian perforat. În mare parte aceste chisturi sunt asimptomatice, cu toate că unele pot fi însoțite de durere pelvină sau dispareunie.

În majoritatea cazurilor, foliculii măriți se remit spontan pe durata a două până la trei luni de ținere sub observație. Dacă un folicul mărit nu se remite spontan, pot fi adecvate monitorizarea ecografică continuă și alte măsuri de diagnosticare/terapeutice. Rar poate fi necesară intervenția chirurgicală.

Tulburări psihice

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Informațiile privind prescrierea medicamentelor administrate concomitent trebuie consultate pentru a identifica interacțiunile potențiale.

Efectele altor medicamente asupra Jaydess

Pot apărea interacțiuni cu medicamente care induc enzime hepatice microzomale, care pot duce la eliminare crescută sau scăzută a hormonilor sexuali.

Substanțe care cresc clearance-ul levonorgestrel, de exemplu:

Fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și posibil, de asemenea, oxcarbazepină, topiramat, felbamat, griseofulvin și produse care conțin sunătoare.

Influența acestor medicamente asupra eficacității contraceptive a Jaydess nu este cunoscută, însă nu se consideră a fi de importanță majoră, datorită mecanismului de acțiune local.

Substanțe cu efect variabil asupra clearance-ului levonorgestrel:

Când sunt administrați concomitant cu hormoni sexuali, mulți inhibitori de protează HIV/HCV și inhibitori de non-nucleozid revers transcriptază pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice de progestină.

Substanțe care scad clearance-ul levonorgestrel (inhibitori enzimatici), de exemplu:

Inhibitori puternici și moderati ai CYP3A4, cum ar fi azolii antifungici (de exemplu, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macrolide (de exemplu, claritromicina, eritromicina), diltiazem și sucul de grepfrut pot crește concentrațiile plasmatice ale progestinei.

Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM)

Testarea non-clinică a demonstrat că este posibilă scanarea în siguranță a unei paciente după montarea Jaydess, în următoarele condiții: câmp magnetic static de nivel 3-Tesla sau mai puțin, gradient spațial maxim al câmpului magnetic de 720-Gauss/cm sau mai puțin. În aceste condiții, la o scanare de 15 minute, creșterea maximă a temperaturii apărută la nivelul Jaydess a fost de 1,8°C. Poate apărea un număr redus de artefacte dacă zona de interes se află exact în aceeași regiune sau este relativ apropiată de poziția Jaydess.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Utilizarea unui sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel nu afectează cursul fertilității viitoare. La extragerea sistemului intrauterin, nivelul normal de fertilitate al femeii revine la normal (vezi pct. 5.1).

Sarcina

Este contraindicată inserția Jaydess la o femeie gravidă (vezi pct. 4.3).

Dacă o femeie rămâne gravidă pe durata utilizării Jaydess, trebuie exclusă prezența unei sarcini ectopice și se recomandă extragerea cât mai rapidă a sistemului, deoarece sistemul intrauterin lăsat *in situ* poate crește riscul de avort și de naștere prematură. Extragerea Jaydess sau sondarea uterului poate determina, de asemenea, avort spontan. Dacă femeia dorește să păstreze sarcina și sistemul nu poate fi extras, trebuie informată asupra riscurilor și a posibilelor consecințe ale nașterii premature asupra copilului. Evoluția unei astfel de sarcini trebuie monitorizată cu atenție. Femeia trebuie instruită să raporteze toate simptomele sugestive pentru apariția unor complicații ale sarcinii, cum sunt crampele abdominale însoțite de febră.

Din cauza administrării intrauterine și a expunerii locale la levonorgestrel (LNG), trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unui efect de virilizare la fătul de sex feminin. Experiența clinică în ceea ce privește rezultatul sarcinilor sub tratament cu Jaydess este limitată din cauza eficacității contraceptive ridicate. Femeile trebuie informate că, până în prezent, nu există dovezi ale unor anomalii congenitale determinate de utilizarea unui sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel în cazurile cu sarcini duse la termen cu sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel lăsat pe loc.

Alăptarea

În general, utilizarea unei metode bazate numai pe progestogeni la șase săptămâni postpartum nu pare să exercite efecte negative asupra creșterii sau dezvoltării copilului. Un sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel nu afectează cantitatea sau calitatea laptelui matern. Cantități mici de progestogen (aproximativ 0,1% din doza de levonorgestrel) trec în laptele matern la mamele care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Jaydess nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea femeilor manifestă modificări ale tipului de sângerare menstruală după inserția Jaydess. În timp, frecvența amenoreei și a sângerărilor ocazionale crește, iar frecvența sângerărilor prelungite, neregulate și frecvente scade. În studiile clinice s-au observat următoarele tipuri de sângerare:

Tabelul 2: Tipuri de sângerare raportate pentru Jaydess în studii clinice

Jaydess	În primele 90 zile	În următoarele 90 zile	La sfârșitul anului 1	La sfârșitul anului 3
Amenoree	< 1%	3%	6%	12%
Sângerări cu frecvență neregulată/ocasionale	8%	19%	20%	22%
Sângerări frecvente	31%	12%	8%	4%
Sângerări neregulate*	39%	25%	18%	15%
Sângerări prelungite*	55%	14%	6%	2%

*Femeile care prezintă sângerări neregulate și prelungite pot fi incluse, de asemenea, într-una din celelalte categorii (excluzând amenoreea).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse la medicament (RAM) raportate la utilizarea Jaydess sunt rezumate în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$),
frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),
rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
foarte rare ($< 1/10000$).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări psihice		Dispoziție depresivă/ Depresie, Scăderea libidoului		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă		
Tulburări vasculare			Amețeli	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală/ pelvină	Greață		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee/Seboree	Alopecie	Hirsutism	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Modificări ale sângerărilor, inclusiv sângerare menstruală crescută și redusă, pete de sânge, sângerări neregulate și amenoree Chist ovarian* Vulvovaginită	Infecții ale tractului genital superior Dismenoree Dureri/senzație de disconfort la nivel mamar Expulzie a dispozitivului (completă sau parțială) Secreție vaginală	Perforație uterină**	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate		

* În studiile clinice s-au raportat chisturi ovariene ca RA dacă acestea au fost chisturi anormale, non-funcționale și/sau au avut un diametru > 3 cm la examinarea ecografică.

** Această frecvență se bazează pe un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoarele de alte SIU-LNG și DIU pe bază de cupru care arată că alăptarea la momentul inserării și inserarea de până la 36 de săptămâni de la naștere sunt factori de risc independenți pentru apariția perforației (vezi pct. 4.4 la Perforația). În studiile clinice cu Jaydess care au exclus femeile care alăptează, frecvența perforației a fost „rară”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La utilizarea sistemului intrauterin cu cedare de levonorgestrel s-au raportat cazuri de hipersensibilitate incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem.

Dacă femeia rămâne gravidă în timpul utilizării Jaydess, probabilitatea relativă ca sarcina să fie ectopică este crescută (vezi pct. 4.4 la Sarcina ectopică).

Firele de extragere pot fi simțite de partener în timpul contactului sexual.

S-au raportat următoarele reacții adverse la medicament în asociere cu procedura de inserție sau cea de extragere a Jaydess: durere asociată procedurii, sângerare asociată procedurii, reacție vasovagală legată de inserție, însoțită de amețeli sau sincopă. Procedura poate precipita o criză convulsivă la o pacientă cu epilepsie.

Cazurile de sepsis (inclusiv sepsis cu streptococ grup A) au fost raportate după inserarea DIU (vezi pct. 4.4 la Infecție pelvină).

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al Jaydess observat într-un studiu la 304 adolescente a fost compatibil cu cel din grupul adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Fără relevanță.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: DIU din plastic cu progestogeni, codul ATC: G02BA03

Efecte farmacodinamice

Jaydess are efecte progestogenice în principal locale, la nivelul cavității uterine.

Concentrațiile crescute de levonorgestrel la nivelul endometrului determină fenomenul de scădere a numărului de receptori endometriali estrogenici și progesteronici. Endometrul devine relativ insensibil la estradiolul circulant, fiind observat un puternic efect antiproliferativ. În timpul utilizării se observă modificări morfologice ale endometrului și o slabă reacție locală de corp străin. Îngroșarea mucusului cervical împiedică trecerea spermei prin canalul cervical. Mediul local al uterului și al trompelor uterine inhibă mobilitatea și funcționalitatea spermatozoizilor, împiedicând fertilizarea. În studiile clinice efectuate cu Jaydess s-a observat ovulație la majoritatea subiecților studiați. Dovezi ale ovulației au fost observate la 34 din 35 femei în primul an, la 26 din 27 femei în al doilea an și la toate cele 26 femei în al treilea an.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea contraceptivă a Jaydess a fost evaluată într-un studiu clinic efectuat la 1432 femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 35 ani, care a inclus 38,8% (556) femei nulipare, din care 83,6% (465) erau nuligravide la utilizarea Jaydess. Indexul Pearl la 1 an a fost 0,41 (limite de încredere 95% 0,13 - 0,96) și Indexul Pearl la 3 ani a fost 0,33 (limite de încredere 95% 0,16 - 0,60). Rata de eșec a fost de aproximativ 0,4% la 1 an, iar rata de eșec cumulativă a fost de aproximativ 0,9% la 3 ani. Rata de eșec include, de asemenea, sarcini apărute din cauza expulziilor și perforațiilor nedetectate. Utilizarea unui sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel nu afectează cursul fertilității viitoare. Pe baza datelor provenite din utilizarea unui sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel cu doză mai mare, aproximativ 80% dintre femeile care au dorit să rămână gravide au conceput în decurs de 12 luni de la îndepărtarea sistemului.

Profilul de siguranță al Jaydess observat într-un studiu la 304 adolescente a fost compatibil cu cel din grupul adulților. Este de așteptat ca eficacitatea la adolescentele cu vârsta sub 18 ani să fie aceeași ca pentru utilizatoarele cu vârsta de 18 ani sau mai mari.

La utilizarea Jaydess, modificările tipului de sângerare menstruală sunt rezultatul acțiunii directe a levonorgestrelului asupra endometrului și pot să nu reflecte ciclul ovarian. Nu există o diferență clară în ceea ce privește dezvoltarea foliculară, ovulația sau producerea de estradiol și progesteron la femeile cu diferite tipuri de sângerare. În cursul procesului de inhibare a proliferării endometrului, poate apărea o creștere inițială a frecvenței petelor de sânge în decursul primelor luni de administrare. Ulterior, supresia puternică a endometrului duce la reducerea duratei și volumului sângerărilor menstruale în timpul utilizării Jaydess. Fluxul redus se transformă frecvent în oligomenoree sau amenoree. Funcția ovariană rămâne normală, cu menținerea concentrațiilor de estradiol chiar dacă utilizatoarele de Jaydess prezintă amenoree.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Levonorgestrelul se eliberează local în cavitatea uterină. Curbele de cedare *in vivo* sunt caracterizate de o etapă inițială de declin care scade progresiv și care se modifică puțin în timpul unui an și apoi până la sfârșitul perioadei de 3 ani de utilizare. Ratele estimate de cedare *in vivo* pentru diferite perioade de timp sunt furnizate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Ratele de cedare *in vivo* estimate pe baza datelor cu conținut rezidual *ex vivo*

Momentul	Rata estimată de eliberare <i>in vivo</i> [micrograme/24 ore]
La 24 de zile de la inserție	14
La 60 de zile de la inserție	10
La 1 an de la inserție	6
La 3 ani de la inserție	5
Media pe o perioadă de 1 an	8
Media pe o perioadă de 3 ani	6

Absorbție

După inserție, levonorgestrelul este eliberat din sistemul intrauterin în cavitatea uterină imediat, conform determinărilor concentrației plasmatice. Mai mult de 90 % din levonorgestrel eliberat este disponibil pe cale sistemică. Concentrațiile plasmatice maxime de levonorgestrel sunt atinse în primele două săptămâni după inserția Jaydess. La șapte zile de la inserție a fost determinată o concentrație medie de levonorgestrel de 162 pg/ml (percentila 5: 102pg/ml – percentila 95: 249 pg/ml). După aceea, concentrațiile plasmatice de levonorgestrel se reduc în timp, atingând concentrații medii de 59 pg/ml (percentila 5: 36pg/ml – percentila 95: 92 pg/ml) după 3 ani. La utilizarea unui sistem intrauterin cu cedare de levonorgestrel, expunerea locală crescută la medicament în cavitatea uterină determină un gradient crescut al concentrației de la endometru la miometru (gradient endometru - miometru > 100 ori) și concentrații reduse de levonorgestrel plasmatic (gradient endometru - plasmă > 1000 ori).

Distribuție

Levonorgestrelul se leagă nespecific de albumina serică și specific de SHBG (Sex Hormon Binding Globuline – globulina care leagă hormonii sexuali). Numai aproximativ 2% din levonorgestrelul aflat în circulație este prezent sub formă de steroid liber. Levonorgestrelul se leagă cu afinitate crescută de SHBG. În consecință, modificările concentrației plasmatice de SHBG duc la o creștere (la concentrații SHBG mai crescute) sau la o scădere (la concentrații SHBG mai scăzute) ale concentrației plasmatice totale de levonorgestrel. Concentrația de SHBG a scăzut cu aproximativ 15% în timpul primei luni de la inserția Jaydess și a rămas stabilă în cursul perioadei de 3 ani de utilizare. Volumul mediu de distribuție aparent al levonorgestrelului este de aproximativ 106 l.

Metabolizare

Levonorgestrelul este metabolizat extensiv. Căile metabolice cele mai importante sunt reducerea grupării Δ^4 -3-oxo și hidroxilarea în pozițiile 2 α , 1 β și 16 β , urmată de conjugare. CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea oxidativă a LNG. Datele disponibile *in vitro* sugerează că reacțiile de biotransformare mediate de CYP pot avea o relevanță minoră pentru LNG comparativ cu reducerea și conjugarea.

Eliminare

Clearance-ul total al levonorgestrelului din plasmă este de aproximativ 1,0 ml/min și kg. Numai cantități reziduale de levonorgestrel se elimină sub formă nemodificată. Metaboliții se elimină în materiile fecale și în urină într-un raport de eliminare de aproximativ 1. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 1 zi.

Linearitate/Non-linearitate

Farmacocinetica levonorgestrelului depinde de concentrația de SHBG, care este la rândul său influențată de estrogeni și androgeni. O scădere a concentrației de SHBG duce la o scădere a concentrației plasmatice totale de levonorgestrel indicând o farmacocinetică non-lineară a levonorgestrelului în funcție de timp. Pe baza acțiunii în principal locale a Jaydess, nu se preconizează niciun impact asupra eficacității Jaydess.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de faza III de un an la adolescente în post-menarhă (media de vârstă 16,2 între 12 și 18 ani), analiza farmacocinetică la 283 adolescente a prezentat concentrații serice estimate de LNG ușor crescute (aproximativ 10%) la adolescente comparativ cu femeile adulte. Aceasta se corelează cu greutatea corporală mai scăzută la adolescente. Intervalele estimate pentru adolescente se situează în intervalele estimate pentru femeile adulte arătând o similaritate mare.

Nu sunt așteptate diferențe în farmacocinetica levonorgestrel între adolescente și femeile adulte după inserarea Jaydess.

Diferențe etnice

Un studiu de fază III a fost desfășurat pe o perioadă de trei ani în regiunea Asia-Pacific (93% femei asiatice, 7% alte etnii) utilizând Jaydess. O comparație a caracteristicilor farmacocinetice ale levonorgestrel la populația asiatică din acest studiu și la cea caucaziană dintr-un alt studiu de fază III nu a arătat diferențe clinice relevante la expunerea sistemică și alți parametrii farmacocinetici. În plus, rata zilnică de eliberare a Jaydess a fost aceeași la ambele populații.

Nu sunt așteptate diferențe în farmacocinetica levonorgestrel între femeile asiatice și cele caucaziene după inserarea Jaydess.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, farmacocineticii și a toxicității, incluzând genotoxicitatea și carcinogenitatea levonorgestrelului. Studii efectuate la maimuțe, cu cedare intrauterină a levonorgestrelului timp de 9 până la 12 luni au confirmat activitatea farmacologică locală, cu o toleranță locală bună și fără semne de toxicitate sistemică. După administrarea intrauterină de levonorgestrel la iepure nu au fost observate efecte embriotoxice. Evaluarea siguranței componentelor pe bază de elastomer ale rezervorului de hormon, a materialelor din polietilenă, precum și inelul de argint al sistemului, a profilul argintului și a asocierii de elastomer cu levonorgestrel, atât pe baza evaluării toxicologiei genetice în sisteme standard de testare *in vitro* și *in vivo*, cât și a testelor de biocompatibilitate efectuate la șoarece, șobolan, porc de Guineea, iepure și a sistemelor de testare *in vitro* nu au indicat bioincompatibilitate.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Elastomer polidimetilsiloxan
Dioxid de siliciu, coloidal anhidru
Polietilenă
Sulfat de bariu
Oxid negru de fer (E172)
Argint

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sistemul este ambalat individual într-un ambalaj blister termosudat (PETG) cu calotă (PE) care se desprinde.

Mărimi de ambalaj: 1x1 și 5x1.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Sistemul este furnizat într-un ambalaj steril, care nu trebuie deschis până în momentul în care este necesar pentru inserție. Fiecare sistem trebuie manevrat în condiții aseptice. Dacă sigiliul plicului steril este rupt, sistemul din interior trebuie aruncat în conformitate cu reglementările locale pentru manipularea deșeurilor cu risc biologic. De asemenea, un sistem Jaydess extras și insertorul trebuie aruncate în același mod. Cutia de carton și blisterul pot fi tratate ca deșeuri menajere.

A se insera de către un cadru medical, utilizând tehnici aseptice (vezi pct. 4.2).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
Germany

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11477/2019/01 - Cutie cu 1 sistem cu cedare intrauterină
11477/2019/02 - Cutie cu 5 sisteme cu cedare intrauterină

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2020