

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jaydess 13,5 mg dispositivo de libertação intrauterino.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O dispositivo de libertação intrauterino contém 13,5 mg de levonorgestrel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Para mais detalhes sobre as taxas de libertação, ver secção 5.2.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispositivo de libertação intrauterino (DLIU).

O produto consiste num núcleo de fármaco esbranquiçado ou amarelo pálido coberto por uma membrana semiopaca, que está montado na haste vertical de um corpo em T. Além disso, a haste vertical tem um anel de prata situado próximo dos dois braços horizontais. O corpo em T branco tem uma alça numa extremidade da haste vertical e dois braços horizontais na outra extremidade. Os fios de remoção castanhos estão presos à alça. A haste vertical do DLIU é carregada no tubo de inserção na ponta do aplicador. O DLIU e o aplicador são praticamente isentos de impurezas visíveis.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção até 3 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Jaydess é inserido na cavidade uterina e é eficaz até três anos.

Inserção e remoção/substituição

Recomenda-se que Jaydess seja inserido apenas por médicos/profissionais de saúde que tenham experiência em inserções de DLIU e/ou tenham recebido formação sobre o procedimento de inserção de Jaydess.

Jaydess é inserido na cavidade uterina no período de sete dias após o início da menstruação. Jaydess pode ser substituído por um novo dispositivo em qualquer altura do ciclo. Jaydess também pode ser inserido imediatamente após um aborto durante o primeiro trimestre.

As inserções pós-parto devem ser adiadas até o útero estar completamente involuto, no entanto, não devem ser efetuadas antes de seis semanas após o parto. Se a involução estiver consideravelmente atrasada, considerar a espera até 12 semanas após o parto.

No caso de uma inserção difícil e/ou dor anormal ou hemorragia durante ou após inserção, deve ser considerada a possibilidade de perfuração e devem ser tomadas as medidas apropriadas, como exame físico e ecografia. O exame físico, isoladamente, pode não ser suficiente para excluir uma perfuração parcial, que pode ter ocorrido mesmo se os fios estiverem ainda visíveis.

Jaydess pode ser distinguido de outros DLIU pela combinação da visibilidade do anel de prata na ecografia e a cor castanha dos fios de remoção. A estrutura em T de Jaydess contém sulfato de bário que o torna visível num exame radiográfico.

Jaydess é removido puxando cuidadosamente pelos fios com uma pinça. Se os fios não forem visíveis e for determinado por exame ecográfico que o dispositivo está no interior da cavidade uterina, este pode ser removido utilizando uma pinça estreita. Isto pode exigir dilatação do canal cervical ou uma intervenção cirúrgica.

O dispositivo deve ser removido, o mais tardar, até ao fim do terceiro ano. Se a mulher desejar continuar a utilizar o mesmo método, pode ser inserido um novo dispositivo imediatamente depois da remoção do dispositivo original.

No caso de não se desejar uma gravidez, a remoção deve ser efetuada no período de 7 dias após o início da menstruação, desde que a mulher tenha menstruações regulares. Se o dispositivo for removido em qualquer altura durante o ciclo a mulher não tenha menstruações regulares e tiver tido relações sexuais na semana anterior, está em risco de engravidar. Para assegurar contraceção contínua, deve ser imediatamente inserido um dispositivo novo ou deveria ter sido iniciado um método de contraceção alternativo.

Após a remoção de Jaydess, o dispositivo deve ser examinado para assegurar que está intacto.

Doentes Idosos

Jaydess não foi estudado em mulheres com mais de 65 anos de idade. Não existem indicações para a utilização de Jaydess em mulheres pós-menopáusicas.

Doentes com compromisso hepático

Jaydess não foi estudado em mulheres com compromisso hepático. Jaydess é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou tumor hepático (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso renal

Jaydess não foi estudado em mulheres com compromisso renal.

População pediátrica

Não é indicada a utilização deste produto antes da menarca. Ver secção 5.1 para dados relativos à segurança e eficácia em adolescentes.

Modo de administração

Para ser inserido por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Jaydess é fornecido com um aplicador acondicionado numa embalagem estéril, que não deve ser aberta até ser necessário para inserção. Não reesterilizar. Na sua apresentação de origem, Jaydess é apenas para utilização única. Não utilizar se o blister estiver danificado ou aberto. Não inserir após expirar a data indicada no cartão e blister após VAL.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

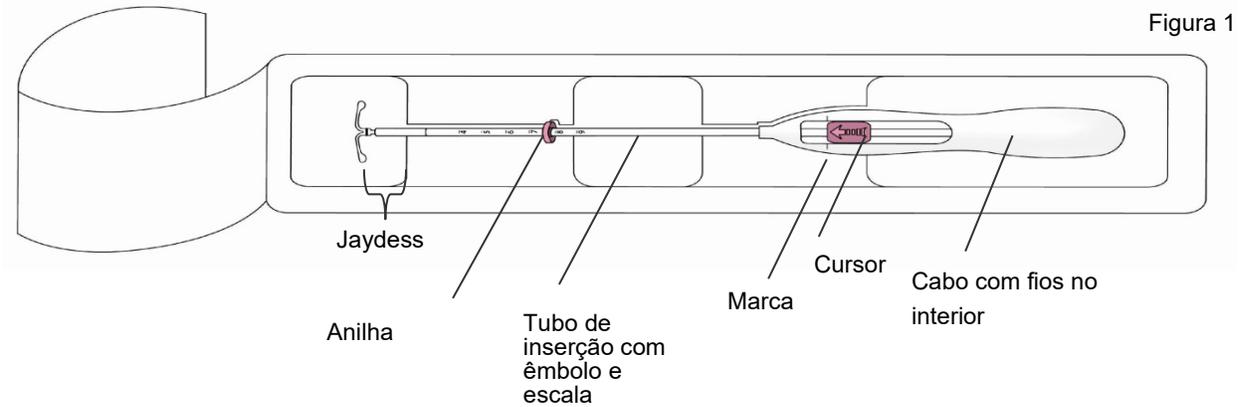
Jaydess é fornecido com um cartão da utilizadora dentro da embalagem externa. Complete o cartão da utilizadora e entregue-o à utilizadora, após inserção.

Preparação para a inserção

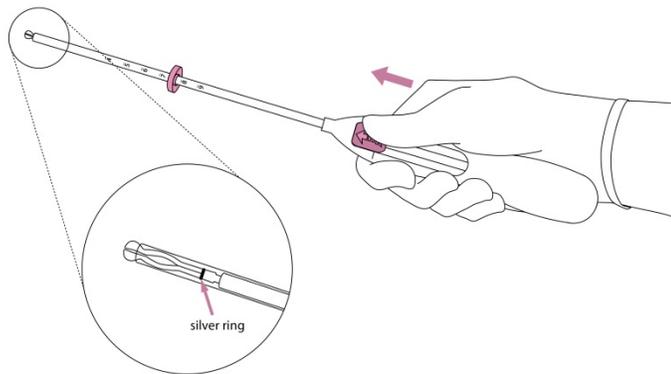
- Examine a doente para determinar o tamanho e posição do útero, a fim de detetar quaisquer sinais de infeções genitais agudas ou outras contra-indicações para a inserção de Jaydess. Caso existam quaisquer dúvidas no que respeita a uma gravidez, deve ser efetuado um teste de gravidez.
- Insira um espécuro, visualize o colo uterino, limpando depois muito bem o colo uterino e a vagina com uma solução antisséptica adequada.
- Sempre que for necessário tenha um assistente para o auxiliar.
- Prenda muito bem o lábio anterior do colo uterino com um tenáculo ou outro tipo de pinça para estabilizar o útero. Se o útero estiver em retroversão, pode ser mais conveniente prender o lábio posterior do colo uterino. Pode aplicar-se uma tração ligeira na pinça para endireitar o canal cervical. A pinça deve permanecer em posição e deve manter-se uma ligeira contra tração a nível do colo uterino durante todo o procedimento de inserção.
- Introduza uma sonda uterina através do canal cervical até ao fundo uterino para medir a profundidade e para confirmar a direção da cavidade uterina e para excluir qualquer evidência de anomalias intrauterinas (p. ex., septo, fibromas submucosos) ou um contraceptivo intrauterino previamente inserido que não tenha sido removido. No caso de qualquer dificuldade, considere a dilatação do canal. Se for necessário efetuar a dilatação cervical, considere a utilização de analgésicos e/ou um bloqueio paracervical.

Inserção

1. Primeiro, abra completamente a embalagem estéril (Figura 1). Depois use uma técnica asséptica e luvas estéreis.



2. Empurre o cursor **para a frente** na direção da seta para a posição mais avançada para carregar o Jaydess no tubo de inserção (Figura 2).



IMPORTANTE! Não puxe o cursor para baixo pois pode libertar prematuramente o Jaydess. Assim que Jaydess é libertado, não pode tornar a ser carregado.

3. Segurando no cursor na posição mais avançada, ajuste o bordo superior da anilha de modo a corresponder à medição da sonda do fundo uterino (Figura 3).

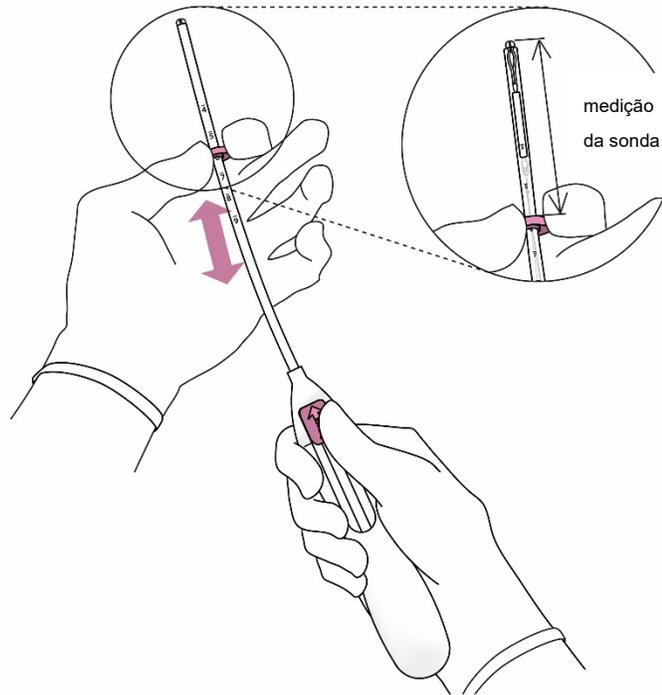


Figura 3

4. Ao mesmo tempo que mantém o cursor na posição mais avançada, introduza o aplicador através do colo uterino até a anilha estar a cerca de 1,5-2,0 cm do colo uterino (Figura 4).

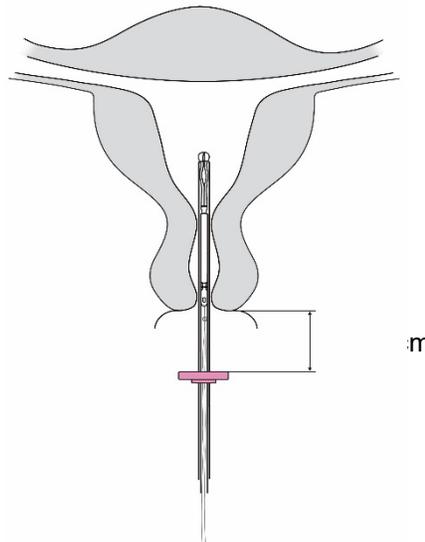


Figura 4

IMPORTANTE! Não force o aplicador. Se necessário, efetue a dilatação do canal cervical.

5. Ao mesmo tempo que mantém o aplicador estável, **puxe o cursor para a marca** para abrir os braços horizontais de Jaydess (Figura 5)
Aguarde 5-10 segundos para que os braços horizontais se abram completamente.

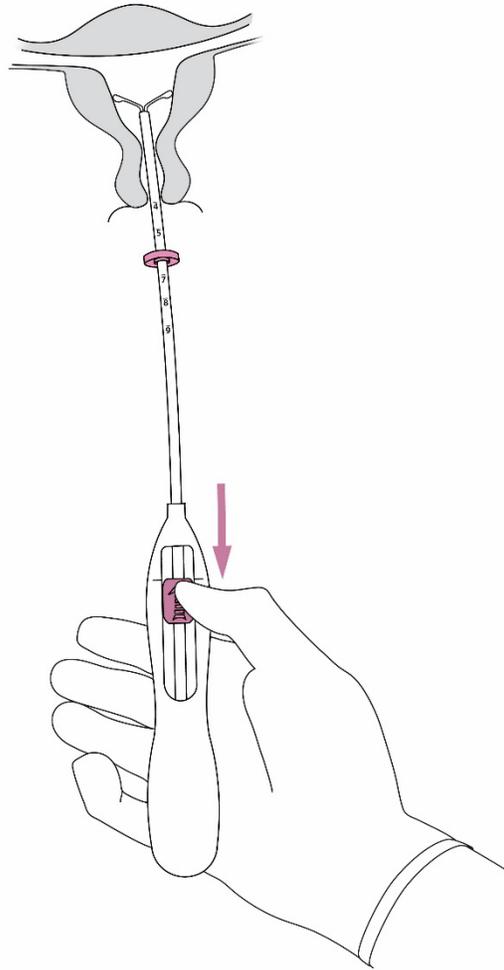


Figura 5

6. Avance cuidadosamente o aplicador na direção do fundo do útero **até a anilha tocar no colo uterino**. Jaydess está agora na posição fúndica (Figura 6).

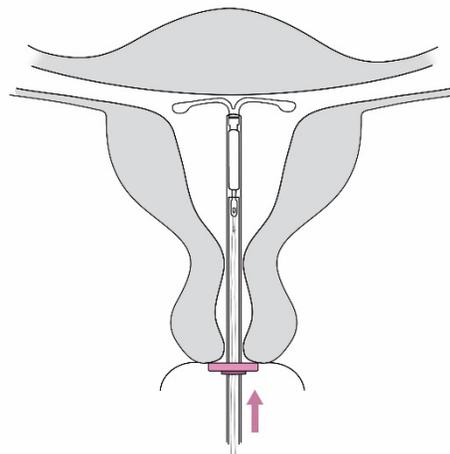


Figura 6

7. Mantendo o aplicador em posição, liberte o Jaydess puxando o cursor **completamente para baixo** (Figura 7).

Mantendo o cursor em baixo, remova cuidadosamente o aplicador puxando-o para fora. **Corte os fios** deixando cerca de 2-3 cm visíveis fora do colo cervical.

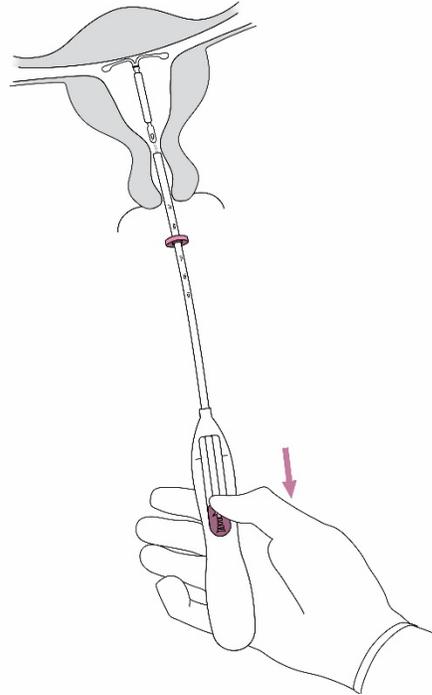


Figura 7

IMPORTANTE! Se suspeitar que o dispositivo não está na posição correta, verifique o posicionamento (p. ex., com ecografia). Remova o dispositivo se este não estiver posicionado corretamente na cavidade uterina. Um dispositivo removido não deve ser reinscrito.

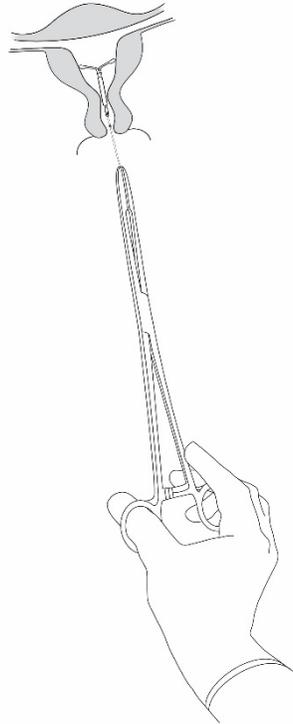
Remoção/substituição

Para a remoção/substituição, ver a secção 4.2 *Inserção e remoção/substituição*.

Jaydess é removido puxando os fios com uma pinça (Figura 8).

Pode inserir um novo Jaydess imediatamente após a remoção.

Após a remoção do Jaydess, o sistema deverá ser examinado para garantir que está intacto.



4.3 Contraindicações

- Gravidez (ver secção 4.6);
- Doença inflamatória pélvica aguda ou recorrente ou patologias associadas a um risco acrescido de infeções pélvicas;
- Cervicite ou vaginite aguda;
- Endometrite pós-parto ou aborto com infeção durante os últimos três meses;
- Neoplasia intraepitelial cervical até à sua resolução;
- Tumor maligno uterino ou cervical;
- Tumores dependentes de progestagénios, p. ex., cancro da mama;
- Hemorragia uterina anómala de etiologia desconhecida;
- Anomalia uterina congénita ou adquirida, incluindo fibromas que possam interferir com a inserção e/ou retenção do dispositivo intrauterino (isto é, se deformarem a cavidade uterina);
- Doença hepática aguda ou tumor hepático;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Jaydess deve ser utilizado com precaução após consulta com um especialista, ou a remoção do dispositivo deve ser considerada se existirem ou surgirem pela primeira vez quaisquer das seguintes situações:

- enxaqueca, enxaqueca focal com perda de visão assimétrica ou outros sintomas que indiquem isquemia cerebral transitória
- cefaleias excecionalmente intensas
- icterícia
- aumento acentuado da tensão arterial
- doença arterial grave como acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio

O levonorgestrel em dose baixa pode afetar a tolerância à glucose e a concentração da glucose no sangue deve ser monitorizada em utilizadoras de Jaydess com diabetes. Contudo, não é geralmente necessário alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizam um DLIU de LNG.

Exame/consulta médica

Antes da inserção, a mulher deve ser informada sobre os benefícios e os riscos de Jaydess, incluindo sinais e sintomas de perfuração e risco de gravidez ectópica, ver abaixo . Deve ser realizado um exame físico incluindo exame pélvico e exame das mamas. Um esfregaço cervical deve ser realizado quando necessário, de acordo com a avaliação do médico. A gravidez e doenças sexualmente transmissíveis devem ser excluídas. As infecções genitais devem ser tratadas com sucesso antes da inserção. Devem determinar-se a posição do útero e tamanho da cavidade uterina. O posicionamento de Jaydess no fundo do útero é importante para maximizar a eficácia e diminuir o risco de expulsão. As instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

Deve ser dada especial atenção à formação sobre a técnica correta de inserção.

A inserção e a remoção podem estar associadas a alguma dor e hemorragia. O procedimento pode precipitar uma reação vasovagal (p. ex., síncope, ou uma convulsão numa doente epilética).

Uma mulher deve ser reexaminada 4 a 6 semanas após a inserção para verificar os fios e assegurar que o dispositivo está na posição correta. Recomendam-se visitas de seguimento uma vez por ano ou com maior frequência, se clinicamente indicado.

Jaydess não é indicado para utilização como contraceptivo pós-coito.

A utilização de Jaydess para o tratamento de hemorragias menstruais graves ou para a proteção da hiperplasia endometrial durante a terapêutica de substituição com estrogénios não foi estabelecida. Portanto, a utilização de Jaydess não está recomendado nestas condições.

Gravidez ectópica

Em ensaios clínicos, a incidência global de gravidez ectópica com Jaydess foi aproximadamente de 0,11 por 100 mulheres-anos. Durante a utilização de Jaydess aproximadamente metade dos casos de gravidez que ocorram são provavelmente ectópicas.

As mulheres devem ser aconselhadas sobre os sinais e sintomas e os riscos de gravidez ectópica.

Mulheres que engravidam enquanto estão a utilizar Jaydess devem ser avaliadas quanto a uma gravidez ectópica.

As mulheres com antecedentes prévios de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infecção pélvica têm um risco acrescido de gravidez ectópica. A possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada se ocorrerem dores na região inferior do abdómen - especialmente em associação com falta de períodos ou no caso de uma mulher amenorreica começar a sangrar.

Porque uma gravidez ectópica pode ter impacto na fertilidade futura os benefícios e riscos da utilização do Jaydess devem ser avaliados cuidadosamente, em especial em mulheres nulíparas.

Utilização em mulheres nulíparas: Jaydess não é a primeira escolha para a contraceção em mulheres nulíparas uma vez que a experiência clínica é limitada.

Efeitos sobre o padrão das hemorragias menstruais

São de prever efeitos sobre o padrão das hemorragias menstruais na maior parte das utilizadoras de Jaydess. Estas alterações são consequência da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e podem não estar correlacionadas com a atividade ovárica.

Hemorragias irregulares e pequenas perdas sanguíneas são frequentes nos primeiros meses de utilização. Depois, a forte supressão do endométrio resulta na diminuição da duração e do volume da hemorragia menstrual. Um fluxo escasso evolui frequentemente para oligomenorreia ou amenorreia.

Nos ensaios clínicos, hemorragias pouco frequentes e/ou amenorreia desenvolveram-se gradualmente. Ao fim do terceiro ano, cerca de 22,3% e 11,6% das utilizadoras desenvolveram hemorragias pouco frequentes e/ou amenorreia, respetivamente. A possibilidade de gravidez deve ser considerada se a menstruação não ocorrer nas seis semanas após o início da menstruação anterior. Não é necessária a repetição do teste de gravidez em mulheres que se mantêm amenorreicas, a menos que indicado por outros sinais de gravidez.

Se a hemorragia se tornar mais intensa e/ou mais irregular com o decorrer do tempo, devem ser tomadas medidas de diagnóstico apropriadas dado que hemorragias irregulares podem ser um sintoma de pólipos, hiperplasia ou cancro do endométrio e as hemorragias intensas podem ser um sinal de expulsão despercebida do DLIU.

Infeção pélvica

Embora Jaydess e o aplicador sejam estéreis podem, devido a contaminação bacteriana durante a inserção, tornar-se num veículo para o transporte microbiano através do trato genital superior. A infeção pélvica foi notificada durante a utilização de DLIU ou de DIU (dispositivos intrauterinos). Em ensaios clínicos, a doença inflamatória pélvica (DIP) foi observada mais frequentemente no início da utilização de Jaydess, o que é consistente com os dados publicados sobre os DIU de cobre, para os quais a taxa mais elevada de DIP ocorre durante as primeiras 3 semanas após a inserção, diminuindo posteriormente.

Antes de se optar pela utilização de Jaydess as doentes devem ser submetidas a uma avaliação completa no que respeita a fatores de risco associados a infeção pélvica (p. ex., parceiros sexuais múltiplos, infeções sexualmente transmissíveis, antecedentes prévios de DIP). As infeções pélvicas, como a DIP, podem ter consequências graves e podem afetar a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Tal como acontece noutros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, infeções graves ou septicémia (incluindo as causadas por estreptococos do grupo A) podem ocorrer na sequência da inserção do DIU, embora seja extremamente raro.

Se uma mulher tiver uma endometrite recorrente ou doença inflamatória pélvica ou se uma infeção aguda for grave ou não responder ao tratamento, Jaydess tem de ser removido.

São indicados exames bacteriológicos e recomenda-se a monitorização, mesmo com sintomas discretos indicativos de infeções.

Expulsão

Em ensaios clínicos com Jaydess, a incidência de expulsão foi baixa (<4% de inserções) e no mesmo intervalo que foi notificado com outros DIU e DLIU. Os sintomas de expulsão parcial ou completa de Jaydess podem incluir hemorragia ou dor. Contudo, pode ocorrer a expulsão parcial ou completa sem que a mulher se aperceba, causando a diminuição ou perda da proteção contraceptiva. Como Jaydess diminui normalmente a hemorragia menstrual com o decorrer do tempo, um aumento desta pode ser indicativo de uma expulsão.

O risco de expulsão está aumentado em:

- mulheres com história de hemorragia uterina abundante
- mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o normal no momento da inserção; este risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.

A mulher deve ser informada sobre os possíveis sinais de expulsão e como verificar os fios de Jaydess e aconselhada a contactar um profissional de saúde se não conseguir sentir os fios. Um contraceptivo de barreira (tal como um preservativo) deve ser usado até a localização de Jaydess ter sido confirmada.

Um Jaydess parcialmente expulso deve ser removido. Um novo dispositivo pode ser inserido no momento de remoção desde que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez.

Perfuração

A perfuração ou penetração do corpo uterino ou do colo cervical por um contraceptivo intrauterino pode ocorrer, mais frequentemente durante a inserção, embora possa não ser detetada até algum tempo depois e pode diminuir a eficácia de Jaydess. No caso de uma inserção difícil e/ou dor anormal ou hemorragia durante ou após inserção, devem ser tomadas imediatamente as medidas apropriadas, como exame físico e ecografia, para excluir uma perfuração. Este dispositivo tem de ser removido; pode ser necessária cirurgia.

Num amplo estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional em utilizadoras de DIU (N= 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência da perfuração foi de 1,3% (IC 95% : 1,1 – 1,6) por 1000 inserções em todo o coorte do estudo; 1,4 (IC 95% : 1,1 - 1,8) por 1000 inserções no coorte de outros DLIU-LNG e 1,1 (IC 95% : 0,7 – 1,6) por 1000 inserções no coorte de DIU de cobre.

O estudo mostrou que a inserção na altura da amamentação e inserção até 36 semanas após o parto foram associadas a um aumento do risco de perfuração (ver Tabela 1). Ambos os fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 1: Incidência de perfuração por 1000 inserções em todo o coorte do estudo observado durante 1 ano, estratificado por amamentação e tempo desde o parto, na inserção (mulheres múltiparas)

	Amamentação na altura da inserção	Sem amamentação na altura da inserção
--	-----------------------------------	---------------------------------------

Inserção ≤ 36 semanas após o parto	5,6 (IC 95% : 3,9-7,9; n=6047 inserções)	1,7 (IC 95% : 0,8-3,1; n=5927 inserções)
Inserção > 36 semanas após o parto	1,6 (IC 95% : 0,0-9,1; n=608 inserções)	0,7 (IC 95% : 0,5-1,1; n= 41.910 inserções)

Prolongando o período observacional para 5 anos num subgrupo deste estudo (N = 39.009 mulheres com inserção de outro DLIU de levonorgestrel ou DIU de cobre, 73% destas mulheres disponibilizaram informação durante os 5 anos completos de seguimento), a incidência de perfuração detetada em qualquer altura durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6 - 2,5) por 1000 inserções.

A amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram confirmados como fatores de risco também no subgrupo e foram seguidos durante os 5 anos.

O risco de perfuração pode estar aumentado em mulheres com útero retrovertido fixo.

O reexame após inserção deve seguir a orientação dada acima com o título “Exame/consulta médica” que pode ser adaptado conforme clinicamente indicado em mulheres com fatores de risco para a perfuração.

Fios perdidos

Se, nos exames de seguimentos, os fios de remoção não forem visíveis no colo uterino, devem excluir-se uma expulsão despercebida e uma gravidez. Os fios podem ter subido para o útero ou canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Se a gravidez foi excluída, os fios podem normalmente ser localizados explorando cuidadosamente o canal cervical com um instrumento apropriado. Se não forem encontrados, a possibilidade de expulsão ou perfuração deve ser considerada. Pode utilizar-se a ecografia para verificar a posição correta do dispositivo. Se a ecografia não estiver disponível ou for mal sucedida, pode efetuar-se o exame radiográfico para localizar Jaydess.

Quistos ováricos / foliculos ováricos hipertrofiados

Como o efeito contraceptivo de Jaydess resulta principalmente dos seus efeitos locais a nível do útero, não existe geralmente qualquer alteração da função ovulatória, incluindo desenvolvimento folicular regular, libertação de oócitos e atresia folicular em mulheres em idade fértil. A atresia folicular é por vezes tardia e a foliculogénese pode continuar. Estes foliculos hipertrofiados não se distinguem clinicamente dos quistos ováricos e, em ensaios clínicos, foram notificadas reações adversas medicamentosas em aproximadamente 13,2% das mulheres utilizando Jaydess, incluindo quisto ovárico, quisto ovárico hemorrágico e rutura de quisto ovárico. A maioria destes foliculos é assintomática, embora alguns possam ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maior parte dos casos, os foliculos hipertrofiados desaparecem espontaneamente em dois a três meses de observação. Se um foliculo hipertrofiado não se resolver espontaneamente, a monitorização ecográfica contínua e outras medidas diagnósticas/ terapêuticas poderão ser apropriadas. Em casos raros, a intervenção cirúrgica pode ser necessária.

Perturbações do foro psiquiátrico:

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres

devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação de prescrição de medicação concomitante deve ser consultada para identificar possíveis interações.

Efeitos de outros medicamentos sobre Jaydess

Podem ocorrer interações com fármacos que induzem as enzimas dos microsomas hepáticos, que podem resultar num aumento ou diminuição da depuração das hormonas sexuais.

Substâncias que aumentam a depuração de levonorgestrel, p.ex.:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e, possivelmente, também a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo a planta hipericão.

A influência destes fármacos na eficácia contraceptiva de Jaydess não é conhecida, embora não se considere que seja muito importante devido ao mecanismo de ação localizado.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração de levonorgestrel.:

Quando co-administrados com hormonas sexuais, muitos inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa do VIH/VHC podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de progestina.

Substâncias que diminuem a depuração de levonorgestrel (inibidores enzimáticos), p.ex.:

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4 como antifúngicos azóis (p.ex., fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrólidos (p.ex., claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de progestina.

Imagiologia por ressonância magnética (IRM)

Em ensaios não clínicos demonstrou-se que uma doente pode ser submetida com segurança a exame de imagiologia após colocação de Jaydess nas seguintes condições: campo magnético estático de 3 Tesla ou menos, campo magnético com gradiente espacial máximo de 720 Gauss/cm ou menos. Nestas condições, num exame de 15 minutos, o aumento máximo da temperatura produzido no local do Jaydess foi de 1,8°C. Pode ocorrer uma pequena quantidade de artefactos na imagem se a área de interesse estiver exatamente na mesma área ou relativamente próxima da posição de Jaydess.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

A utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não altera o curso da fertilidade futura. Depois da remoção do dispositivo intrauterino, as mulheres voltam a ter a sua fertilidade normal (ver secção 5.1).

Gravidez

A inserção de Jaydess em mulheres grávidas é contraindicada (ver secção 4.3).

Se uma mulher engravidar durante a utilização de Jaydess, deve excluir-se uma gravidez ectópica e o dispositivo deve ser removido assim que possível, uma vez que qualquer contraceptivo intrauterino que permaneça in situ pode aumentar o risco de aborto e de parto prematuro. A remoção de Jaydess ou o exame do útero também podem provocar aborto espontâneo. Deve ser excluída uma gravidez ectópica. Se a mulher desejar continuar a gravidez e o dispositivo não puder ser removido, deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências do nascimento prematuro para o bebé. A evolução de uma gravidez deste tipo deve ser frequentemente monitorizada. A mulher deve ser aconselhada a comunicar todos os sintomas que sejam sugestivos de complicações da gravidez, como dores abdominais do tipo cólicas com febre.

Adicionalmente, não se pode excluir o risco aumentado de efeitos virilizantes em fetos do sexo feminino devido à exposição intrauterina ao levonorgestrel. Ocorreram casos isolados de masculinização de genitais externos de fetos do sexo feminino após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez com um DLIU-LNG colocado.

Amamentação

Em geral, parece não haver qualquer efeito nocivo sobre o crescimento ou o desenvolvimento do bebé, quando se utiliza um método apenas com progestagénio seis semanas após o parto. Um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não afeta a quantidade ou a qualidade do leite materno. Pequenas quantidades de progestagénio (cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel) passam para o leite materno em mães que estão a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jaydess sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria das mulheres tem alterações do padrão de hemorragias menstruais após a inserção de Jaydess. Com o tempo, a frequência de amenorreia e de hemorragias pouco frequentes aumenta e a frequência de hemorragias prolongadas, irregulares e frequentes diminui. Os seguintes padrões de hemorragia foram observados em ensaios clínicos:

Tabela 2: Padrões de hemorragia notificados com Jaydess em ensaios clínicos

Jaydess	Primeiros 90 dias	Segundos 90 dias	Fim do ano 1	Fim do ano 3
Amenorreia	< 1%	3%	6%	12%
Hemorragia pouco frequente	8%	19%	20%	22%
Hemorragia frequente	31%	12%	8%	4%
Hemorragia irregular*	39%	25%	18%	15%
Hemorragia prolongada*	55%	14%	6%	2%

*Indivíduos com hemorragia irregular e hemorragia prolongada também podem ser incluídos numa das outras categorias (excluindo amenorreia)

Resumo tabulado de acontecimentos adversos

As frequências das reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas com Jaydess são resumidas na tabela seguinte. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$),
 frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 muito raros ($< 1/10.000$).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor depressivo / Depressão Libido reduzida		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Enxaqueca		
Vasculopatias			Tonturas	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal/pélvica	Náuseas		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne/Seborreia	Alopecia	Hirsutismo	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Alterações hemorrágicas incluindo aumento e diminuição da hemorragia menstrual, pequenas perdas sanguíneas, hemorragia pouco frequente e amenorreia Quisto ovárico* Vulvovaginite	Infeção das vias genitais superiores Dismenorreia Dor mamária/desconforto mamário Expulsão do dispositivo (completo e parcial) Corrimento vaginal	Perfuração uterina**	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso		

* Nos ensaios clínicos, os quistos ováricos tinham de ser notificados como AA se fossem quistos anormais, não funcionais e/ou se tivessem um diâmetro > 3 cm no exame ecográfico.

** Esta frequência tem por base um amplo estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional, em mulheres utilizadoras de outros DLIU-LNG e DIU de cobre, que mostrou que a amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco de perfuração independentes (ver secção 4.4 em Perfuração). Em ensaios clínicos com Kyleena que excluíram mulheres que estavam a amamentar a frequência de perfuração foi “rara”.

Descrição de reações adversas selecionadas

Com a utilização de DLIU-LNG foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária e angioedema.

Se uma mulher engravidar durante a utilização de Jaydess, a probabilidade relativa desta gravidez ser ectópica está aumentada (ver secção 4.4 em Gravidez ectópica).

Os fios de remoção podem ser sentidos pelo parceiro durante as relações sexuais.

As seguintes RAM foram notificadas em relação com o procedimento de inserção ou remoção de Jaydess: Dor relacionada com o procedimento, hemorragia relacionada com o procedimento, reação vasovagal relacionada com a inserção com tonturas ou síncope. O procedimento pode precipitar uma convulsão numa doente epilética.

Casos de septicémia (incluindo septicémia causada por estreptococos do grupo A) têm sido notificados após a inserção de DIU (ver secção 4.4 em *Infeção pélvica*).

População pediátrica

O perfil de segurança do Jaydess observado num estudo de 304 adolescentes foi consistente com o da população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não relevante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Anticoncepcionais, código ATC: G02BA03

Efeitos farmacodinâmicos

Jaydess tem principalmente efeitos progestagênicos locais na cavidade uterina.

A concentração elevada de levonorgestrel no endométrio diminui o número de recetores endometriais de estrogênio e progesterona. O endométrio torna-se relativamente insensível ao estradiol circulante, observando-se um efeito antiproliferativo potente. Observam-se alterações morfológicas do endométrio e uma reação local fraca do tipo corpo estranho durante a utilização. O espessamento do muco cervical impede a passagem do espermatozoide através do canal cervical. O meio local do útero e das trompas de Falópio inibe a mobilidade e a função dos espermatozoides, impedindo a fertilização. Em ensaios clínicos com Jaydess, observou-se ovulação na maioria dos subgrupos estudados. A evidência de ovulação foi observada em 34 mulheres num total de 35 no primeiro ano, em 26 mulheres num total de 27 no segundo ano e nas 26 mulheres no terceiro ano.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia contraceptiva de Jaydess foi avaliada num estudo clínico com 1432 mulheres com 18-35 anos de idade, incluindo 38,8% (556) de mulheres nulíparas das quais 83,6% (465) eram nuligrávidas que utilizavam Jaydess. O Índice de Pearl ao fim de 1 ano foi de 0,41 (limites de confiança de 95%: 0,13 - 0,96) e o Índice de Pearl ao fim de 3 anos foi de 0,33 (limites de confiança de 95%: 0,16 - 0,60). A taxa de falha foi de aproximadamente 0,4% ao fim de 1 ano e a taxa de falha cumulativa foi de aproximadamente 0,9% ao fim de 3 anos. A taxa de falha também inclui gravidezes devido a expulsões e perfurações não detetadas. A utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não altera o curso da fertilidade futura. Com base nos dados obtidos com um DLIU-LNG de dose mais elevada cerca de 80% das mulheres que queriam engravidar conceberam no período de 12 meses após remoção do dispositivo.

O perfil de segurança do Jaydess observado num estudo de 304 adolescentes foi consistente com o da população adulta. É expectável que a eficácia seja a mesma em adolescentes com idade inferior a 18 anos assim como em utilizadoras com idade igual ou superior a 18 anos.

Com Jaydess, as alterações dos padrões hemorrágicos são consequência da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e podem não refletir o ciclo ovárico. Não existe uma diferença clara no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões hemorrágicos. No processo de inibição da proliferação do endométrio pode verificar-se um aumento inicial de pequenas perdas sanguíneas durante os primeiros meses de utilização. Depois, a forte supressão do endométrio resulta na diminuição da duração e do volume da hemorragia menstrual durante a utilização de Jaydess. Um fluxo escasso evolui frequentemente para oligomenorreia ou amenorreia. A função ovárica permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as utilizadoras de Jaydess são amenorreicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O levonorgestrel é libertado diretamente na cavidade uterina. A curva de libertação *in vivo* caracteriza-se por um acentuado declínio inicial que diminui progressivamente, resultando numa pequena alteração após 1 ano até ao final do período de utilização pretendido de 3 anos. As taxas estimadas de libertação *in vivo* em diferentes pontos de tempo são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: As taxas estimadas de libertação *in vivo* baseadas nos dados sobre o conteúdo residual observado *ex vivo*.

Tempo	Taxa estimada de libertação <i>in vivo</i> [microgramas/24 horas]
24 dias após a inserção	14
60 dias após a inserção	10
1 ano após a inserção	6
3 anos após a inserção	5
Média durante 1 ano	8
Média durante 3 anos	6

Absorção

Após a inserção, o levonorgestrel é libertado do DLIU imediatamente na cavidade uterina com base nas determinações da concentração sérica. Mais de 90% do levonorgestrel libertado está disponível a nível sistémico. As concentrações séricas máximas de levonorgestrel são atingidas nas primeiras duas semanas após a inserção de Jaydess. Sete dias após a inserção, foi determinada uma concentração média de levonorgestrel de 162 pg/ml (5º percentil: 102 pg/ml – 95º percentil: 249 pg/ml). Em seguida, as concentrações séricas de levonorgestrel diminuem com o tempo até serem atingidas concentrações médias de 59 pg/ml (5º percentil: 36 pg/ml – 95º percentil: 92 pg/ml) após 3 anos. Com a utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel, a exposição local elevada do medicamento na cavidade uterina origina um gradiente de concentrações forte do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio para miométrio > 100 vezes) e concentrações baixas de levonorgestrel no soro (gradiente endométrio para soro > 1000 vezes).

Distribuição

O levonorgestrel liga-se de forma não específica à albumina sérica e de forma específica à SHBG (globulina de ligação às hormonas sexuais). Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente como esteroide livre. O levonorgestrel liga-se com alta afinidade à SHBG. Consequentemente, as alterações da concentração da SHBG no soro resultam num aumento (em concentrações mais elevadas de SHBG) ou numa diminuição (em concentrações mais baixas de SHBG) da concentração total de levonorgestrel no soro. A concentração de SHBG diminuiu em média cerca de 15% durante o primeiro mês após a inserção de Jaydess, e manteve-se estável durante o período de 3 anos de uso. O volume aparente médio de distribuição do levonorgestrel é de cerca de 106 l.

Biotransformação

O levonorgestrel é extensamente metabolizado. As vias de metabolização mais importantes são a redução do grupo Δ^4 3 oxo e hidroxilações nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguido de conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo do LNG. Com base em estudos *in vitro*, reações de biotransformação mediadas pelo CYP poderão ser de menor relevância quando comparadas com a redução e conjugação.

Eliminação

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Apenas vestígios de levonorgestrel são excretados na forma inalterada. Os metabolitos são excretados nas fezes e urina numa razão de excreção de cerca de 1. A semi-vida de eliminação é de cerca de 1 dia.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do levonorgestrel depende da concentração da SHBG a qual é influenciada por estrogénios e androgénios. Uma diminuição da concentração da SHBG origina uma diminuição da concentração total sérica de levonorgestrel, indicando uma farmacocinética não linear do levonorgestrel relativamente ao tempo. Com base na ação principalmente local de Jaydess, não é de prever qualquer impacto sobre a sua eficácia.

População pediátrica

Num estudo de fase III de um ano em adolescentes do sexo feminino na pós-menarca (média de idades de 16,2, intervalo de 12 a 18 anos), a análise farmacocinética de 283 adolescentes demonstrou que as concentrações séricas estimadas de LNG são ligeiramente superiores (aproximadamente 10%) nos adolescentes quando comparados com os adultos. Isto correlaciona-se geralmente com o baixo peso corporal nos adolescentes. Os intervalos estimados nos adolescentes encontram-se, no entanto, dentro dos intervalos estimados para adultos, demonstrando elevada similaridade.

Não são esperadas quaisquer diferenças de farmacocinética do LNG entre adolescentes e adultos após inserção de Jaydess.

Diferenças étnicas

Foi realizado um estudo de fase III de três anos na região Asia-Pacífico (93% mulheres asiáticas, 7% outras etnias) usando Jaydess. A comparação das características farmacocinéticas de LNG da população asiática neste estudo com a população caucasiana de outro estudo de fase III mostrou não haver diferença clínica relevante na exposição sistémica e outros parâmetros farmacocinéticos. Além disso, a taxa de libertação diária de Jaydess foi a mesma em ambas as populações.

Não são esperadas quaisquer diferenças de farmacocinética do LNG entre mulheres caucasianas e asiáticas após inserção de Jaydess.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, farmacocinética e toxicidade, incluindo genotoxicidade e potencial carcinogénico do levonorgestrel. Estudos em macacos com libertação intrauterina de levonorgestrel durante 9 a 12 meses, confirmaram a atividade farmacológica local, com boa tolerância local e sem sinais de toxicidade sistémica. Não se observou embriotoxicidade em coelhos, após administração intrauterina de levonorgestrel. O perfil de segurança dos componentes de elastómero do reservatório da hormona, os materiais de polietileno assim como o anel de prata do produto, o perfil da prata e a combinação de elastómero e levonorgestrel não revelaram bioincompatibilidade, com base na avaliação de toxicologia genética em sistemas de teste padrão *in vitro* e *in vivo* e em testes de biocompatibilidade em ratinhos, ratos, cobaias, coelhos e em sistemas de teste *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Elastómero de polidimetilsiloxano
Sílica coloidal anidra
Polietileno
Sulfato de bário
Óxido de ferro preto (E172)
Prata

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O produto é acondicionado individualmente numa embalagem blister termoformada (PETG) com uma tampa descolável (PE).

Apresentações: 1x1 e 5x1.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O produto é fornecido com um aplicador acondicionado numa embalagem estéril, que não deve ser aberta até ser necessário para inserção. Cada dispositivo deve ser manuseado com precauções assépticas. Se o selo do invólucro estéril estiver quebrado, o dispositivo nele contido deve ser eliminado de acordo com as normas de orientação para o manuseamento de resíduos que constituem um risco biológico. Do mesmo modo, um Jaydess removido e o seu aplicador devem ser eliminados da mesma maneira. A embalagem exterior e a embalagem do blister interior podem ser manuseadas como lixo doméstico.

Para ser inserido por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica (ver secção 4.2).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlex - Especialidades Farmacêuticas Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5, 2794-003 Carnaxide
Tel. + 351 21 416 42 00
Fax. + 351 21 417 20 64

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Nº de registo: 5566625 – 5 unidades: 5x1 dispositivo de libertação intrauterino
- Nº de registo: 5566617 – 1 unidade: 1x1 dispositivo de libertação intrauterino

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11/06/2013

Data da última renovação: 23/06/2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2021