

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

JAYDESS 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 13,5 mg

Pour un système

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Pour plus d'informations sur les taux de libération, voir rubrique 5.2.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion intra-utérin (SIU).

Le produit est composé d'un réservoir médicamenteux blanchâtre ou jaune pâle avec une membrane semi-opaque, monté sur la tige verticale du corps en T du système. En outre, la tige verticale comporte un anneau d'argent situé à proximité des bras horizontaux. Le corps blanc en T est doté d'une boucle à une extrémité de la tige verticale et de deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Les fils de retrait de couleur marron sont fixés sur la boucle. La tige verticale du SIU est placée dans le tube d'insertion, à l'extrémité de l'inserteur. Le SIU et l'inserteur sont pratiquement dépourvus d'impuretés visibles.

Dimensions de JAYDESS : 28 x 30 x 1,55 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Après insertion dans la cavité utérine, JAYDESS est efficace pour une durée maximale de trois ans.

Insertion et retrait/remplacement

Il est recommandé que la pose de JAYDESS soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de pose des SIU et/ou ayant reçu une formation à la technique de pose de JAYDESS.

JAYDESS doit être mis en place dans la cavité utérine au cours des sept jours qui suivent le début des règles. JAYDESS peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quelle période du cycle. JAYDESS peut également être posé immédiatement après un avortement du premier trimestre.

Au cours du post-partum, le système ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt six semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

En cas d'insertion difficile, et/ou de douleurs ou de saignements anormaux, pendant ou après l'insertion, la possibilité d'une perforation doit être envisagée et des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises. Un examen clinique seul peut ne pas suffire à exclure une perforation partielle, qui aurait pu se produire même si les fils sont toujours visibles.

JAYDESS se distingue des autres SIU par l'association de la visibilité de son anneau d'argent à l'échographie et de la couleur marron des fils de retrait. La structure en T de JAYDESS contient du sulfate de baryum, ce qui permet de rendre le système visible à la radiographie.

Le retrait de JAYDESS est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais si la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince fine ; une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Le système doit être retiré au plus tard à la fin de la troisième année. Si la patiente souhaite continuer d'utiliser la même méthode, un nouveau système peut être posé immédiatement après le retrait de l'ancien système.

Si une grossesse n'est pas souhaitée, le système doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel, si la patiente présente un cycle menstruel régulier. Si le système est retiré à un autre moment du cycle ou que la patiente n'a pas de règles régulières, et si elle a eu des rapports sexuels dans la semaine précédente, l'efficacité contraceptive n'est pas assurée. Pour assurer une contraception continue, le nouveau système, doit être inséré immédiatement après le retrait ou une méthode alternative de contraception doit avoir été initiée.

Après le retrait de JAYDESS, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Patientes âgées

JAYDESS n'a pas été étudié chez les femmes âgées de plus de 65 ans. JAYDESS n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

JAYDESS n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique. L'utilisation de JAYDESS est contre-indiquée chez les femmes présentant une affection hépatique aiguë ou une tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

JAYDESS n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée avant la ménarche. Pour les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les adolescentes, voir rubrique 5.1.

Mode d'administration

JAYDESS doit être posé par un professionnel de santé, dans des conditions d'asepsie.

JAYDESS est fourni dans un inserteur sous emballage stérile, lequel ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Ne pas restériliser. Tel qu'il est fourni, JAYDESS est à usage unique strict. Ne pas l'utiliser si l'emballage thermoformé est endommagé ou ouvert. Ne pas insérer le système après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'emballage thermoformé après EXP.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

JAYDESS est fourni avec une carte patiente à l'intérieur de l'étui carton. Remplissez la carte patiente et remettez-la à la patiente après l'insertion.

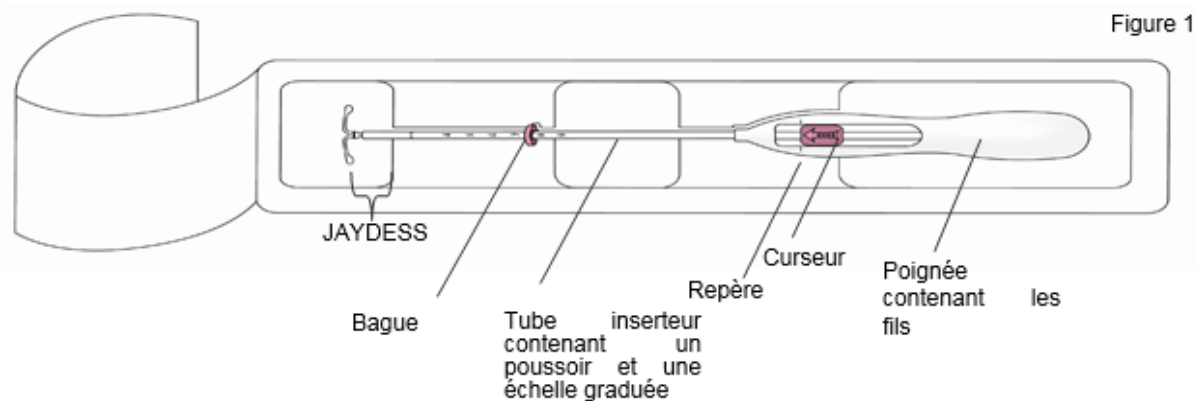
Préparation à l'insertion

- Déterminer la taille et la position de l'utérus par un examen gynécologique pour détecter tout signe d'infection génitale aiguë ou toute autre contre-indication à la pose de JAYDESS. Un test de grossesse doit être effectué s'il y a le moindre doute à ce sujet.
- Placer le spéculum, visualiser le col utérin, puis nettoyer soigneusement le col et le vagin à l'aide d'une solution antiseptique adaptée.
- Faire appel à un assistant si nécessaire.
- Saisir la lèvre antérieure du col utérin à l'aide d'une pince de Pozzi ou d'une autre pince pour aligner le canal cervical et la cavité utérine. Dans le cas d'un utérus rétroversé, il peut être plus adapté de saisir la lèvre postérieure du col utérin. Une légère traction sur la pince permet d'aligner le canal cervical. La pince doit être maintenue en place et une légère traction sur le col doit être exercée pendant toute la durée de la procédure d'insertion.
- Insérer un hystéromètre à travers le canal cervical et jusqu'au fond de la cavité utérine pour déterminer la profondeur et la direction de la cavité utérine et afin d'écarter tout signe d'anomalies intra-utérines (par exemple septum, fibromyomes sous-muqueux) ou la présence d'un contraceptif intra-utérin qui aurait été préalablement posé et n'aurait pas été retiré. En cas de difficulté, il faut

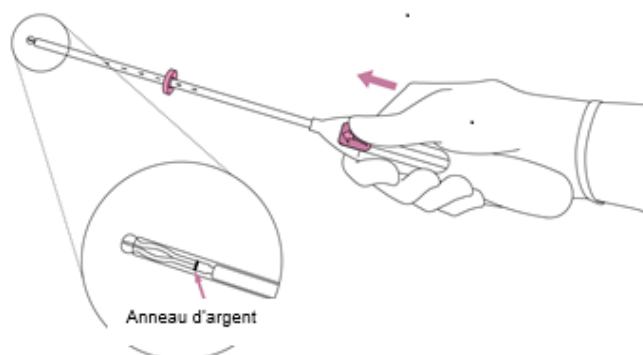
envisager la dilatation du canal cervical. Lorsqu'une dilatation cervicale est requise, envisager le recours à des analgésiques ou à un bloc para-cervical.

Insertion

1. Commencer par ouvrir entièrement l'emballage stérile (figure 1). Travailler dans des conditions d'asepsie, avec des gants stériles.



2. Pousser le curseur **vers le haut** (dans le sens de la flèche) jusqu'au bout afin de faire entrer JAYDESS dans le tube inserteur (figure 2).



IMPORTANT ! Ne pas ramener le curseur vers le bas car cette action pourrait libérer JAYDESS prématurément. Une fois libéré, JAYDESS ne peut plus être replacé dans le tube inserteur.

3. Tout en maintenant le curseur avancé en position haute, positionner le bord **supérieur** de la bague au niveau de la valeur correspondant à la profondeur utérine mesurée avec l'hystéromètre (figure 3).

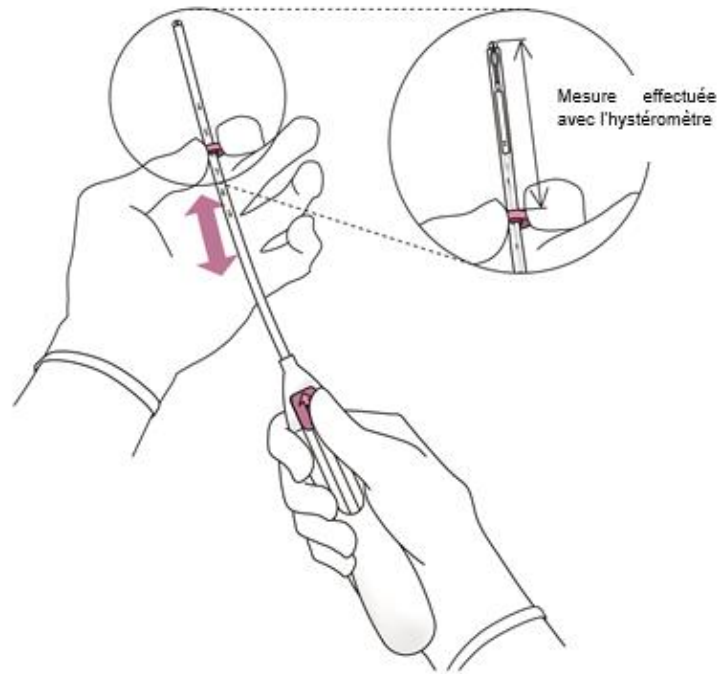


Figure 3

4. Tout en maintenant le curseur **en position haute**, introduire le tube inséreur dans le canal cervical jusqu'à ce que la bague soit à une distance d'environ 1,5 à 2,0 cm de l'orifice externe du col utérin (figure 4).

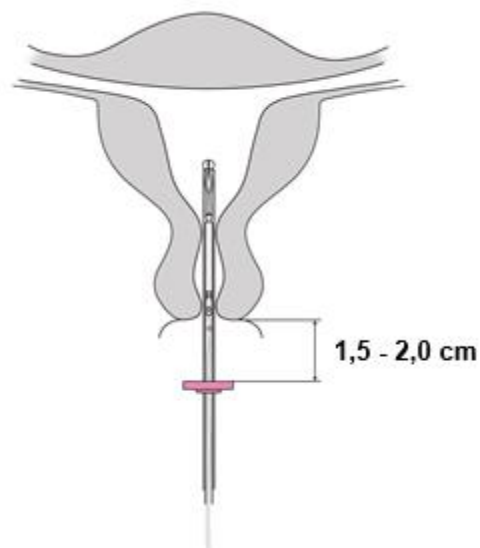


Figure 4

IMPORTANT ! Ne pas forcer lors de l'introduction du tube inséreur. Si nécessaire, dilater le canal cervical.

5. Tout en tenant fermement l'inserteur, ramener le curseur jusqu'au repère pour déployer les bras latéraux de JAYDESS (figure 5). Attendre 5 à 10 secondes que les bras latéraux soient totalement déployés.

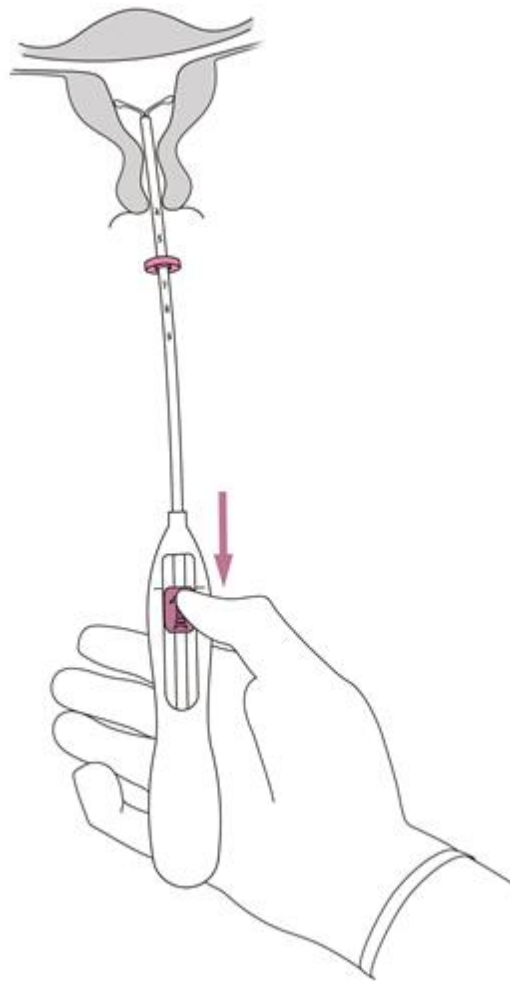


Figure 5

6. Pousser délicatement l'inserteur vers le fond de l'utérus jusqu'à ce que la bague soit au contact du col utérin. JAYDESS est à présent positionné sur le fond utérin (figure 6).

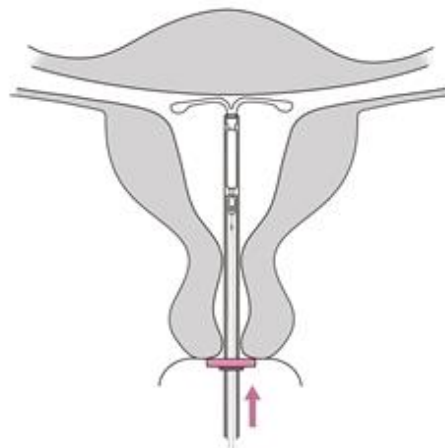


Figure 6

7. Tout en maintenant l'inserteur en place, **ramener complètement le curseur vers le bas** pour libérer JAYDESS (figure 7). Retirer le tube inserteur tout en gardant le curseur dans la position basse. **Couper les fils** à environ 2–3 cm du col utérin pour les laisser visibles.

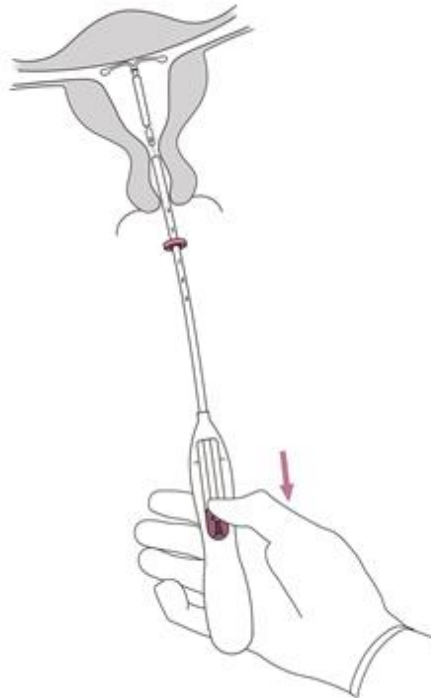


Figure 7

IMPORTANT ! En cas de doute sur le bon positionnement de JAYDESS, vérifier sa position (par exemple, par une échographie). En cas de mauvaise position dans la cavité utérine, JAYDESS doit être retiré. Ne jamais réinsérer un système qui a été retiré.

Retrait/remplacement

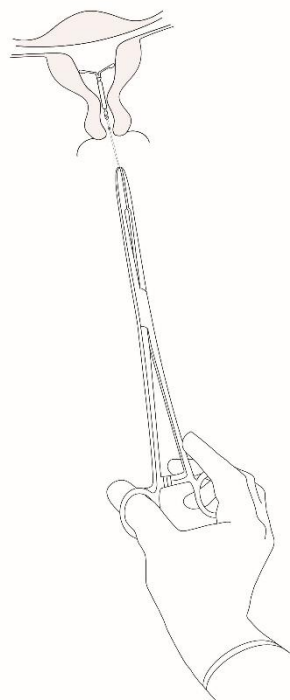
Concernant le retrait/remplacement du système, voir la rubrique 4.2, « *Insertion et retrait/remplacement* ».

Figure 8

Pour retirer JAYDESS, tirer sur les fils avec une pince (figure 8).

Un nouveau système JAYDESS peut être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien.

Après le retrait de JAYDESS, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.



4.3. Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- Maladie inflammatoire pelvienne aiguë ou récidivante ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes ;
- Cervicite ou vaginite aiguë ;
- Endométrite du postpartum ou antécédent d'avortement septique au cours des trois derniers mois ;
- Néoplasie cervicale intra-épithéliale, jusqu'à résolution ;
- Affection maligne du col ou du corps utérin ;
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ;
- Saignements utérins anormaux d'étiologie inconnue ;
- Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du système intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine) ;
- Affection hépatique aiguë ou tumeur hépatique
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

JAYDESS doit être utilisé avec précaution après consultation d'un spécialiste et le retrait du système doit être envisagé en cas de survenue ou d'aggravation, pour la première fois, de l'un des troubles suivants:

- migraine, migraine focale avec perte de vision asymétrique ou autres symptômes indiquant une ischémie cérébrale transitoire
- maux de tête exceptionnellement sévères
- ictère
- augmentation importante de la pression artérielle
- pathologie artérielle sévère tel qu'un AVC ou un infarctus du myocarde

Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de JAYDESS qui sont atteintes de diabète. Cependant, il n'est généralement pas nécessaire de modifier la posologie du traitement antidiabétique chez les femmes diabétiques utilisant un SIU au lévonorgestrel.

Consultation/examen médical

Avant insertion du système, la patiente doit être informée des bénéfices et risques de JAYDESS, notamment des signes et des symptômes de perforation et du risque de grossesse extra-utérine, voir ci-après. Un examen clinique, incluant un examen pelvien et un examen des seins doit être pratiqué. Au besoin, un frottis cervical doit être réalisé suivant l'évaluation du professionnel de santé. Toute grossesse ou maladie sexuellement transmissible doit être exclue. Les infections génitales doivent avoir été traitées avec succès avant l'insertion. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Il est important que JAYDESS soit positionné au fond de la cavité afin d'en optimiser l'efficacité et de réduire le risque d'expulsion. Les instructions de pose doivent être scrupuleusement suivies.

Une formation à la technique de pose appropriée est recommandée.

L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements. La procédure peut déclencher une réaction vasovagale (par exemple, une syncope) ou une crise convulsive si la patiente est épileptique.

La patiente doit être à nouveau examinée 4 à 6 semaines après l'insertion afin de contrôler les fils et de vérifier que le système est correctement positionné. Des visites de contrôle sont ensuite recommandées une fois par an, voire plus souvent si la situation clinique le requiert.

JAYDESS ne doit pas être utilisé en tant que contraception post-coïtale.

L'utilisation de JAYDESS dans le traitement des saignements menstruels abondants ou la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre lors d'un traitement hormonal de substitution par œstrogène n'a pas été établie. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans ces pathologies.

Grossesse extra-utérine

Dans les essais cliniques, l'incidence globale des grossesses extra-utérines avec JAYDESS a été d'environ 0,11 pour 100 années-femmes. Environ la moitié des grossesses survenant avec JAYDESS sont susceptibles d'être extra-utérines.

Les patientes doivent être informées des signes et symptômes de la grossesse extra-utérine et des risques associés. Chez toute femme présentant une grossesse pendant l'utilisation de JAYDESS, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée et évaluée.

Le risque de grossesse extra-utérine est accru chez les femmes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie des trompes ou d'infection pelvienne. La possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, en particulier si elle s'accompagne d'une absence de menstruation ou si des saignements apparaissent chez une femme jusque-là en aménorrhée.

Une grossesse extra-utérine peut avoir un impact sur la fécondité ultérieure, il convient donc d'évaluer avec attention les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de JAYDESS, en particulier chez les nullipares.

Utilisation chez les nullipares : JAYDESS n'est pas une méthode contraceptive de première intention chez les nullipares car l'expérience clinique est limitée.

Effets sur le cycle menstruel

Des effets sur le cycle menstruel sont attendus chez la plupart des utilisatrices de JAYDESS. Ces modifications résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et peuvent ne pas être en corrélation avec l'activité ovarienne.

Des saignements irréguliers et des spotting sont fréquents au cours des premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels. Il est fréquent qu'un flux menstruel diminué évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée.

Dans les essais cliniques, une oligoménorrhée et/ou une aménorrhée se sont progressivement installées. Au bout de la troisième année, environ 22,3 % et 11,6 % des utilisatrices ont respectivement développé des saignements peu fréquents et/ou une aménorrhée. L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant le début des règles précédentes. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition d'un test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.

Si les saignements deviennent plus abondants et/ou plus irréguliers au fil du temps, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises car les saignements irréguliers peuvent être un symptôme de polypes endométriaux, d'hyperplasie ou de cancer et les saignements abondants peuvent être le signe d'une expulsion du système qui serait passée inaperçue.

Infection pelvienne

Bien que le système JAYDESS et l'inserteur soient stériles, ils peuvent, suite à une contamination bactérienne lors de l'insertion, devenir un vecteur d'infection microbienne au niveau de l'appareil génital haut. Des infections pelviennes ont été signalées lors de l'utilisation de tous les systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Dans les essais cliniques, les cas de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) ont été plus fréquents en début d'utilisation de JAYDESS. Ceci est cohérent avec les données publiées sur les DIU au cuivre, avec lesquels la fréquence des MIP est maximale lors des 3 premières semaines suivant l'insertion et diminue ensuite.

Avant de choisir JAYDESS, les facteurs de risque associés aux infections pelviennes (par exemple : partenaires multiples, infections sexuellement transmissibles, antécédents de MIP) doivent faire l'objet d'une évaluation complète. Les infections pelviennes telles que les MIP peuvent avoir de graves conséquences et peuvent altérer la fécondité et augmenter le risque de grossesse extra-utérine.

Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales ; ce type d'évènement est extrêmement rare.

JAYDESS doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne récidivante ; ou en cas d'infection aiguë sévère ou ne répondant pas au traitement.

Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.

Expulsion

Dans les essais cliniques menés avec JAYDESS, l'incidence des expulsions a été faible (< 4 % des insertions) et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Une expulsion partielle ou complète de JAYDESS peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Cependant, l'expulsion partielle ou complète peut également se produire sans que la patiente ne s'en aperçoive, entraînant une réduction ou une perte de l'effet contraceptif. Dans la mesure où JAYDESS engendre habituellement une réduction des saignements menstruels au fil du temps, l'augmentation des saignements menstruels peut être le signe d'une expulsion.

Le risque d'expulsion est augmenté chez :

- Les femmes ayant des antécédents de saignements menstruels abondants,
- Les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC.

Les femmes doivent être conseillées sur les signes possibles d'expulsion et sur la manière de vérifier les fils de JAYDESS et de contacter un professionnel de santé si elles ne sentent plus les fils. Une méthode contraceptive barrière (tel qu'un préservatif) doit être utilisée jusqu'à ce que le positionnement de JAYDESS ait été confirmé.

En cas d'expulsion partielle, JAYDESS doit être retiré. Un nouveau système peut être inséré au moment du retrait, à condition que toute grossesse ait été exclue.

Perforation

Le SIU peut perforer ou pénétrer le corps ou le col de l'utérus. Cet incident survient le plus souvent au cours de l'insertion, bien que pouvant n'être détecté que quelque temps plus tard et peut réduire l'efficacité de JAYDESS. Si la pose a été difficile et/ou si des douleurs ou des saignements anormaux apparaissent pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Dans de telles situations, le système doit être retiré ; une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices d'autres DIUs (N = 61 448 femmes) avec une période d'observation de 1 an, l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1 - 1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces deux facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude observée sur 1 an, stratifiée par la présence / absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares)

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insertions)

En prolongeant la période d'observation à 5 ans dans un sous-groupe de cette étude (N = 39 009 femmes utilisatrices d'un autre SIU au lévonorgestrel ou d'un DIU au cuivre, des informations étaient disponibles pour 73% de ces femmes sur les 5 années complètes de suivi), l'incidence des perforations détectées à tout moment pendant toute la période de 5 ans était de 2,0 (IC à 95% : 1,6 – 2,5) pour 1000 insertions. L'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion dans les 36 semaines après l'accouchement ont été confirmés comme facteurs de risques également dans le sous-groupe suivi pendant 5 ans.

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.

L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « *Consultation / examen médical* » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Disparition des fils

Si les fils de retrait ne sont plus visibles au niveau du col de l'utérus lors de l'examen de contrôle, une grossesse, ainsi qu'une expulsion du système qui serait passée inaperçue, doivent être exclues. Les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement le canal cervical à l'aide d'un instrument adapté. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. L'échographie peut être utilisée pour vérifier le positionnement du système. En cas d'indisponibilité ou d'échec de l'échographie, la radiographie peut être utilisée pour localiser le système.

Kystes ovariens/hypertrophie des follicules ovariens

L'efficacité contraceptive de JAYDESS étant principalement due à ses effets locaux au niveau de l'utérus, il n'est généralement pas observé de modification de la fonction ovulatoire, y compris des processus normaux de développement folliculaire, de libération des ovocytes et d'atresie folliculaire chez les femmes en âge de procréer. Dans certains cas, l'atresie folliculaire est retardée et la folliculogenèse se poursuit. Ces follicules hypertrophiés, qui ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens, ont été signalés parmi les effets indésirables dans les essais cliniques chez environ 13,2 % des femmes utilisant JAYDESS, et incluaient des kystes ovariens, des kystes ovariens hémorragiques et des kystes ovariens rompus. Ces kystes sont le plus souvent asymptomatiques, bien que certains puissent être accompagnés de douleurs pelviennes ou d'une dyspareunie.

Dans la plupart des cas, les follicules hypertrophiés disparaissent spontanément dans les deux à trois mois. En l'absence de disparition spontanée des follicules hypertrophiés, la poursuite d'une surveillance échographique et d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques pourront être indiquées. Dans de rares cas, une intervention chirurgicale pourra s'imposer.

Troubles psychiatriques

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Remarque : Les informations relatives aux médicaments prescrits de manière concomitante doivent être consultées afin d'identifier toute interaction potentielle.

Effets d'autres médicaments sur JAYDESS

Des interactions sont possibles avec les médicaments qui sont des inducteurs des enzymes microsomaux hépatiques ce qui peut entraîner une augmentation ou une diminution de la clairance des hormones sexuelles.

Substances augmentant la clairance du lévonorgestrel, par exemple :

La phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, ainsi que, éventuellement, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis.

L'influence de ces médicaments sur l'efficacité contraceptive de JAYDESS n'est pas connue, mais elle ne devrait pas avoir d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.

Substances ayant des effets variables sur la clairance du lévonorgestrel :

Lorsqu'ils sont co-administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH et du VHC et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du progestatif.

Substances diminuant la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques), par exemple :

Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par ex. la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les tests non cliniques ont montré que les patientes pouvaient bénéficier d'une IRM en toute sécurité lorsque JAYDESS est en place dans les conditions suivantes : champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins, gradient spatial de champ magnétique maximal de 720 Gauss/cm ou moins. Dans ces conditions, lors d'un examen de 15 minutes, la hausse de température maximale survenue au niveau du système JAYDESS a été de 1,8°C. Des artefacts limités peuvent être observés si la région ciblée par l'imagerie se trouve exactement dans la même zone que le système JAYDESS ou en est relativement proche.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fertilité ultérieure. Après le retrait du système intra-utérin, les patientes retrouvent leur fertilité normale (voir rubrique 5.1).

Grossesse

La pose de JAYDESS chez les femmes enceintes est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En cas de grossesse débutant pendant l'utilisation de JAYDESS, l'éventualité d'une grossesse extra-utérine doit être exclue et le système doit être retiré dès que possible car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. Le retrait de JAYDESS ou l'exploration de l'utérus peuvent également provoquer un avortement spontané. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée des risques et de la possibilité d'une naissance prématurée de l'enfant. Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La patiente doit recevoir pour instruction de signaler tous les symptômes évocateurs de complications gestationnelles, telles que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

De plus, un risque accru d'effets virilisants chez un fœtus féminin en raison de l'exposition intra-utérine au lévonorgestrel ne peut être exclu. Des cas isolés de virilisation des organes génitaux externes des fœtus féminins ont été rapportés à la suite d'une exposition locale au lévonorgestrel avec un système intra-utérin au lévonorgestrel maintenu en place pendant la grossesse.

Allaitement

De façon générale, aucun effet délétère sur la croissance ou le développement du nourrisson ne semble être observé lors de l'utilisation de méthodes uniquement progestatives à partir de six semaines après l'accouchement. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'altère ni la quantité ni la qualité du lait maternel. Lors de l'allaitement, de faibles quantités de progestatif (environ 0,1 % de la dose de lévonorgestrel) passent dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

JAYDESS n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des femmes présentent des modifications de leur cycle menstruel après l'insertion de JAYDESS. Au fil du temps, la fréquence de l'aménorrhée et de l'oligoménorrhée augmente et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers ou fréquents diminue. Les évolutions suivantes du cycle menstruel ont été observées lors des essais cliniques :

Tableau 2 : Évolutions du cycle menstruel décrites avec JAYDESS lors des essais cliniques

JAYDESS	90 premiers jours	90 jours suivants	Fin de la 1 ^{ère} année	Fin de la 3 ^{ème} année
Aménorrhée	< 1 %	3 %	6 %	12 %
Oligoménorrhée	8 %	19 %	20 %	22 %
Saignements fréquents	31 %	12 %	8 %	4 %
Saignements irréguliers*	39 %	25 %	18 %	15 %
Saignements prolongés*	55 %	14 %	6 %	2 %

* Les patientes ayant présenté des saignements irréguliers ou des saignements prolongés peuvent également être incluses dans l'une des autres catégories (sauf l'aménorrhée)

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables signalés avec JAYDESS sont récapitulées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$),
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Humeur dépressive/ Dépression Baisse de la libido	
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine	
Affections vasculaires			Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale/ pelvienne	Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné/séborrhée	Alopécie	Hirsutisme
Affections des organes de reproduction et du sein	Modifications des règles y compris augmentation et réduction des saignements menstruels, spotting, oligoménorrhée et aménorrhée Kyste ovarien* Vulvo-vaginite	Infection de l'appareil génital haut Dysménorrhée Douleur/gêne mammaire Expulsion du dispositif (complète ou partielle) Pertes génitales	Perforation utérine**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Investigations		Prise de poids	

* Dans les essais cliniques, les kystes ovariens devaient être signalés en tant qu'effets indésirables s'il s'agissait de kystes anormaux, non fonctionnels, et/ou ayant un diamètre > 3 cm à l'échographie.

** Cette fréquence est basée sur une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des femmes utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et des DIUs au cuivre, qui a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion dans les 36 semaines après l'accouchement sont des facteurs de risque de perforation indépendants (voir le paragraphe « Perforation » dans la rubrique 4.4). Dans les essais cliniques avec JAYDESS qui excluaient les femmes qui allaient, la fréquence de perforation était « rare ».

Description de certains effets indésirables particuliers

Lors de l'utilisation du SIU au lévonorgestrel, des cas d'hypersensibilité, avec notamment éruption cutanée, urticaire et angio-œdème ont été signalés.

Lorsqu'une femme débute une grossesse pendant l'utilisation de JAYDESS, le risque relatif que cette grossesse soit extra-utérine est accru (voir le paragraphe « Grossesse extra-utérine » dans la rubrique 4.4).

Il est possible que le partenaire sente les fils de retrait pendant les rapports sexuels.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de la pose ou du retrait de JAYDESS :

douleur associée à l'intervention, saignement associé à l'intervention, réaction vasovagale liée à l'insertion avec étourdissement ou syncope. La procédure peut déclencher une crise convulsive si la patiente est épileptique.

Des cas de septicémie (y compris des septicémies à streptocoques du groupe A) ont été rapportés après l'insertion de DIUs (voir rubrique 4.4 - Infection pelvienne).

Population pédiatrique

Le profil de tolérance observé avec JAYDESS lors d'une étude réalisée chez 304 adolescentes était conforme à celui observé chez la femme adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : système de diffusion intra-utérin en plastique contenant un progestatif, code ATC : G02BA03.

Effets pharmacodynamiques

JAYDESS exerce principalement des effets progestatifs locaux dans la cavité utérine.

La forte concentration en lévonorgestrel dans l'endomètre entraîne une régulation négative des récepteurs endométriaux aux œstrogènes et à la progestérone. L'endomètre devient relativement insensible à l'œstradiol circulant et un puissant effet antiprolifératif est observé. Des modifications morphologiques de l'endomètre et une faible réaction locale à corps étranger sont constatées au cours de l'utilisation. L'épaississement de la glaire cervicale empêche le passage des spermatozoïdes au travers du canal cervical. L'environnement local de l'utérus et des trompes de Fallope inhibe la mobilité

et la fonctionnalité des spermatozoïdes, empêchant la fécondation. Dans les essais cliniques menés avec JAYDESS, une ovulation a été observée chez la majorité des patientes étudiées. L'ovulation a été mise en évidence chez 34 femmes sur 35 la première année, 26 femmes sur 27 la deuxième année et chez la totalité des 26 femmes la troisième année.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité contraceptive de JAYDESS a été évaluée dans une étude clinique menée chez 1 432 femmes âgées de 18 à 35 ans, dont 38,8 % (556) de femmes nullipares, parmi lesquelles 83,6 % (465) étaient nulligestes. L'indice de Pearl à 1 an a été de 0,41 (intervalle de confiance à 95 % : 0,13–0,96) et l'indice de Pearl à 3 ans a été de 0,33 (intervalle de confiance à 95 % : 0,16–0,60). Le taux d'échec a été d'environ 0,4 % à 1 an et le taux d'échec cumulé a été d'environ 0,9 % à 3 ans. Ce taux d'échec prend également en compte les grossesses dues aux expulsions et perforations passées inaperçues. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fécondité ultérieure. D'après les données relatives à un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel plus fortement dosé, environ 80 % des femmes désirant une grossesse sont enceintes dans les 12 mois ayant suivi le retrait du système.

Le profil de tolérance observé avec JAYDESS lors d'une étude réalisée chez 304 adolescentes était conforme à celui observé chez la femme adulte. Chez les adolescentes de moins de 18 ans, une efficacité similaire à celle observée chez les utilisatrices âgées de 18 ans et plus est attendue.

Lors de l'utilisation de JAYDESS, les modifications du cycle menstruel résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et ne reflètent pas nécessairement le cycle ovarien. Aucune différence nette n'est observée au niveau du développement folliculaire, de l'ovulation ou de la production d'œstradiol et de progestérone chez les femmes présentant des schémas de saignements différents. Dans le cadre de l'inhibition de la prolifération endométriale, une augmentation initiale des spottings peut être observée au cours des premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels au cours de l'utilisation de JAYDESS. Il est fréquent que la diminution du flux menstruel évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée. La fonction ovarienne reste normale et les taux d'œstradiol se maintiennent, même en cas d'aménorrhée chez les utilisatrices de JAYDESS.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lévonorgestrel est libéré localement dans la cavité utérine. La courbe de libération *in vivo* est caractérisée par une forte baisse initiale, qui ralentit progressivement, pour rester pratiquement constante après 1 an jusqu'à la fin des 3 années d'utilisation prévue. Les taux de libération *in vivo* estimés aux différents temps sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : taux de libération *in vivo* estimés d'après les données sur les teneurs résiduelles mesurées *ex vivo*

Délai	Taux de libération <i>in vivo</i> estimé [microgrammes/24 heures]
24 jours après l'insertion	14
60 jours après l'insertion	10
1 an après l'insertion	6
3 ans après l'insertion	5
Moyenne sur la 1^{ère} année	8
Moyenne sur 3 ans	6

Absorption

Suite à l'insertion, le lévonorgestrel est immédiatement libéré par le SIU dans la cavité utérine, d'après les mesures des concentrations sériques. Plus de 90 % du lévonorgestrel libéré est disponible au niveau systémique. Les pics de concentration sérique du lévonorgestrel sont atteints dans les deux premières semaines suivant l'insertion de JAYDESS. Sept jours après l'insertion, une concentration moyenne du lévonorgestrel de 162 pg/ml (5ème percentile : 102 pg/ml – 95ème percentile : 249 pg/ml) a été mise en évidence. Par la suite, les concentrations sériques du lévonorgestrel déclinent au fil du temps jusqu'à atteindre des concentrations moyennes de 59 pg/ml (5ème percentile : 36 pg/ml – 95ème percentile : 92 pg/ml) au bout de 3 ans. Lors de l'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel, l'importante exposition locale au lévonorgestrel dans la cavité utérine entraîne un fort gradient de concentration entre l'endomètre et le myomètre (gradient entre l'endomètre et le myomètre > facteur 100) et de faibles concentrations en lévonorgestrel dans le sérum (gradient entre l'endomètre et le sérum > facteur 1 000).

Distribution

Le lévonorgestrel se lie de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG. Moins de 2 % du lévonorgestrel circulant sont présents sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel se lie à la SHBG avec une forte affinité. En conséquence, les modifications de la concentration sérique de la SHBG entraînent une augmentation (si les concentrations de SHBG sont accrues) ou une diminution (si les concentrations de SHBG sont réduites) de la concentration sérique totale du lévonorgestrel. La concentration de SHBG a diminué d'environ 15 % en moyenne au cours du premier mois après l'insertion de JAYDESS et est restée stable durant la période d'utilisation de 3 ans. Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 L.

Biotransformation

Le lévonorgestrel est très largement métabolisé. Les principales voies métaboliques sont la réduction du groupement Δ^4 -3oxo et l'hydroxylation en position 2α , 1β et 16β suivies de conjugaison. Le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans la métabolisation oxydative du lévonorgestrel. Les données disponibles in vitro suggèrent que les réactions de biotransformations médiées par le CYP seraient de moindre importance pour le lévonorgestrel en comparaison à la réduction et la conjugaison.

Élimination

La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg. Le lévonorgestrel n'est excrété sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés dans les selles et les urines avec un rapport d'excrétion d'environ 1. La demi-vie d'excrétion est d'environ 1 jour.

Linéarité/non-linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel dépendent de la concentration de la SHBG, laquelle est elle-même influencée par les œstrogènes et les androgènes. Une réduction de la concentration de SHBG entraîne une réduction de la concentration sérique totale du lévonorgestrel, ce qui indique un profil non linéaire des propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel en fonction du temps. Étant donné le mode d'action principalement local de JAYDESS, aucun impact sur l'efficacité de JAYDESS n'est attendu.

Population pédiatrique

Lors d'une étude de phase III d'un an, réalisée chez des adolescentes après la ménarche (patientes âgées de 12 à 18 ans - moyenne d'âge : 16,2), l'analyse pharmacocinétique chez 283 adolescentes a montré des concentrations sériques estimées de lévonorgestrel légèrement supérieures (environ 10 %) chez les adolescentes comparées à la population adulte. Ceci est en corrélation avec le poids corporel généralement plus faible chez les adolescentes. La fourchette estimée pour les adolescentes reste néanmoins dans la fourchette estimée pour la population adulte, montrant une grande similarité.

Aucune différence quant à la pharmacocinétique du lévonorgestrel n'est attendue entre les adolescentes et les adultes après l'insertion de JAYDESS.

Différences ethniques

Une étude de phase III a été conduite pendant trois ans avec JAYDESS dans la région Asie-Pacifique (93% de femmes asiatiques, 7 % issues d'autres ethnies). Une comparaison des caractéristiques pharmacocinétiques du lévonorgestrel dans la population asiatique de cette étude avec celles dans la population caucasienne d'une autre étude de phase III n'a montré aucune différence cliniquement pertinente concernant l'exposition systémique ou d'autres paramètres pharmacocinétiques. En outre, le taux de libération quotidien de JAYDESS était le même dans les deux populations.

Aucune différence quant à la pharmacocinétique du lévonorgestrel n'est attendue entre les femmes caucasiennes et asiatiques après l'insertion de JAYDESS.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, des études pharmacocinétiques et de toxicologie, y compris les études sur la génotoxicité et le potentiel cancérigène du lévonorgestrel, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez le singe avec diffusion intra-utérine de lévonorgestrel pendant 9 à 12 mois ont confirmé l'activité pharmacologique locale, avec une bonne tolérance locale et sans aucun signe de toxicité systémique. Aucune embryotoxicité n'a été observée chez les lapins suite à l'administration intra-utérine de lévonorgestrel.

L'évaluation de la sécurité des composants du produit (composants élastomère du réservoir hormonal, matériaux polyéthylène et polypropylène, anneau d'argent du produit et association de l'élastomère et du lévonorgestrel) basée sur l'évaluation de la toxicologie génétique à l'aide des systèmes de test *in vitro* et *in vivo* standards ainsi que sur des tests de biocompatibilité chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et à l'aide de systèmes de test *in vitro*, n'ont pas révélé de bio-incompatibilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Élastomère polydiméthylsiloxane

Silice colloïdale anhydre

Polyéthylène

Sulfate de baryum

Oxyde de fer noir (E172)

Argent

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le système de diffusion intra-utérin est conditionné individuellement dans un emballage thermoformé (PETG) avec un opercule détachable (PE).

Boîtes de 1 x 1 et 5 x 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit est fourni dans un emballage stérile qui ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Le système doit être manipulé en respectant les conditions d'asepsie. Si l'emballage stérile n'est pas hermétiquement fermé, le système contenu dans celui-ci doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour la manipulation des déchets à risque biologique. Les systèmes JAYDESS retirés et les inserteurs doivent également être éliminés conformément à cette

réglementation. L'emballage extérieur en carton et l'emballage interne thermoformé peuvent être manipulés comme des déchets ménagers.

Doit être inséré par un professionnel de santé, selon une technique aseptique (voir rubrique 4.2).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAYER HEALTHCARE SAS
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 274 194 7 8 : Système de diffusion intra-utérin dans un emballage thermoformé (PETG) avec un opercule détachable (PE). Boîte de 1.
- 34009 585 070 8 3 : Système de diffusion intra-utérin dans un emballage thermoformé (PETG) avec un opercule détachable (PE). Boîte de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 juillet 2013

Date de dernier renouvellement : 04 décembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08 septembre 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.