

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaydess 13,5 mg sistema de liberación intrauterino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El sistema de liberación intrauterino contiene 13,5 mg de levonorgestrel.

Para consultar la lista completa de excipientes ver seestación 6.1.

Para más información sobre las tasas de liberación, ver sección 5.2.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación intrauterino (SLI).

El producto consiste en un núcleo medicinal blanquecino o amarillo claro cubierto por una membrana semioopaca, que está situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. Además, el eje vertical tiene un anillo de plata situado cerca de los brazos horizontales. El cuerpo blanco en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de color marrón se encuentran unidos al asa. El eje vertical del SLI está introducido en el tubo de inserción, en el extremo del insertor. El SLI y el insertor se encuentran esencialmente libres de impurezas visibles.

Dimensiones de Jaydess: 28 x 30 x 1,55 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción con duración de hasta 3 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Jaydess se inserta en la cavidad uterina y es eficaz hasta tres años.

Inserción y extracción/sustitución

Se recomienda que Jaydess sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de SLI y/o hayan recibido formación para insertar Jaydess.

Jaydess tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de siete días a partir del inicio de la menstruación. Jaydess puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo. Jaydess también puede insertarse inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas seis semanas después del parto. Si la involución se retrasase considerablemente habría que valorar esperar hasta las 12 semanas posparto.

En caso de una inserción complicada y/o dolor o hemorragia excepcionales durante o después de la inserción, se deberán tomar medidas adecuadas inmediatamente para excluir la perforación, como una exploración física y una ecografía.

La exploración física sola puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial, que puede suceder aunque los hilos sean visibles.

Jaydess se diferencia de otros SLI por la combinación entre la visibilidad del anillo de plata en la ecografía y los hilos de extracción de color marrón. La estructura en forma de T de Jaydess contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X.

Jaydess se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y se halla por ecografía que el sistema está en la cavidad uterina, podría extraerse mediante unas pinzas estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse antes del final del tercer año. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del sistema original.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la usuaria siga experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se extrae en otro momento durante el ciclo y la usuaria ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, corre riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del anterior.

Comprobar que el sistema está intacto tras la extracción de Jaydess.

Pacientes de edad avanzada

Jaydess no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años. No existe indicación para el uso de Jaydess en mujeres posmenopáusicas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Jaydess está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o tumor hepático (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

Población pediátrica

El uso de este producto antes de la menarquia no está indicado. Para datos sobre la seguridad y eficacia en adolescentes, ver sección 5.1.

Forma de administración

Para inserción por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica.

Jaydess se suministra dentro de un insertor, en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. No reesterilizar. En esta presentación, Jaydess es para un solo uso. No utilizar si el blíster está dañado o abierto. No insertar después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blíster después de "CAD".

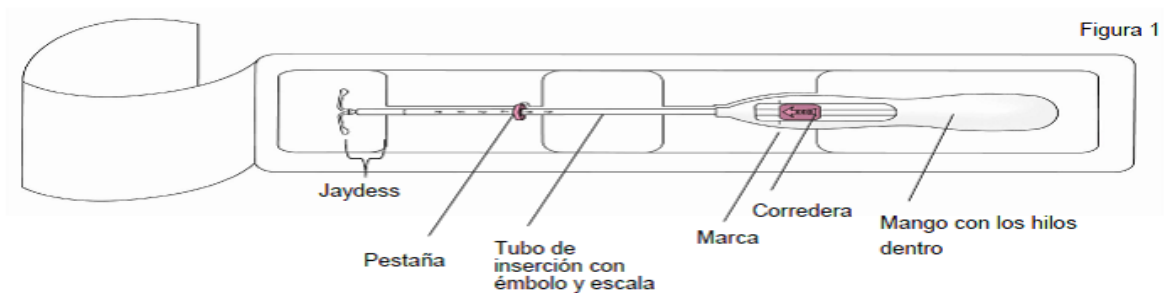
La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación para la inserción

- Examinar a la paciente para determinar el tamaño y posición del útero, con el fin de detectar cualquier signo de infección genital aguda u otra contraindicación para la inserción de Jaydess. Si existe alguna duda acerca de un embarazo, hay que realizar una prueba de embarazo.
- Insertar un espéculo, visualizar el cuello uterino y después limpiar meticulosamente el cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Asistirse por un ayudante si es necesario.
- Sujetar el labio anterior del cuello uterino con un tenáculo u otras pinzas para estabilizar el útero. Si existe retroversión uterina puede resultar más apropiado sujetar el labio posterior del cuello uterino. Se puede aplicar una tracción suave con las pinzas para enderezar el canal cervical. Las pinzas deben permanecer en su sitio y hay que aplicar una tracción contraria suave sobre el cuello uterino durante toda la intervención de inserción.
- Introducir una sonda uterina por el canal cervical hasta el fondo uterino para medir la profundidad y confirmar la dirección de la cavidad uterina y para descartar cualquier posibilidad de anomalía intrauterina (p. ej., tabique, fibromas submucosos) o de presencia de un anticonceptivo intrauterino insertado anteriormente que no haya sido extraído. Si se encuentran dificultades, considerar la dilatación del canal. Si es necesaria una dilatación cervical, valorar la utilización de analgésicos y/o de un bloqueo paracervical.

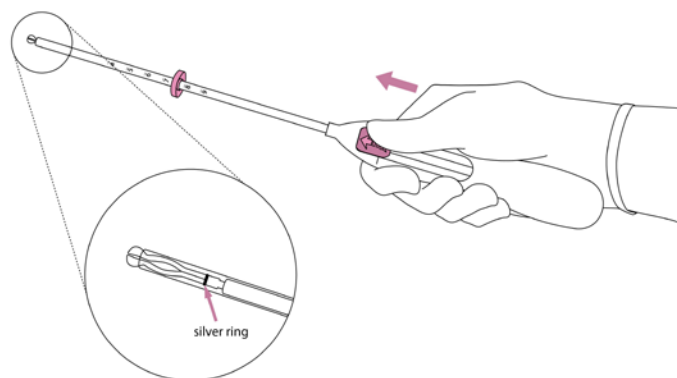
Inserción

1. Primero, abrir el envase estéril por completo (Figura 1). Después emplear una técnica aséptica y guantes estériles.



2. Empujar la corredera **hacia delante** en la dirección de la flecha hasta el final para cargar Jaydess dentro del tubo de inserción (Figura 2).

Figura 2



¡IMPORTANTE! No tirar de la corredera hacia abajo porque esto puede liberar Jaydess prematuramente. Una vez liberado, Jaydess no se puede volver a cargar.

3. Sujetando la corredera en el final de su recorrido, colocar el borde **superior** de la pestaña a la longitud de la cavidad uterina medida con la sonda (Figura 3).

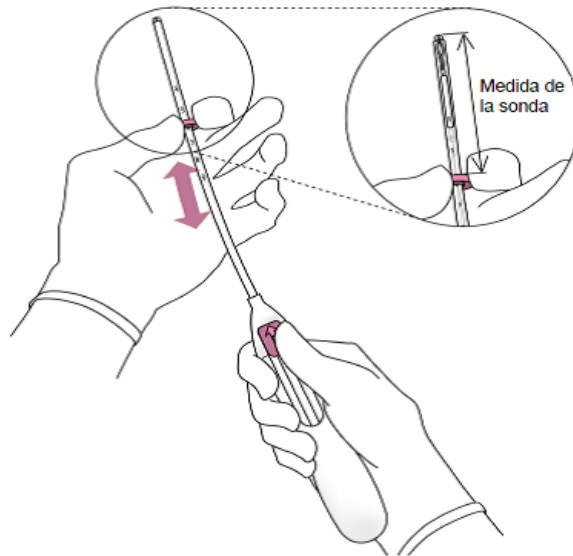


Figura 3

4. Sosteniendo la corredera en el **final** de su recorrido, introducir el insertor por el cuello uterino hasta que la pestaña esté a unos 1,5-2,0 cm del cuello uterino (Figura 4).

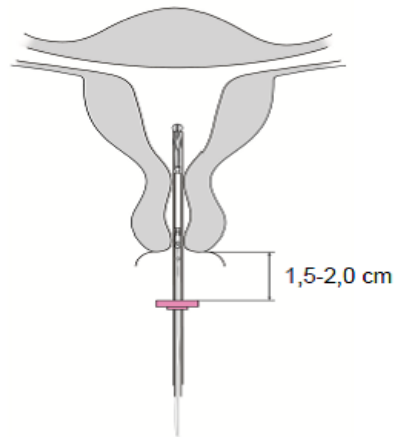


Figura 4

¡IMPORTANTE! No forzar el insertor. Dilatar el canal cervical si es necesario.

5. Sosteniendo firmemente el insertor, **tirar de la corredera hasta la marca** para abrir los brazos horizontales de Jaydess (Figura 5). Esperar 5–10 segundos para que los brazos horizontales se abran por completo.

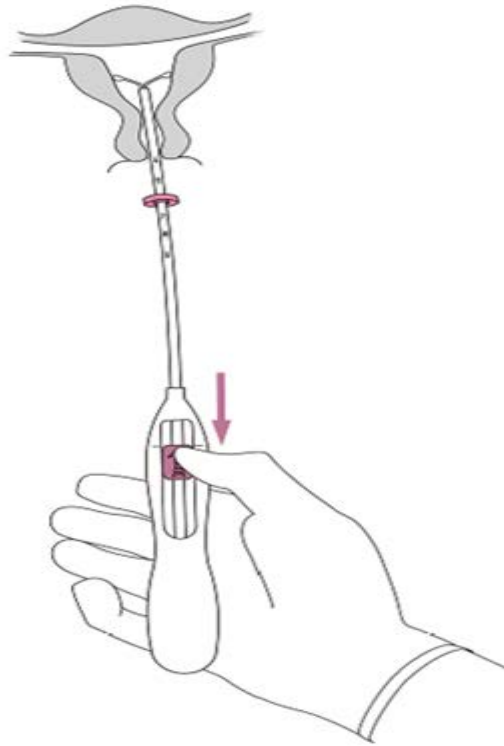


Figura 5

6. Desplazar el insertor suavemente hacia adelante, en dirección al fondo uterino, **hasta que la pestaña toque el cuello uterino**. Jaydess está ahora colocado en el fondo uterino (Figura 6).

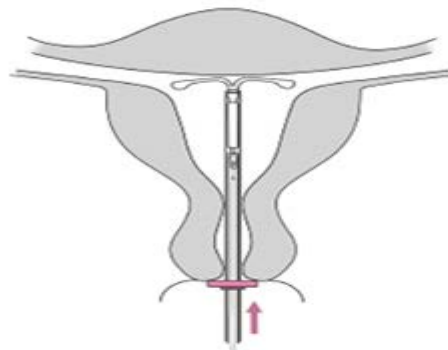


Figura 6

7. Manteniendo el insertor en su sitio, liberar Jaydess tirando **de la corredera hasta abajo**

(Figura 7). Manteniendo la corredera abajo del todo, retirar con cuidado el insertor tirando de él.

Cortar los hilos para dejar unos 2–3 cm visibles fuera del cuello uterino.

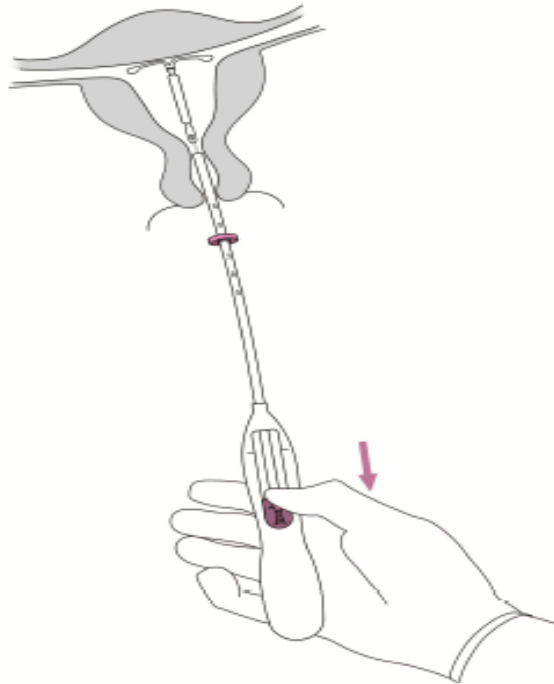


Figura 7

¡IMPORTANTE! Si se sospecha que el sistema no está en la posición correcta, comprobar su ubicación (p. ej. mediante ecografía). Extraer el sistema si no está bien colocado dentro de la cavidad uterina. No debe reinsertarse un sistema extraído.

Extracción/ sustitución

Para la extracción/sustitución, ver sección 4.2 *Inserción y extracción/sustitución*.

Jaydess se extrae tirando de los hilos con unas pinzas (Figura 8).

Se puede insertar un nuevo Jaydess inmediatamente después de la extracción.

Después de la extracción de Jaydess, debe examinarse el sistema para asegurar que está intacto.

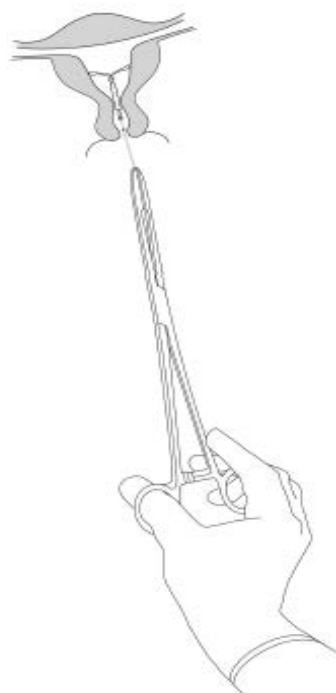


Figura 8

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6)
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente o afecciones asociadas a un aumento del riesgo de infecciones pélvicas
- Cervicitis o vaginitis aguda
- Endometritis posparto o aborto infectado durante los últimos tres meses
- Neoplasia intraepitelial cervical hasta que se resuelva
- Tumor maligno uterino o cervical
- Tumores sensibles a los progestágenos, p. ej. cáncer de mama
- Hemorragia vaginal anormal de etiología desconocida
- Anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo fibromas que pudieran interferir con la inserción y/o mantenimiento *in situ* del sistema intrauterino (es decir, si distorsionan la cavidad uterina)
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Jaydess debe emplearse con precaución tras consultar al especialista, o se debe considerar la extracción del sistema en caso de existencia o aparición por primera vez de alguno de los siguientes trastornos:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otros síntomas indicativos de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea de intensidad excepcionalmente grave
- Ictericia
- Marcado incremento de la tensión arterial
- Enfermedad arterial grave tal como ictus o infarto de miocardio.

El levonorgestrel a dosis bajas puede afectar a la tolerancia a la glucosa, por lo cual se debe controlar la glucemia en usuarias diabéticas de Jaydess. No obstante, por lo general no es necesario alterar el régimen terapéutico en usuarias diabéticas que utilizan SLI con LNG.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la usuaria de los beneficios y riesgos de Jaydess, incluyendo los signos y síntomas de perforación y el riesgo de embarazo ectópico, ver más adelante. Se debe realizar una exploración física, incluyendo examen pélvico, exploración de las mamas y citología del cuello uterino. Debe descartarse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Antes de la inserción se deben tratar eficazmente las infecciones genitales. Hay que determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante situar Jaydess en el fondo uterino para obtener la máxima eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Hay que seguir atentamente las instrucciones de inserción.

Se debe prestar especial atención al aprendizaje de la técnica de inserción correcta.

La inserción y la extracción pueden asociarse a cierto dolor y hemorragia. La intervención puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej. un síncope o una crisis en una paciente epiléptica).

Se debe efectuar una revisión a la usuaria entre 4 y 6 semanas después de la inserción para comprobar los hilos y asegurar que el sistema esté en la posición correcta. Se recomienda realizar posteriormente consultas de seguimiento una vez al año, o con mayor frecuencia si estuviera clínicamente indicado.

Jaydess no está indicado para su empleo como anticonceptivo poscoital.

No se ha establecido el uso de Jaydess en el tratamiento del sangrado menstrual abundante o en la protección frente a la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución con estrógenos. Por tanto, no se recomienda su uso en estos trastornos.

Embarazo ectópico

En los ensayos clínicos, la incidencia total de embarazo ectópico con Jaydess fue de aproximadamente 0,11 por cada 100 mujeres-año. Aproximadamente la mitad de los embarazos que se producen durante el uso de Jaydess tiene probabilidad de ser ectópicos.

Se debe asesorar a las mujeres que consideran usar Jaydess sobre los signos, síntomas y riesgos de un embarazo ectópico. Debe considerarse y valorarse la posibilidad de un embarazo ectópico en las mujeres que se quedan embarazadas usando Jaydess.

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico. Se debe valorar la posibilidad de embarazo ectópico en caso de dolor en la parte inferior del abdomen, especialmente si se presenta acompañado de ausencia de periodos o si una mujer amenorreica empieza a sangrar.

Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de Jaydess, en particular en las mujeres nulíparas, ya que un embarazo ectópico puede afectar la fertilidad futura.

Uso en mujeres nulíparas: Jaydess no es la primera opción para anticoncepción en mujeres nulíparas, ya que la experiencia clínica es limitada.

Efectos sobre el patrón de hemorragia menstrual

Es de esperar que se produzcan efectos sobre el patrón de hemorragia menstrual en la mayoría de las usuarias de Jaydess. Estas alteraciones son consecuencia de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y pueden carecer de correlación con la actividad ovárica.

Las hemorragias y el manchado irregulares son comunes durante los primeros meses de uso. Posteriormente, la potente supresión del endometrio ocasiona una reducción de la duración y volumen de la hemorragia menstrual. Un flujo escaso evoluciona frecuentemente a oligomenorrea o amenorrea.

En los ensayos clínicos apareció hemorragia infrecuente y/o amenorrea de forma gradual en el 22,3 % y en el 11,6 % de las usuarias, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se produce la menstruación en el plazo de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior. No es necesario repetir la prueba de embarazo en usuarias que siguen amenorreicas a menos que esté indicado por otros signos de embarazo.

Si la hemorragia se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar medidas diagnósticas adecuadas, ya que la hemorragia irregular puede ser síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer endometriales y el sangrado abundante puede ser un signo de expulsión inadvertida del SLI.

Infección pélvica

Aunque Jaydess y el insertor son estériles, pueden convertirse en un vehículo para el transporte microbiano en el tracto genital superior debido a la contaminación bacteriana durante la inserción. Se han notificado casos de infección pélvica durante el uso de cualquier SLI o Dispositivo Intrauterino (DIU). En los ensayos clínicos, se ha observado enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) con más frecuencia al principio del uso de Jaydess, lo que concuerda con los datos publicados para DIUs de

cobre, donde se produce EIP con más frecuencia durante las primeras 3 semanas después de la inserción y disminuye posteriormente.

Antes de elegir el uso de Jaydess, se debe realizar una evaluación completa de los factores de riesgo de las pacientes asociados a la infección pélvica (p. ej. la multiplicidad de parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes de EIP). Las infecciones pélvicas como la EIP pueden tener consecuencias graves y pueden alterar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir aunque de forma extremadamente rara una infección grave o septicemia (incluido una septicemia por estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU.

Debe extraerse Jaydess si la usuaria experimenta endometritis o enfermedad inflamatoria pélvica recurrentes, o en caso de que una infección aguda sea grave o no responda al tratamiento.

Se deben realizar exámenes bacteriológicos y se recomienda monitorización, incluso con síntomas discretos indicativos de infección.

Expulsión

En los ensayos clínicos con Jaydess, la incidencia de expulsión fue baja y del mismo orden que la notificada para otros DIUs y SLIs. La hemorragia o el dolor pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa de Jaydess. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo advierta, dando lugar a una reducción o pérdida de la protección anticonceptiva. Como Jaydess suele reducir el flujo menstrual con el tiempo, un incremento del mismo puede ser indicativo de expulsión.

Un sistema de liberación intrauterino parcialmente expulsado debe extraerse. Se puede insertar un sistema nuevo en ese momento, siempre que se haya descartado un embarazo.

Se debe indicar a la usuaria el modo de comprobar los hilos de Jaydess y que se ponga en contacto con su profesional sanitario si no encuentra los hilos.

Perforación

Puede producirse la perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por un anticonceptivo intrauterino y esto puede reducir la efectividad de Jaydess. Ocurre más frecuentemente durante la inserción, aunque puede que se detecte más tarde. En caso de una inserción complicada y/o dolor o hemorragia excepcionales durante o después de la inserción, se deberán tomar medidas adecuadas inmediatamente para excluir la perforación, como una exploración física y una ecografía. En esos casos el sistema debe ser extraído; puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de otros DIUs (N=61.448 mujeres), la incidencia de perforación fue de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1,4 (IC 95%: 1,1 – 1,8) por cada 1.000 inserciones en la cohorte de otro SLI de LNG y 1,1 (IC 95%: 0,7 – 1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre.

El estudio mostró que la lactancia en el momento de la inserción así como la inserción hasta 36 semanas después del parto están asociadas a un mayor riesgo de perforación (ver Tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU insertado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres que tuvieron hijos).

	Lactancia en el momento de la inserción	Sin lactancia en el momento de la inserción
Inserción ≤ 36 semanas después del parto	5,6 (IC 95% 3,9-7,9, n=6047 inserciones)	1,7 (IC 95%: 0,8-3,1, n=5927 inserciones)
Inserción > 36 semanas después del parto	1,6 (IC 95%: 0,0-9,1, n=608 inserciones)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1, n=41.910 inserciones)

El riesgo de perforación puede ser mayor en mujeres con el útero en retroversión y fijo.

Tras la inserción, se debe realizar de nuevo una exploración siguiendo las recomendaciones de “*Exploración/consulta médica*”; éstas pueden ser adaptadas a la situación clínica de las mujeres con factores de riesgo de perforación.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no están visibles en el cuello uterino en los reconocimientos de seguimiento, se deben descartar la expulsión inadvertida y el embarazo. Los hilos podrían haberse introducido en el útero o en el canal cervical y podrían reaparecer en la siguiente menstruación. Si se ha descartado la posibilidad de embarazo, normalmente se pueden localizar los hilos explorando cuidadosamente el canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se localizan, debe considerarse la posibilidad de una expulsión o perforación. Se puede realizar una exploración ecográfica para determinar la posición del sistema. Si no se dispone de ecógrafo o esta exploración no es satisfactoria, se pueden emplear rayos X para localizar Jaydess.

Quistes ováricos/folículos ováricos aumentados

Como el efecto anticonceptivo de Jaydess se debe principalmente a sus efectos locales en el útero, no suele haber cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia folicular se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos aumentados son indistinguibles clínicamente de los quistes ováricos y se han notificado en ensayos clínicos como efectos farmacológicos adversos en aproximadamente el 13,2 % de las mujeres que utilizan Jaydess, incluyendo quiste ovárico, quiste ovárico hemorrágico y rotura de quiste ovárico. La mayoría de estos quistes son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos aumentados desaparecen espontáneamente a lo largo de dos a tres meses de observación. Si un folículo aumentado no desaparece espontáneamente, tal vez sea procedente continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. En raras ocasiones, puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se pueden producir interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales hepáticas, específicamente las enzimas del citocromo P450, que por tanto pueden incrementar el metabolismo del levonorgestrel, ocasionando un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales (p. ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, bosentan y posiblemente también oxcarbacepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y los productos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan).

Por otro lado, las sustancias de acción inhibidora conocida sobre las enzimas metabolizadoras del medicamento (p. ej. itraconazol, ketoconazol) pueden incrementar las concentraciones séricas de levonorgestrel.

No se conoce la influencia de estos medicamentos sobre la eficacia anticonceptiva de Jaydess, pero no se cree que revista mayor importancia debido a su mecanismo de acción local.

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

Las pruebas no clínicas han demostrado que se puede explorar con seguridad a una paciente tras la colocación de Jaydess en las siguientes condiciones: campo magnético estático de 3 Teslas o menos; campo magnético de gradiente espacial máximo de 720 Gauss/cm o menos. En estas condiciones, con 15 min de exploración, la elevación máxima de la temperatura producida en el lugar de Jaydess fue de 1,8 °C. Se puede producir una pequeña cantidad de artefactos de imagen si el área de interés está exactamente en la misma zona o relativamente cerca de la posición de Jaydess.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

El uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad futura. Tras la extracción del sistema intrauterino, las mujeres recuperan su fertilidad normal (ver sección 5.1).

Embarazo

La inserción de Jaydess en mujeres embarazadas está contraindicada (ver sección 4.3).

Si una mujer se queda embarazada mientras utiliza Jaydess, se debe descartar un embarazo ectópico y se recomienda la extracción oportuna del sistema, ya que cualquier anticonceptivo intrauterino que se deje *in situ* puede incrementar el riesgo de aborto y de trabajo de parto pretérmino. La extracción de Jaydess o la exploración del útero también pueden ocasionar un aborto espontáneo. Si la mujer deseara continuar la gestación y el sistema no pudiera ser retirado, se le debe informar sobre los riesgos y las posibles consecuencias de un nacimiento prematuro para el neonato. Se debe vigilar cuidadosamente el desarrollo de dicha gestación. Se debe instruir a la mujer para que informe de cualquier síntoma que indique complicaciones de la gestación, tales como el dolor espástico abdominal con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local al LNG, se tiene que considerar la posible aparición de efectos virilizantes en un feto femenino. La experiencia clínica sobre el resultado de embarazos bajo tratamiento con Jaydess es limitada, debido a su elevada eficacia anticonceptiva. Se debe informar a las usuarias que, hasta la fecha, no hay pruebas de defectos de nacimiento provocados por el uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en los casos en que la gestación se ha llevado a término con el SLI de LNG *in situ*.

Lactancia

En general, no parecen existir efectos perjudiciales sobre el crecimiento o el desarrollo infantil cuando se emplea cualquier método con gestágeno solo tras seis semanas posparto. Un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no afecta a la cantidad ni a la calidad de la leche materna. En las madres lactantes, pequeñas dosis de gestágeno (aproximadamente el 0,1 % de la dosis de levonorgestrel) pasan a la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Jaydess sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios del patrón de hemorragia menstrual tras la inserción de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y hemorragia infrecuente aumenta, y disminuye la frecuencia de hemorragia prolongada, irregular y frecuente. En los ensayos clínicos se observaron los siguientes patrones de hemorragia:

Tabla 2: Patrones de hemorragia notificados con Jaydess en los ensayos clínicos

Jaydess	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Final del año 1	Final del año 3
Amenorrea	<1 %	3 %	6 %	12 %
Hemorragia infrecuente	8 %	19 %	20 %	22 %
Hemorragia frecuente	31 %	12 %	8 %	4 %
Hemorragia Irregular*	39%	25%	18%	15%
Hemorragia prolongada*	55 %	14 %	6 %	2 %

*Los sujetos con hemorragia irregular y hemorragia prolongada se pueden incluir también en una de las otras categorías (excluyendo la amenorrea).

Resumen tabulado de acontecimientos adversos

La frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) notificadas con Jaydess se resume en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/ depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/pélvico	Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/seborrea	Alopecia	Hirsutismo	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios hemorrágicos, entre ellos aumento y disminución de la hemorragia menstrual, manchado, hemorragia infrecuente y amenorrea. Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ molestias en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital		Perforación uterina**

*En los ensayos clínicos los quistes ováricos se tenían que notificar como acontecimientos adversos si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en la exploración ecográfica.

** Esta frecuencia se basa en los ensayos clínicos que excluyeron a las mujeres en periodo de lactancia. En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de otros DIUs de LNG y DIUs de cobre, la frecuencia de perforación fue “poco frecuente” en mujeres en periodo de lactancia o en mujeres con una inserción hasta 36 semanas después del parto (ver sección 4.4, Perforación).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con el uso de otro SLI de LNG se han notificado casos de hipersensibilidad, entre ellos erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Si una mujer se queda embarazada mientras utiliza Jaydess, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico (ver sección 4.4 bajo Embarazo ectópico).

La pareja puede notar los hilos de extracción durante las relaciones sexuales.

Se han notificado las siguientes RAMs en relación con la intervención de inserción o extracción de Jaydess: Dolor durante la intervención, hemorragia durante la intervención, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareo o síncope. La intervención puede precipitar una crisis en una paciente epiléptica.

Con otros DIUs se han notificado casos de septicemia (incluido septicemia por estreptococo del grupo A) tras la inserción (ver sección 4.4, Infección pélvica)

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Jaydess observado en un estudio de 304 adolescentes mostró resultados consistentes con los obtenidos en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: DIU de plástico con gestágenos, código ATC: G02BA03

Efectos farmacodinámicos

Jaydess presenta principalmente efectos gestagénicos locales en la cavidad uterina.

La elevada concentración de levonorgestrel en el endometrio provoca una inhibición de los receptores endometriales de estrógenos y progesterona. El endometrio se vuelve relativamente insensible al estradiol circulante y se observa un fuerte efecto antiproliferativo. Durante su empleo se observan cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical impide el paso del espermatozoides a través del canal cervical. El ambiente local del útero y de las trompas de Falopio inhibe la movilidad y funcionalidad espermáticas, impidiendo la fertilización. En los ensayos clínicos con Jaydess se observó ovulación en la mayoría de los subconjuntos de sujetos estudiados. Se observaron evidencias de ovulación en 34 de 35 mujeres el primer año, en 26 de 27 mujeres el segundo año y en las 26 mujeres el tercer año.

Eficacia y seguridad clínica

Se ha evaluado la eficacia anticonceptiva de Jaydess en un estudio clínico con 1.432 mujeres entre 18 y 35 años que utilizaban Jaydess, el 38,8 % (556) de ellas nulíparas, de las cuales el 83,6 % (465) eran nuligrávidas. El índice de Pearl a 1 año fue de 0,41 (límites de confianza del 95 %, 0,13-0,96) y a 3 años fue de 0,33 (límites de confianza del 95 %, 0,16-0,60). La tasa de fallo fue de aproximadamente 0,4 % a 1 año y la tasa acumulativa de fallo fue de aproximadamente 0,9 % a 3 años. La tasa de fallo también incluye embarazos ocurridos después de expulsiones no detectadas y perforaciones. El uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad futura. Basándose en datos con un SLI de LNG con mayor dosis, aproximadamente el 80 % de las mujeres que deseaban quedarse embarazadas concibieron en los 12 meses siguientes a la extracción del sistema.

El perfil de seguridad de Jaydess observado en un estudio de 304 adolescentes mostró resultados consistentes con los obtenidos en la población adulta. Se espera que la eficacia sea la misma para adolescentes menores de 18 años que para usuarias de 18 años o más.

Con Jaydess, las alteraciones de los patrones menstruales son consecuencia de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y pueden no reflejar el ciclo ovárico. No hay diferencias claras en cuanto al desarrollo folicular, la ovulación o la producción de progesterona y estradiol entre las usuarias con diferentes patrones de hemorragia. En el proceso de inhibición de la proliferación endometrial, puede haber un incremento inicial del manchado durante los primeros meses de uso. Posteriormente, la potente supresión del endometrio ocasiona una reducción de la duración y volumen de la hemorragia menstrual durante el uso de Jaydess. Un flujo escaso evoluciona frecuentemente a oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica sigue siendo normal y los niveles de estradiol se mantienen, incluso cuando las usuarias de Jaydess están amenorreicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El levonorgestrel se libera localmente en la cavidad uterina. La curva de liberación *in vivo* se caracteriza por una disminución inicial brusca que se ralentiza progresivamente, causando un cambio menor después de 1 año hasta el final del periodo previsto de uso de 3 años. En la tabla 3 se presentan las tasas estimadas de liberación *in vivo* para diferentes momentos.

Tabla 3: Tasas estimadas de liberación *in vivo* basadas en datos de contenido residual *ex vivo*.

Tiempo	Tasa estimada de liberación <i>in vivo</i> [microgramos/24 horas]
24 días después de la inserción	14
60 días después de la inserción	10
1 año después de la inserción	6
3 años después de la inserción	5
Media a lo largo de 3 años	6

Absorción

Tras la inserción, el SLI libera levonorgestrel en la cavidad uterina de inmediato, según las mediciones de concentración sérica. Las concentraciones séricas máximas de levonorgestrel se alcanzan en el plazo de las dos semanas posteriores a la inserción de Jaydess. Siete días después de la inserción se determinó una concentración media de levonorgestrel de 162 picogramos/ml. Posteriormente, las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen con el tiempo para alcanzar concentraciones medias de 59 picogramos/ml al cabo de 3 años. Con el uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, la alta exposición local al medicamento en la cavidad uterina ocasiona un elevado gradiente de concentración desde el endometrio hasta el miometrio (gradiente del endometrio al miometrio >100 veces superior) y a bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (gradiente del endometrio al suero >1.000 veces superior).

Distribución

El levonorgestrel se fija de forma no específica a la albúmina sérica y de forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Menos del 2 % del levonorgestrel circulante está presente en forma de esteroide libre. El levonorgestrel se fija con elevada afinidad a la SHBG. Por consiguiente, los cambios de la concentración sérica de SHBG ocasionan un aumento (a mayores concentraciones de SHBG) o una disminución (a menores concentraciones de SHBG) de la concentración sérica total de levonorgestrel. La concentración de SHBG disminuyó alrededor del 15% durante el primer mes desde la inserción de Jaydess y permaneció estable durante el periodo de 3 años de uso. El volumen aparente de distribución medio del levonorgestrel es de unos 106 l.

Biotransformación

El levonorgestrel se metaboliza de forma extensa. Los principales metabolitos en el plasma son las formas no conjugadas y conjugadas de 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel. Según estudios *in vitro* e *in vivo*, la principal enzima implicada en el metabolismo del levonorgestrel es el CYP3A4.

Eliminación

El aclaramiento total de levonorgestrel del plasma es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Solo se excretan trazas de levonorgestrel sin modificar. Los metabolitos se excretan por heces y orina, con un ratio de excreción de aproximadamente 1. La semivida de excreción es de 1 día aproximadamente.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de levonorgestrel depende de la concentración de SHBG, que a su vez se ve influenciada por los estrógenos y los andrógenos. Una reducción de la concentración SHBG ocasiona una reducción de la concentración total de levonorgestrel sérico, indicadora de la farmacocinética no lineal del levonorgestrel en cuanto al tiempo. Basándose en la acción principalmente local de Jaydess, no se espera impacto alguno sobre su eficacia.

Población pediátrica

En un estudio de fase III de un año de duración en adolescentes postmenárquicas (edad media de 16,2 años, intervalo de 12 a 18 años), el análisis farmacocinético en 283 adolescentes mostró concentraciones estimadas de LNG en suero ligeramente superiores (aproximadamente 10%) en adolescentes en comparación con adultos. Esto está relacionado con el peso generalmente inferior en adolescentes. Sin embargo, los intervalos estimados para adolescentes se encuentran dentro de los intervalos estimados para adultos, mostrando una gran similitud.

No se esperan diferencias farmacocinéticas de levonorgestrel entre adolescentes y adultas tras la inserción de Jaydess.

Diferencias étnicas

Se ha realizado un estudio de fase III de 3 años en la región de Asia Pacífica (93% mujeres asiáticas, 7% de otras razas étnicas) con Jaydess. Una comparación de las características farmacocinéticas de levonorgestrel en población asiática frente a población caucásica de otro estudio de fase III, no mostró diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica ni en otros parámetros farmacocinéticos. Además, la tasa de liberación diaria de Jaydess fue la misma en las dos poblaciones.

No se esperan diferencias farmacocinéticas de levonorgestrel entre mujeres asiáticas y caucásicas tras la inserción de Jaydess.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, farmacocinética y toxicidad, incluyendo genotoxicidad y potencial carcinogénico del levonorgestrel. Los estudios en monos con administración intrauterina de levonorgestrel durante 9 a 12 meses confirmaron la actividad farmacológica local con buena tolerancia local y sin signos de toxicidad sistémica. No se observó embriotoxicidad en conejos tras la administración intrauterina de levonorgestrel. Basada tanto en la valoración de la toxicología genética con sistemas de ensayo convencionales *in vitro* e *in vivo* como en ensayos de biocompatibilidad en ratones, ratas, cobayas, conejos y sistemas de ensayo *in vitro*, la evaluación de seguridad de los componentes del elastómero del reservorio hormonal, del material de polietileno del producto, del anillo de plata y de la combinación de elastómero y levonorgestrel no reveló incompatibilidad biológica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Elastómero de polidimetilsiloxano
Sílice coloidal anhidra
Polietileno
Sulfato de bario
Óxido de hierro negro (E172)
Plata

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El producto se presenta envasado de forma individual en un envase blíster termoformado (PETG) con cubierta despegable (PE).

Tamaños del envase: 1 x 1 y 5 x 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. Cada sistema debe manejarse con precauciones asépticas. Si se rompe el cierre hermético del envase estéril, el sistema que está dentro deberá desecharse de conformidad con las directrices locales para la manipulación de desechos con riesgo biológico. Igualmente, un Jaydess extraído y su insertor se deben desechar de este modo. El estuche exterior de cartón y el envase blíster interior se pueden manipular como residuos domésticos.

Para inserción por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica (ver sección 4.2).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.169

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20/02/2017