

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg



1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Jaydess Sistema intrauterino 13.5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levonorgestrel 13.5 mg.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema intrauterino de liberación (SIL).

Jaydess consiste en un núcleo del fármaco de color blancuzco o amarillo pálido con una membrana semiopaca, montado sobre el brazo vertical de un cuerpo en forma de T. Además, la porción vertical contiene un anillo de plata que se ubica cerca de los brazos horizontales. El cuerpo en T tiene un asa en un extremo de la porción vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Tiene hilos para extracción fijados al asa. La porción vertical del SIL está cargada en el tubo de inserción en la punta del dispositivo de inserción. El SIL y el dispositivo de inserción están básicamente libres de impurezas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Anticoncepción.

4.2 Posología y método de administración

4.2.1 Método de administración

Sistema intrauterino.

4.2.2 Posología

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

La tasa de liberación *in vivo* es de aproximadamente 14 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 10 µg/24 horas después de 60 días. Luego, declina progresivamente hasta alcanzar los 5 µg/24 horas después de tres años. La tasa promedio de liberación de levonorgestrel *in vivo* es de aproximadamente 6 µg/24 horas durante el periodo de tres años.¹

Cuando se ha colocado siguiendo las instrucciones de colocación, Jaydess tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.4 % a 1 año y una tasa de falla acumulada de aproximadamente 0.9 % a los 3 años. La tasa de falla también incluye embarazos debido a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Colocación y extracción/reemplazo

Se recomienda que Jaydess sólo sea colocado por médicos/profesionales de la salud que tengan experiencia en la colocación de SIL y/o que hayan recibido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Jaydess.

Jaydess se debe colocar dentro de la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. Jaydess se puede reemplazar con un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. Jaydess también se puede colocar inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.^{2,3}

La colocación posparto se debe posponer hasta la involución completa del útero, no antes de que hayan pasado seis semanas desde el parto⁴. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante la colocación o después de ella, se deben tomar inmediatamente las medidas necesarias para descartar una perforación, como un examen físico y un ultrasonido.

Jaydess se distingue de otros SIL por la visibilidad de su anillo de plata en el ultrasonido. El cuerpo en forma de T de Jaydess contiene sulfato de bario, que lo hace visible en el examen con rayos X.

Jaydess se extrae jalando los hilos suavemente con una pinza. Si los hilos no están a la vista y el sistema se detecta en la cavidad uterina durante el examen con ultrasonido, se puede extraer con una pinza delgada. Esto podría requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema se debe extraer a más tardar al finalizar el tercer año. Si la mujer desea seguir usando el mismo método, se puede colocar un nuevo sistema intrauterino inmediatamente después de haber extraído el sistema original.

Si no se desea un embarazo, la extracción se debe realizar en los siete días siguientes al inicio de la menstruación, siempre y cuando la mujer siga teniendo periodos menstruales regularmente. Si el sistema se extrae en otro momento del ciclo y la mujer mantuvo relaciones sexuales durante la semana previa, tiene riesgo de embarazarse a menos que se coloque un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción.

Después de la extracción de Jaydess, el sistema se debe examinar para verificar que esté intacto.

Instrucciones de uso y manejo

Jaydess se suministra en un empaque estéril que no se debe abrir hasta que sea necesario para su colocación. El producto expuesto se debe manejar utilizando técnicas asépticas. Si el sello del empaque estéril está roto o parece alterado, el producto no se debe usar (consulte las "Instrucciones de uso/manejo").

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.3.1 Niñas y adolescentes

La seguridad y la eficacia se estudiaron en mujeres de 18 años o más. Se espera que la eficacia y la seguridad sean iguales en las adolescentes pospúberes menores de 18 años



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

que en las mujeres de 18 años o más. No hay una indicación para el uso de Jaydess antes de la menarquia.

4.2.3.2 Pacientes geriátricas

Jaydess no se ha estudiado en mujeres de más de 65 años de edad. No hay una indicación para el uso de Jaydess en mujeres posmenopáusicas.

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Jaydess está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o con tumor hepático (consulte la sección "Contraindicaciones").

4.2.3.4 Pacientes con insuficiencia renal

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo o sospecha de embarazo
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente, o afecciones asociadas con un aumento del riesgo de infecciones pélvicas
- Cervicitis o vaginitis aguda
- Endometritis posparto o infección debida a un aborto durante los últimos tres meses
- Neoplasia cervical
- Neoplasia maligna uterina o cervical
- Tumores dependientes de progestágenos^{5 6 7 8}
- Sangrado vaginal anormal de etiología desconocida
- Anomalía uterina congénita o adquirida, incluidos fibromas que podrían interferir con la colocación y/o retención del sistema intrauterino (por ejemplo, si distorsionan la cavidad uterina)
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático
- Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Jaydess se puede usar con precaución después de consultar a un especialista, o bien se debe considerar la extracción del sistema si existe cualquiera de las siguientes afecciones o si aparece por primera vez durante su uso:

- migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria^{9 10}
- dolor de cabeza excepcionalmente intenso^{11 12}
- ictericia^{13 14}
- aumento marcado de la presión arterial^{15 16}
- enfermedad arterial severa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

Jaydess se puede usar con precaución en mujeres que tengan enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

El levonorgestrel en dosis bajas puede afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe supervisar en las mujeres diabéticas que utilicen Jaydess^{17 18}. Sin embargo, generalmente no es necesario alterar el régimen terapéutico en pacientes que utilizan SIL-LNG¹⁹.

Examen médico/consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer acerca de los beneficios y los riesgos de Jaydess. Se debe realizar un examen físico que incluya un examen pélvico, un examen de las mamas y un frotis cervical. Se debe descartar la presencia de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales se deben tratar satisfactoriamente antes de la colocación. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. La colocación de Jaydess en el fondo del útero es importante para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión²⁰. Las instrucciones de colocación se deben seguir cuidadosamente.

Se debe hacer énfasis en la capacitación sobre la técnica de colocación correcta.

La colocación y la extracción se podrían asociar con algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej., síncope) o convulsiones en una paciente epiléptica.

Se debe volver a examinar a la mujer entre 4 y 12 semanas después de la colocación, y una vez al año a partir de entonces, o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

Jaydess no está diseñado para utilizarse como anticonceptivo después del coito ("anticonceptivo de emergencia").

El sangrado irregular y el manchado menstrual son frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con todos los SIL-LNG, incluido Jaydess. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio^{21 22}.

Sangrado infrecuente

Gradualmente se desarrolla sangrado infrecuente y/o amenorrea en alrededor de 22.3% y 11.6% de las pacientes, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si la menstruación no ocurre en las seis semanas siguientes al inicio de la menstruación anterior. No es necesario repetir una prueba de embarazo en pacientes que permanecen amenorreicas a menos que esté indicado debido a otros signos de embarazo²³.

Infección pélvica

Aunque Jaydess y el dispositivo de colocación en sí están estériles, se podrían convertir en vehículos de transporte microbiano en el tracto genital superior debido a la contaminación bacteriana durante la colocación. Se ha informado infección pélvica durante el uso de cualquier SIL o DIU. En ensayos clínicos, se observó enfermedad inflamatoria pélvica con más frecuencia al inicio del uso de Jaydess, lo que coincide con los datos publicados para los DIU de cobre, donde la tasa de enfermedad inflamatoria pélvica más alta se produce durante las primeras 3 semanas después de la colocación, y disminuye a partir de ese momento²⁴.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Se debe evaluar a las pacientes exhaustivamente para detectar factores de riesgo asociados con la infección pélvica (p. ej., múltiples parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes previos de EPI)²⁵. Las infecciones pélvicas, como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), pueden tener consecuencias severas, pueden disminuir la fertilidad y aumentar el riesgo de un embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrentes, o si una infección aguda es severa o no responde al tratamiento, se debe extraer Jaydess.

Los exámenes bacteriológicos están indicados y se recomienda la supervisión, incluso con síntomas discretos que sugieran la presencia de infección.

Expulsión

En ensayos clínicos con Jaydess, la incidencia de expulsión fue baja y dentro del mismo rango que el informado para otros DIU y SIL. Los síntomas de expulsión parcial o completa de Jaydess pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona una disminución o la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Jaydess normalmente disminuye el sangrado menstrual con el tiempo, un aumento del sangrado menstrual podría indicar una expulsión.

Un dispositivo Jaydess parcialmente expulsado se debe extraer. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento, siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe recomendar a la mujer que revise los hilos de Jaydess y que se comunique con su proveedor de atención médica si no los puede sentir.

Perforación

Raramente, se puede producir la perforación o penetración del cuerpo uterino o el cuello del útero con un anticonceptivo intrauterino, la mayoría de las veces, durante la colocación, y eso puede disminuir la eficacia de Jaydess. Si esto sucede, el sistema se debe extraer. El riesgo de perforación está aumentado en mujeres que amamantan,²⁶ y puede aumentar en la colocación posparto (consulte la sección "Posología y método de administración"), en mujeres con útero en retroversión fija²⁷.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía de trompas o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico²⁸. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte baja del abdomen, especialmente con relación a periodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Se debe evaluar a las mujeres que queden embarazadas mientras estén usando Jaydess, para detectar un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Jaydess es bajo. Sin embargo, cuando una mujer queda embarazada con Jaydess colocado, la probabilidad de que ese embarazo sea ectópico debe tenerse en cuenta^{29 30}.

La incidencia general de embarazo ectópico con Jaydess es de aproximadamente 0.11 por cada 100 mujeres-año^{31 32}. Esta tasa es más baja que en mujeres que no usan ningún método anticonceptivo (0.3 a 0.5 por cada 100 mujeres-año)³³.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Hilos perdidos

Si los hilos para extracción no son visibles en el cuello del útero en los exámenes de seguimiento, se debe descartar la presencia de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan retraído hacia el útero o el canal cervical y podrían reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha descartado un embarazo, generalmente los hilos se pueden localizar mediante el sondeo cuidadoso del canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se pueden hallar, es posible que el sistema se haya expulsado. Se puede utilizar un examen con ultrasonido para evaluar la posición del sistema. Si no se dispone de ultrasonido o este es infructuoso, se pueden utilizar rayos X para localizar Jaydess.

Quistes ováricos/folículos ováricos agrandados

Dado que el efecto anticonceptivo de Jaydess se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay ningún cambio en la función ovulatoria, lo que incluye el desarrollo folicular habitual, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. No es posible distinguir clínicamente esos folículos agrandados de los quistes ováricos, y se han informado como reacciones adversas al fármaco en aproximadamente 13.2 % de las mujeres que usan Jaydess, incluidos los quistes ováricos, los quistes ováricos hemorrágicos y los quistes ováricos rotos. La mayoría de esos folículos agrandados son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia³⁴.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados se resuelven espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si un folículo agrandado no se resuelve espontáneamente, podría ser adecuada la supervisión continua con ultrasonido y otras medidas de diagnóstico/terapéuticas. Raramente, podría ser necesaria una intervención quirúrgica³⁵.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales hepáticas, específicamente las enzimas del citocromo P450 y, por lo tanto, se podría aumentar el metabolismo del levonorgestrel, lo que ocasiona un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, bosentán y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen el remedio hierba de San Juan)^{36 37 38 39 40 41 42 43}.

Por otro lado, las sustancias que han demostrado inhibir las enzimas metabolizadoras de fármacos (p. ej., itraconazol^{44 45}, ketoconazol⁴⁶) pueden aumentar las concentraciones séricas de levonorgestrel.

Se desconoce la influencia de esos fármacos sobre la eficacia de Jaydess, pero no se cree que tengan una importancia significativa debido al mecanismo de acción local.

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

Las pruebas no clínicas han demostrado que se puede examinar con seguridad a una paciente después de la colocación de Jaydess (RM condicional) bajo las siguientes condiciones: campo magnético estático de 3 Tesla o menos, campo magnético de gradiente espacial máximo de 720 Gauss/cm o menos. Bajo estas condiciones, con 15 minutos de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

examen, el aumento máximo de la temperatura producido en el sitio de Jaydess fue de 1.8 °C. Puede aparecer una pequeña cantidad de artefactos en la imagen si la zona de interés está en la misma región o relativamente cerca de la posición del SIU Jaydess.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

La colocación de Jaydess en mujeres embarazadas está contraindicada (consulte la sección "Contraindicaciones").

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, se recomienda la extracción del sistema, ya que cualquier anticonceptivo que se deje in situ puede aumentar el riesgo de aborto y de parto prematuro. La extracción de Jaydess o la introducción de sondas en el útero también pueden provocar un aborto espontáneo. Se debe descartar la presencia de un embarazo ectópico. Si la mujer desea continuar con el embarazo y el sistema no se puede retirar, se le deben informar los riesgos y las posibles consecuencias del nacimiento prematuro del bebé. La evolución de un embarazo de esa naturaleza se debe supervisar estrictamente. Se debe indicar a la mujer que informe todos los síntomas que sugieran complicaciones del embarazo, como dolor tipo cólico abdominal con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local al levonorgestrel, se debe tener en cuenta la posible ocurrencia de efectos de virilización en los fetos de sexo femenino^{47 48}. La experiencia clínica respecto del desenlace de embarazos durante el tratamiento con Jaydess es limitada debido a su alta eficacia anticonceptiva. Se debe informar a las mujeres que, hasta la fecha, no existe evidencia de defectos de nacimiento provocados por el uso de SIL-LNG en casos en los que el embarazo se lleva a término con el SIL-LNG colocado⁴⁹.

4.6.2 Lactancia

En general, no parece haber un efecto perjudicial en el crecimiento ni en el desarrollo de los lactantes durante el uso de cualquier método con solo progestágenos después de seis semanas del parto^{50 51}. Un SIL-LNG no afecta la cantidad ni la calidad de la leche materna^{52 53 54 55}. Pequeñas cantidades de progestina (aproximadamente 0.1 % de la dosis de levonorgestrel) pasan a la leche materna en mujeres lactantes⁵⁶.

4.6.3 Fertilidad

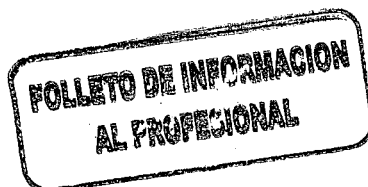
El uso de un SIL-LNG no altera el curso de la fertilidad en el futuro. Después de la extracción del SIL-LNG, las mujeres regresan a su fertilidad normal (consulte la sección "Propiedades farmacodinámicas")⁵⁷.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Ninguno conocido.

4.8 Eventos adversos^{58 59}

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado y frecuente disminuye. En ensayos clínicos con Jaydess, se observaron los siguientes patrones de sangrado:

- Durante el primer periodo de referencia de 90 días, menos del 1% de las mujeres experimentaron amenorrea, 8% experimentaron sangrado infrecuente, 31% experimentaron sangrado frecuente y 59% experimentaron sangrado prolongado*.
- Durante el segundo periodo de referencia de 90 días, 3% de las mujeres experimentaron amenorrea, 19% experimentaron sangrado infrecuente, 12% experimentaron sangrado frecuente y 17% experimentaron sangrado prolongado*.
- Al final del año 1, 6% de las mujeres experimentaron amenorrea, 20% experimentaron sangrado infrecuente, 8% experimentaron sangrado frecuente y 9% experimentaron sangrado prolongado*.
- Al final del año 3, 12% de las mujeres experimentaron amenorrea, 22% experimentaron sangrado infrecuente, 4% experimentaron sangrado frecuente y 3% experimentaron sangrado prolongado*.

*Las mujeres con sangrado prolongado también podrían estar incluidas en una de las otras categorías (excepto amenorrea).

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas al fármaco (RAF) informadas con Jaydess se resume en la siguiente tabla. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden de severidad descendente. La siguiente tabla informa las reacciones adversas según la Clase de órganos del sistema MedDRA (COS de MedDRA). Las frecuencias son las incidencias sin procesar de los eventos observados en ensayos clínicos sobre la indicación de anticoncepción, que incluyeron 1672 mujeres y 3820.65 mujeres-año tratadas con Jaydess.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuente ($\geq 1/10$),
- frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy poco frecuente ($< 1/10,000$).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Tabla I: Reacciones adversas al fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1672 mujeres (3820.65 mujeres-año)

Clase de órganos sistema (MedDRA)	de del	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente	Muy poco frecuente
Trastornos psiquiátricos			Estado de ánimo deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Migraña			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal/pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné/Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Cambios en el sangrado menstrual, incluido el aumento o la disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/molestia en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Secreción genital		Perforación del útero	

* Los quistes ováricos se debían informar como EA si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en el examen con ultrasonido.

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunológico

Con el uso de otros SIL-LNG, se han informado casos de hipersensibilidad, incluidas erupción, urticaria y angioedema.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Trastornos del aparato reproductor

La pareja podría sentir los hilos para la extracción durante las relaciones sexuales.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento:

Los estudios clínicos realizados con Jaydess excluyeron a mujeres en periodo de lactancia. Un estudio de seguridad post autorización a gran escala, con otros DIU/SIU, mostró un incremento en el riesgo de perforación en mujeres que amamantan (Ver sección 4.4 Precauciones especiales y Precauciones Especiales de empleo).⁶⁰

Se han informado las siguientes RAF con relación al procedimiento de colocación o de extracción de Jaydess:

Dolor debido al procedimiento; sangrado debido al procedimiento; reacción vasovagal, mareos o síncope relacionados con la colocación. El procedimiento puede precipitar convulsiones en las pacientes epilépticas.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado, en relación a otros DIU, casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación (ver la sección 4.4 para obtener información sobre advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9 Sobredosificación

No es relevante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: DIU de plástico con progestágenos

Código ATC: G02BA03

Jaydess tiene efectos progestagénicos principalmente locales en la cavidad uterina. La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógeno y progesterona. El endometrio se vuelve relativamente insensible al estradiol circulante y se observa un fuerte efecto antiproliferativo^{61 62 63 64 65 66 67}. Se observaron cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño durante su uso⁶⁸. El espesamiento del moco cervical impide el paso de los espermatozoides a través del canal cervical^{69 70 71 72 73}. El entorno local del útero y de las trompas de Falopio inhibe la movilidad y la función de los espermatozoides, lo que impide la fertilización^{74 75}. En ensayos clínicos con Jaydess, se observó ovulación en la mayoría del subconjunto de pacientes estudiadas. Se observó ovulación en 34 de 35 mujeres durante el primer año, en 26 de 27 mujeres durante el segundo año y en 27 de 27 mujeres durante el tercer año^{76 77}.

La eficacia anticonceptiva de Jaydess se evaluó en un estudio clínico con 1432 mujeres de 18 a 35 años de edad, de las cuales un 38.8 % (556) eran nulíparas y un 83.6 % (465) eran nuligrávidas⁷⁸.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Durante el año 1, el Índice de Pearl fue de 0.41, y el Índice de Pearl después de 3 años fue de 0.33. La tasa de falla fue de aproximadamente 0.4 % a 1 año, y la tasa de falla acumulada fue de aproximadamente 0.9 % a los 3 años. La tasa de falla también incluye embarazos debido a expulsiones y perforaciones no detectadas. Dado que el uso de Jaydess no requiere el cumplimiento de una ingesta diaria por parte de las usuarias, las tasas de embarazo con el "uso típico" son similares a las observadas en los ensayos clínicos controlados ("uso perfecto"). El uso de Jaydess no altera el curso de la fertilidad en el futuro. En otro estudios con 3 dosis diferentes de SIL-LNG, incluido Jaydess, 25 de 29 mujeres (86.2 %) que deseaban quedar embarazadas concibieron en los 12 meses siguientes a la extracción del sistema⁷⁹.

Con Jaydess, la alteración de los patrones menstruales es el resultado de la acción directa del levonorgestrel en el endometrio y no refleja el ciclo ovárico^{80 81}. No hay una diferencia clara en el desarrollo folicular, la ovulación o la producción de estradiol y progesterona en mujeres con distintos patrones de sangrado^{82 83}. En el proceso de inhibición de la proliferación endometrial, podría haber un aumento inicial del manchado durante los primeros meses de uso^{84 85}. A partir de ese momento, la potente supresión del endometrio ocasiona la reducción de la duración y el volumen del sangrado menstrual durante el uso de Jaydess. El flujo escaso con frecuencia se transforma en oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica permanece normal y las concentraciones de estradiol se mantienen, aun cuando las mujeres sean amenorreicas^{86 87 88 89 90}.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El ingrediente activo de Jaydess es el levonorgestrel. El levonorgestrel se libera localmente en la cavidad uterina. Las tasas de liberación *in vivo* calculadas para diferentes puntos temporales se proporcionan en la tabla II⁹¹.

Tabla II: Tasas calculadas de liberación *in vivo*

Tiempo	Tasa calculada de liberación <i>in vivo</i> [µg/24 horas]
24 días después de la colocación	14
60 días después de la colocación	10
3 años después de la colocación	5
Promedio durante 3 años	6

Absorción

Después de la colocación, el levonorgestrel se libera del SIL en la cavidad uterina sin demoras, de acuerdo a las mediciones de la concentración sérica de LNG^{92 93}. La concentración sérica máxima de levonorgestrel se alcanza durante las primeras dos semanas después de la colocación de Jaydess. Siete días después de la colocación, se determinó una concentración media de levonorgestrel de 162 µg/ml. A partir de ese



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

momento, las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen con el tiempo hasta alcanzar concentraciones medias de 59 µg/ml después de 3 años. Con el uso de un SIL-LNG, la alta exposición local al fármaco en la cavidad uterina ocasiona un fuerte gradiente de concentración desde el endometrio hasta el miometrio (gradiente del endometrio al miometrio >100 veces), y bajas concentraciones de levonorgestrel en suero (gradiente de endometrio a suero >1000 veces)⁹⁴.

Distribución

El levonorgestrel se une en forma no específica a la albúmina sérica y en forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Menos del 2 % del levonorgestrel circulante está presente como esteroide libre. El levonorgestrel se une con alta afinidad a la SHBG. En consecuencia, los cambios de la concentración sérica de SHBG producen un aumento (con concentraciones más altas de SHBG) o una disminución (con concentraciones más bajas de SHBG) de la concentración total de levonorgestrel en suero. Durante el mes siguiente a la colocación de Jaydess, la concentración de SHBG disminuye en aproximadamente un 30%⁹⁵. A partir de ese momento, se observaron concentraciones de SHBG con distribución de tipo meseta, con una tendencia a aumentar hacia los valores iniciales con el tiempo⁹⁶. La media del volumen de distribución aparente de levonorgestrel es de aproximadamente 106 L⁹⁷.

Biotransformación

El levonorgestrel se metaboliza considerablemente. Los principales metabolitos en plasma son las formas no conjugada y conjugada de 3 α , 5 α -tetrahidrolevonorgestrel⁹⁸. Según estudios *in vitro* e *in vivo*, CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo del levonorgestrel^{99 100}.

Eliminación

La depuración total de levonorgestrel del plasma es de aproximadamente 1.0 ml/min/kg¹⁰¹. Solo se excretan cantidades vestigiales de levonorgestrel sin cambios¹⁰². Los metabolitos se excretan en las heces y la orina con una relación de excreción de aproximadamente 1¹⁰³. La vida media de excreción es de aproximadamente 1 día¹⁰⁴.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del levonorgestrel depende de la concentración de SHBG, que a su vez está influenciada por los estrógenos y andrógenos^{105 106}. Durante el primer mes de uso de Jaydess, se observó una disminución media de SHBG de alrededor del 30%, lo que ocasiona una disminución del levonorgestrel en suero, indicando una farmacocinética no lineal del levonorgestrel con respecto al tiempo. En función de la acción principalmente local de Jaydess, no se espera un efecto sobre la eficacia de Jaydess.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La evaluación preclínica de seguridad no reveló ningún riesgo especial para los seres humanos con base en estudios de farmacología, farmacocinética y toxicidad de seguridad, incluidos la genotoxicidad y el potencial carcinogénico del levonorgestrel. El levonorgestrel es un progestágeno bien establecido. El perfil de seguridad después de la administración sistémica está bien documentado. Estudios en monos con administración intrauterina de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

levonorgestrel durante 9 a 12 meses confirmaron la actividad farmacológica local con una buena tolerancia local y sin signos de toxicidad sistémica. No se observó embriotoxicidad en conejos después de la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de seguridad de los componentes de elastómero del depósito de la hormona, los materiales de polietileno del producto, y la combinación de elastómero y levonorgestrel, basada tanto en la evaluación de toxicología genética en sistemas de prueba estándares *in vitro* e *in vivo* así como en las pruebas de biocompatibilidad en ratones, ratas, cobayos y conejos, y en sistemas de prueba *in vitro* no reveló incompatibilidad biológica^{107 108 109 110 111}.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Elastómero polidimetilsiloxano
Sílice coloidal anhidro
Polietileno
Sulfato de bario
Óxido de hierro
Plata

CCDS04

6.2 Instrucciones de uso/manejo

Jaydess, sistema anticonceptivo de liberación intrauterina de levonorgestrel de dosis baja.

Debe ser colocado por un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica.

Jaydess se suministra dentro de un dispositivo de colocación en un empaque estéril, el cual no se debe abrir hasta que sea necesario para la colocación. No reesterilizar. Como se suministra, Jaydess es para un solo uso. No utilizar si el empaque interno está dañado o abierto. No colocar después del mes y año de vencimiento que se muestra en la etiqueta.

Para conocer el momento de colocación, consulte la información de prescripción de Jaydess.

Preparación para la colocación

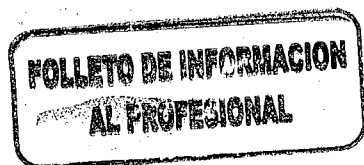
- Examine a la paciente para establecer el tamaño y la posición del útero, así como para detectar cualquier signo de infección genital aguda u otras contraindicaciones para la colocación de Jaydess, como la presencia de un embarazo.
- Coloque un espéculo, visualice el cuello del útero, y luego limpie meticulosamente el cuello del útero y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Recorra a un asistente si es necesario.
- Sujete el labio anterior del cuello del útero con un tenáculo u otra pinza para estabilizar el útero. Si el útero está en retroversión, podría ser más adecuado sujetar el labio posterior del cuello del útero. Se puede aplicar tracción suave a la pinza a fin de enderezar el canal cervical y alinearlos con la cavidad uterina. La pinza debe permanecer en su



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

posición, y se debe mantener una ligera contracción del cuello del útero durante todo el procedimiento de colocación.

- Coloque una sonda uterina (histerómetro) a través del canal cervical hasta el fondo del útero, para medir su profundidad y confirmar la dirección de la cavidad uterina, y para descartar cualquier evidencia de anomalías intrauterinas (p. ej., tabique, fibromas submucosos) o un anticonceptivo intrauterino colocado previamente y que no se haya extraído. Si hay alguna dificultad, considere la dilatación del canal cervical. Si se requiere la dilatación cervical, considere el uso de analgésicos y/o bloqueo paracervical.

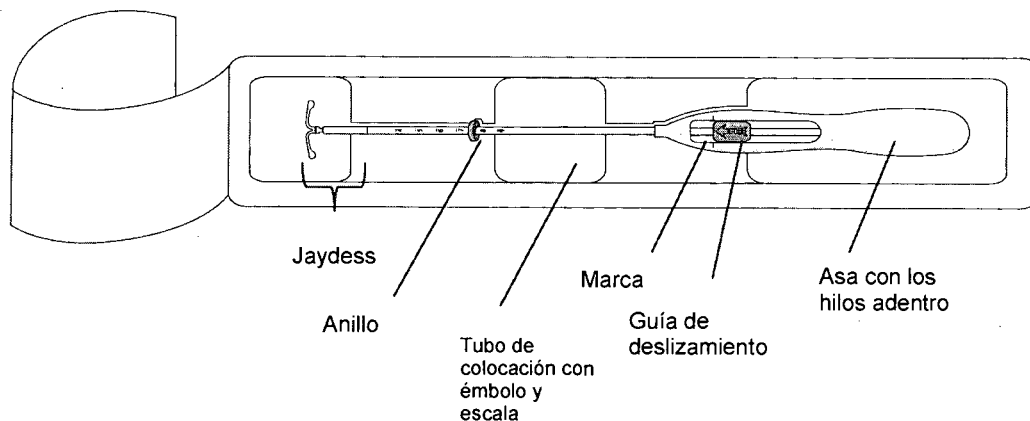


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Colocación

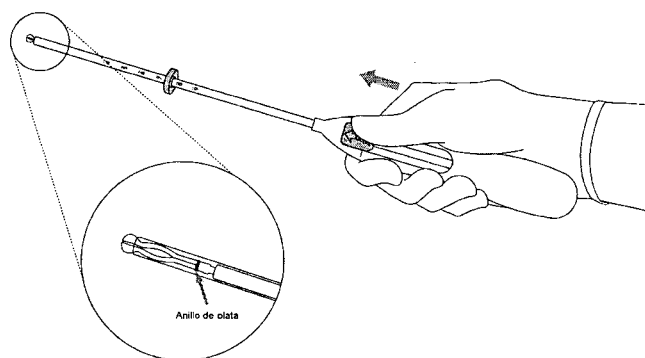
1. Primero, abra el empaque estéril completamente (Figura 1). Luego, use una técnica aséptica y guantes estériles.

Figura 1



2. Empuje la guía de deslizamiento **hacia adelante** en la dirección de la flecha hasta la posición más alejada, para cargar Jaydess en el tubo de colocación (Figura 2).

Figura 2



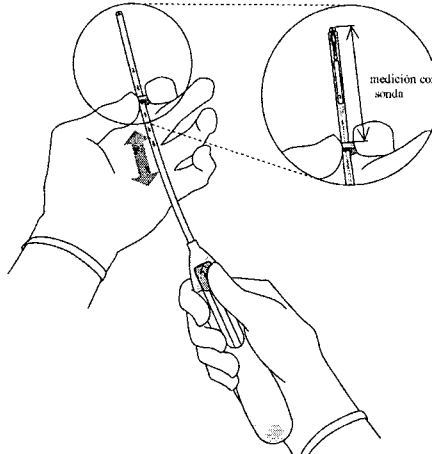
¡IMPORTANTE! No jale la guía de deslizamiento hacia abajo, ya que eso podría liberar el dispositivo Jaydess prematuramente.

Una vez liberado, Jaydess no se puede volver a cargar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

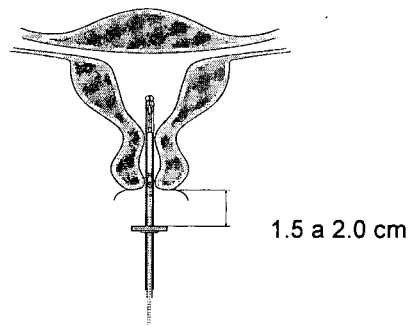
3. Manteniendo la guía de deslizamiento en la posición más alejada, ajuste el borde superior del anillo para que se corresponda con la medición de la profundidad del útero (Figura 3).

Figura 3



4. Mientras sostiene la guía de deslizamiento en la posición más alejada, deslice el dispositivo de colocación a través del cuello del útero hasta que el anillo esté a aproximadamente 1.5 a 2.0 cm del cuello del útero (Figura 4).

Figura 4



¡IMPORTANTE! No force el dispositivo de colocación. Dilate el canal cervical, si es necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

5. Mientras sostiene el dispositivo de colocación establemente, **jale la guía de deslizamiento hasta la marca**, para abrir los brazos horizontales de Jaydess (Figura 5). Espere de 5 a 10 segundos hasta que los brazos horizontales se abran por completo.

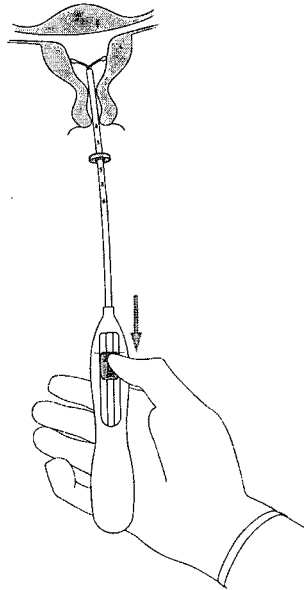


Figura 5

6. Deslice el dispositivo de colocación suavemente hacia el fondo del útero **hasta que el anillo toque el cuello del útero**. Jaydess está ahora en su posición correcta, en el fondo del útero (Figura 6).

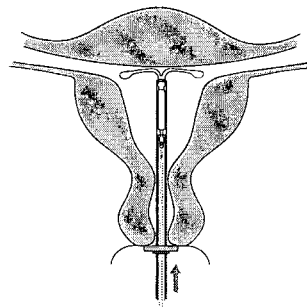


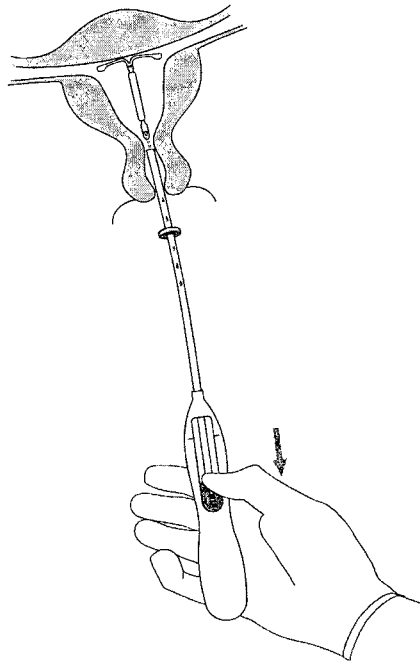
Figura 6

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

7. Mientras sostiene el dispositivo de colocación en su lugar, libere Jaydess, jalando la guía de deslizamiento por completo hacia abajo (Figura 7). Mientras sostiene la guía de deslizamiento completamente hacia abajo, retire suavemente el dispositivo de colocación, jalándolo hacia afuera. **Corte los hilos** de forma que queden 2 a 3 cm visibles fuera del cuello del útero.

Figura 7



¡IMPORTANTE! Si sospecha que el sistema intrauterino no está en la posición correcta, verifique su colocación (p. ej., con ultrasonido). Retire el sistema si no está colocado correctamente dentro de la cavidad uterina. Un sistema extraído no se puede volver a colocar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg**

Extracción/reemplazo

Para la extracción/reemplazo, consulte la información de prescripción de Jaydess.

Jaydess se extrae jalando los hilos suavemente con una pinza (Figura 8).

Puede colocar un nuevo dispositivo Jaydess inmediatamente después de la extracción.

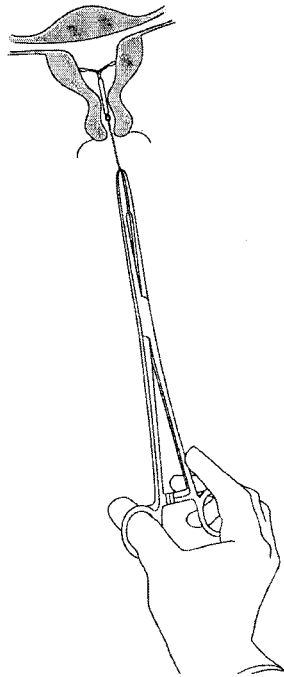


Figura 8

~~FECHA DE REVISIÓN DE LAS INSTRUCCIONES DE COLOCACIÓN: 12 de octubre de 2014~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

7. APÉNDICES**7.1 Apéndice 1^{112 113}****7.1.1 Experiencia en estudios clínicos****Resumen del perfil de seguridad**

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado y frecuente disminuye. En ensayos clínicos con Jaydess, se observaron los siguientes patrones de sangrado:

- Durante el primer periodo de referencia de 90 días, menos del 1% de las mujeres experimentaron amenorrea, 8% experimentaron sangrado infrecuente, 31% experimentaron sangrado frecuente y 59% experimentaron sangrado prolongado*.
- Durante el segundo periodo de referencia de 90 días, 3% de las mujeres experimentaron amenorrea, 19% experimentaron sangrado infrecuente, 12% experimentaron sangrado frecuente y 17% experimentaron sangrado prolongado*.
- Al final del año 1, 6% de las mujeres experimentaron amenorrea, 20% experimentaron sangrado infrecuente, 8% experimentaron sangrado frecuente y 9% experimentaron sangrado prolongado*.
- Al final del año 3, 12% de las mujeres experimentaron amenorrea, 22% experimentaron sangrado infrecuente, 4% experimentaron sangrado frecuente y 3% experimentaron sangrado prolongado*.

*Las mujeres con sangrado prolongado también podrían estar incluidas en una de las otras categorías (excepto amenorrea).

Resumen tabulado de reacciones adversas

A continuación se resume la frecuencia de las reacciones adversas al fármaco (RAF) observadas en ensayos clínicos para la indicación de anticoncepción, que incluyeron 1672 mujeres y 3820.65 mujeres-año tratadas con Jaydess, presentada como la incidencia sin procesar. Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica de rutina.

Reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % de las usuarias): alteraciones del patrón de sangrado (>50 %), vulvo-vaginitis (20.2%), dolor abdominal/pélvico (19.0%), acné/seborrea (15.0%), quiste ovárico (13.2%), dolor de cabeza (12.4%), dismenorrea (8.6%), dolor/molestia en las mamas (8.6%) y náusea (5.5%).

Reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la interrupción: sangrado vaginal (3.3%), expulsión del sistema intrauterino (3.2%), acné (2.7%), dolor pélvico (1.7%) y dolor abdominal (1.4%)

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 1% de las usuarias en ensayos clínicos con Jaydess se muestran en la siguiente tabla:



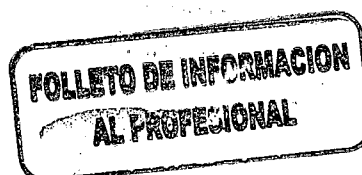
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Clase de órgano o sistema	Reacción adversa	Incidencia (%)
Trastornos psiquiátricos	Depresión/Estado de ánimo deprimido	3.8/0.5
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	12.4
	Migraña	2.3
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/dolor pélvico	12.7/6.2
	Náusea	5.5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/Seborrea	13.6/1.4
	Alopecia	1.1
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Cambios en el sangrado menstrual, incluidos el aumento y la disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea	>50 (ver arriba)
		20.2
		13.2
	Vulvovaginitis	8.6
	Quiste ovárico*	5.3/3.3
	Dismenorrea	4.2
	Dolor/molestia en las mamas	3.2
	Secreción genital	
	Expulsión del sistema intrauterino (completa y parcial)	1.4
	Infección del tracto genital superior	

Los eventos adversos en los estudios clínicos se codificaron utilizando el diccionario MedDRA (versión 14.0). Los distintos términos del MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se agruparon como una única reacción adversa para evitar diluir u ocultar el efecto real.

* Los quistes ováricos se debían informar como AE si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en el examen con ultrasonido.

Reacciones adversas observadas en menos del 1% de las pacientes: Hirsutismo, perforación uterina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de otro SIL-LNG:

Hipersensibilidad, incluidas erupción, urticaria y angioedema.

Debido a que el informe de tales reacciones es voluntario y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales:

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Trastornos del aparato reproductor:

La pareja podría sentir los hilos para la extracción durante las relaciones sexuales.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento:

Los estudios clínicos realizados con Jaydess excluyeron a mujeres en periodo de lactancia. Un estudio de seguridad post autorización a gran escala, con otros DIU/SIU, mostró un incremento en el riesgo de perforación en mujeres que amamantan (Ver sección 4.4 Precauciones especiales y Precauciones Especiales de empleo).

Se han informado las siguientes RAF con relación al procedimiento de colocación o de extracción de Jaydess:

Dolor debido al procedimiento, sangrado debido al procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la colocación, con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar convulsiones en las pacientes epilépticas.

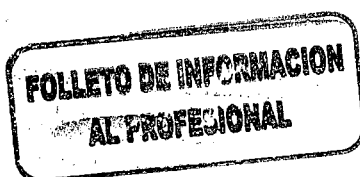
Infecciones e infestaciones

Se han reportado, en relación a otros DIU, casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación (ver la sección 4.4 para obtener información sobre advertencias y precauciones especiales de empleo).

7.2 Apéndice 2

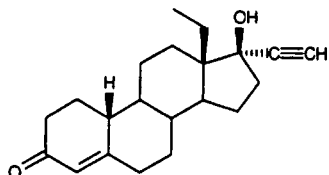
7.2.1 Descripción

Nombre químico : (-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17a-pregn-4-en-20-in-3-ona
Fórmula empírica : C₂₁H₂₈O₂
Peso molecular : 312.44582 [g/mol]



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

7.2.2 Estructura química



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

8. Referencias

- ¹ PK/PD Evaluation Report PH-36884, dated 01 Aug 2012: In vivo release rate calculation based on ex vivo LCS12 residual content data in phase 3 study 310442/A52238
- ² Heikkilä M, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Immediate postabortal insertion of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 26(3):245-259
- ³ Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36(2):169-179
- ⁴ Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 15(6):430-440
- ⁵ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ⁶ WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ⁷ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-1727
- ⁸ Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(485-491)
- ⁹ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ¹⁰ WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ¹¹ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ¹² WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ¹³ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ¹⁴ WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ¹⁵ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ¹⁶ WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ¹⁷ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ¹⁸ WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009 www.who.int/reproductivehealth
- ¹⁹ Rogovskaya S, Rivera R, Grimes D et al. Effect of a levonorgestrel releasing intrauterine system on women with type 1 diabetes: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:811-5
- ²⁰ Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52(5):269-276
- ²¹ Speroff, L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, seventh edition, 2005; pp 545-567.
- ²² Hillard, P. *Novak's Gynecology*, 12th Edition, 1996; pp 331-391.
- ²³ Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine devices. *Current Therapy in Endocrinology Metabol.* 1995; (5):253-257
- ²⁴ Farley T M M, Rosenberg M J, Rowe P J, Chen J, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785-788



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

- ²⁵ Martínez F, López-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):246-50.
- ²⁶ Schoendorf J. Justification Document – Risk of uterine perforation in breastfeeding women, dated 15 Jan 2013, xCCDS version 03 to 04
- ²⁷ Caliskan E et al. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contraception Repr Health Care* 2003; 8:150-155
- ²⁸ Tuomivaara L, Kauppila A. Ectopic pregnancy: a case-control study of aetiological risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243(1):5-11
- ²⁹ Backman T. et al. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:50-4
- ³⁰ Furlong A. Ectopic pregnancy when contraception fails. *J Repr Med* 2002; 47:881-5
- ³¹ Kunz M. Calculation of Pregnancy Rates based on the Integrated Database Used for the Submission in Japan based on the 5 major contraception studies and 7 supportive studies. Bayer Schering Pharma Statistical Report 8/2007
- ³² Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2):291-298
- ³³ Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2):291-298
- ³⁴ Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 15(6):430-440
- ³⁵ Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 15(6):430-440
- ³⁶ Back D J, Orme M L. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18(6):472-484
- ³⁷ Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic Interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6):470-493
- ³⁸ Jensen PK, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possibly interaction between oxcarbazepine and oral contraceptives. *Epilepsia* 1992, 33(6): 1149-1152
- ³⁹ van Dijke CP, Weber JC. Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Apr 14;288(6424):1125-6
- ⁴⁰ Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):317-23
- ⁴¹ Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, Haring P, Radwanski E, Nomeir A, Lin CC, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Nov;58(5):523-31
- ⁴² Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 ; 54, 349-56
- ⁴³ van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006 Mar;44(3):113-8
- ⁴⁴ Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole and terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 40:270-2
- ⁴⁵ Korhonen T, Tolonen A, Uusitalo J, Lundgren S, Jalonen J, Laine K. The role of CYP2C and CYP3A in the disposition of 3-keto-desogestrel after administration of desogestrel. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1):69-75
- ⁴⁶ Krishna G, Moton A, Ma L, Savant I, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: A Phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin. Ther* 2009; 31(2):286-98



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

- ⁴⁷ Report No. B524, Embryo/fetal toxicity and teratogenic potential study of levonorgestrel administered via a silastic intrauterine device to pregnant New Zealand White Rabbits. Argus Research Lab., Study No. 116-001, 16 Oct 1984
- ⁴⁸ Seibert B., Summary: Toxicological experiments with levonorgestrel (ZK18206). Schering Experimental Toxicology, 7 March 2000.
- ⁴⁹ Periodic Safety Update Report. Mirena (levonorgestrel intrauterine system). 2010
- ⁵⁰ Shamaash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005;72:346-51.
- ⁵¹ WHO. Progestogen only contraceptives during lactation: II. Infant development. *Contraception* 1994; 50:55-68
- ⁵² Shamaash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005;72:346-51.
- ⁵³ WHO. Progestogen only contraceptives during lactation: II. Infant development. *Contraception* 1994; 50:55-68
- ⁵⁴ Virutamasen P, Leepipatpaiboon S, Kriengsinyot R et al. Pharmacodynamic effects of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) administered to lactating women on their male infants. *Contraception* 1996; 54(3):153-157
- ⁵⁵ WHO. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. *Stud Fam Plann* 1988; 19(6 Pt 1):361-369
- ⁵⁶ Heikkila, Levonorgestrel in Milk and Plasma of Breast Feeding Women with a Levonorgestrel-Releasing IUS. *Contraception* 1982, 25(1): 41-49.
- ⁵⁷ Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46(6): 575-84.
- ⁵⁸ Schoendorf J, Lukkari-Lax E Justification Document 001 – ADR, dated 08 Nov 2011, xCCDS version 1.1
- ⁵⁹ Schoendorf J, Lukkari-Lax E Justification Document 001a – ADR, dated 08 Nov 2011, xCCDS version 1.1
- ⁶⁰ Schoendorf J. Justification Document – Risk of uterine perforation in breastfeeding women, dated 15 Jan 2013, xCCDS version 03 to 04
- ⁶¹ Critchley H O, Wang H, Kelly R W, Gebbie A E, Glasier A F. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13(5):1210-1217
- ⁶² Jones R L, Critchley H O. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl. 3):162-172
- ⁶³ Zhu P, Liu X, Luo H et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14(4):970-975
- ⁶⁴ Salmi A, Pakarinen P, Peltola A M, Rutanen E M. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of c-JUN, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(12):1110-1105
- ⁶⁵ Amended Clinical Study Report A46796 (308901)_14 Sep 2011
- ⁶⁶ Clinical Study Report A52238 (310442)_1 Nov 2011
- ⁶⁷ Hurskainen R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen E-M. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometria of menorrhagic women: Effects of intrauterine levonorgestrel. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(11):1013-1018
- ⁶⁸ Silverberg S G, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson C G, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5(3):235-241



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

- ⁶⁹ Silverberg S G, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson C G, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5(3):235-241
- ⁷⁰ Amended Clinical Study Report A46796 (308901)_14 Sep 2011
- ⁷¹ Study Report A52238 (310442)_1 Nov 2011
- ⁷² Lewis et al. *Contraception* 2011. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D Jr. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception*. 2010 Dec;82(6):491-6
- ⁷³ Lewis et al. *Contraception* 2011. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D Jr. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception*. 2010 Dec;82(6):491-6
- ⁷⁴ Barbosa I. Ovarian function after seven years' use of levonorgestrel IUD. *Advances in Contraception*, 1995 ; 11 :85-95
- ⁷⁵ Videla-Rivero L, Etchepareborda J J, Kesseru E. Early Chorionic Activity in Women Bearing Inert IUD, Copper IUD and Levonorgestrel-Releasing IUD. *Contraception* 1987; 36(2):217-226
- ⁷⁶ Amended Clinical Study Report A46796 (308901)_14 Sep 2011
- ⁷⁷ Clinical Study Report A52238 (310442)_1 Nov 2011
- ⁷⁸ Clinical Study Report A52238 (310442)_1 Nov 2011
- ⁷⁹ Amended Clinical Study Report A46796 (308901)_14 Sep 2011
- ⁸⁰ Nilsson C G, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41(1):52-55
- ⁸¹ Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22(2):85-90
- ⁸² Nilsson C G, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41(1):52-55
- ⁸³ Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22(2):85-90
- ⁸⁴ Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36(2):169-179
- ⁸⁵ Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22(2):85-90
- ⁸⁶ Nilsson C G, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41(1):52-55
- ⁸⁷ Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36(2):169-179
- ⁸⁸ Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22(2):85-90
- ⁸⁹ Amended Clinical Study Report A46796 (308901)_14 Sep 2011
- ⁹⁰ Clinical Study Report A52238 (310442)_1 Nov 2011
- ⁹¹ PK/PD Evaluation Report PH-36884, dated 01 Aug 2012: In vivo release rate calculation based on ex vivo LCS12 residual content data in phase 3 study 310442/A52238
- ⁹² Kojima Y. A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study of SH G 00650 A (Levonorgestrel Intrauterine System) in Parous Women Seeking Contraception to Evaluate its Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Profile When Inserted for 12 months. Nihon Schering KK 2003; Clinical Study Report No A10982.
- ⁹³ Haendler-Stevens P, Multi-center, open, randomized, dose finding phase II study to investigate for a maximum of three years ultra low dose levonorgestrel contraceptive intrauterine systems (LCS) releasing *in vitro* 12 µg/24 h and 16 µg/24 h of levonorgestrel compared to MIRENA in nulliparous and parous women in need of contraception. Clinical Study Report no. A46796



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAYDESS SISTEMA INTRAUTERINO 13,5 mg

- ⁹⁴ Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of Levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clinical Endocrinol* 1982; 17:529-536.
- ⁹⁵ PK/PD Evaluation Report PH-36884, dated 01 Aug 2012: In vivo release rate calculation based on ex vivo LCS12 residual content data in phase 3 study 310442/A52238
- ⁹⁶ Haendler-Stevens P, Multi-center, open, randomized, dose finding phase II study to investigate for a maximum of three years ultra low dose levonorgestrel contraceptive intrauterine systems (LCS) releasing *in vitro* 12 µg/24 h and 16 µg/24 h of levonorgestrel compared to MIRENA in nulliparous and parous women in need of contraception. Clinical Study Report no. A46796
- ⁹⁷ Heuner A. Absolute Bioavailability of levonorgestrel from Microlut and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women. Clinical Study Report no. A229
- ⁹⁸ Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990; 42:67-96
- ⁹⁹ Schultze-Mosgau M. *In vitro* metabolic studies of levonorgestrel (ZK 18206) with human liver microsomes. Schering 2001; Nonclinical Study Report A02495
- ¹⁰⁰ Back DJ et al. Effects of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinylestradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;38:219-225
- ¹⁰¹ Heuner A. Absolute bioavailability of levonorgestrel from Microlut and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women. Schering 1994; Research Report A229
- ¹⁰² Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990; 42:67-96
- ¹⁰³ Humpel M, Wendt H, Dogs G, Weiß C, Rietz S and Speck U. Intraindividual Comparison of Pharmacokinetic Parameters of D-Norgestrel, Lynestrenol and Cyproterone Acetate in 6 Women. *Contraception* 1977;16:199-215
- ¹⁰⁴ Humpel M, Wendt H, Dogs G, Weiß C, Rietz S and Speck U. Intraindividual Comparison of Pharmacokinetic Parameters of D-Norgestrel, Lynestrenol and Cyproterone Acetate in 6 Women. *Contraception* 1977;16:199-215
- ¹⁰⁵ Kuhnz W, Al-Yacoub G, Fuhrmeister A. Pharmacokinetics of levonorgestrel in 12 women who received a single oral dose of 0.15 mg levonorgestrel and, after a washout phase the same dose during one treatment cycle. *Contraception* 1992; 46:443-454
- ¹⁰⁶ Kuhnz W, Al-Yacoub G, Fuhrmeister A. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in 9 women who received a low-dose oral contraceptive over a treatment period of 3 months and, after a wash-out phase, a single oral administration of the same contraceptive formulation. *Contraception* 1992;46:455-469
- ¹⁰⁷ Report No. B524, Embryo/fetal toxicity and teratogenic potential study of levonorgestrel administered via a silastic intrauterine device to pregnant New Zealand White Rabbits. Argus Research Lab., Study No. 116-001, 16 Oct 1984
- ¹⁰⁸ Seibert B., Summary: Toxicological experiments with levonorgestrel (ZK18206). Schering Experimental Toxicology, 7 March 2000.
- ¹⁰⁹ Report No. B180, 9 months local and systemic tolerance study in monkeys with an intrauterine system inserted into the uterus. Schering AG, Experimental Toxicology, TXST19970167, 20 Aug 1999
- ¹¹⁰ Report No. 9725, One year local and systemic tolerance study with a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the rhesus monkey and determination of plasma concentration of levonorgestrel using a radioimmunoassay method. Schering AG, Experimental Toxicology, TX 82.200, KI 83 034, 19 Mar 1992
- ¹¹¹ Björklund C., Nonclinical Expert Report Mirena, March 26, 2004
- ¹¹² Schoendorf J, Lukkari-Lax E Justification Document 001 – ADR, dated 08 Nov 2011, xCCDS version 1.1
- ¹¹³ Schoendorf J, Lukkari-Lax E Justification Document 001a – ADR, dated 08 Nov 2011, xCCDS version 1.1

