

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jaydess 13,5 mg intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem enthält 13,5 mg Levonorgestrel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.
Details zu Freisetzungsraten, siehe Abschnitt 5.2

3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS).

Das Arzneimittel besteht aus einem weißlichen oder blassgelben, mit einer halb durchsichtigen Membran, umhüllten Arzneimittelkern, der auf dem vertikalen Schaft eines T-förmigen Körpers befestigt ist. Zusätzlich enthält der vertikale Schaft nahe den horizontalen Armen einen Silberring. An dem einen Ende des vertikalen Schafts des weißen, T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen Ende zwei horizontale Arme. An der Öse sind braun gefärbte Rückholfäden angebracht. Der vertikale Schaft des IUS befindet sich im Insertionsrohr an der Spitze des Inserters. IUS und Insertionsvorrichtung sind im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen.

Abmessungen von Jaydess: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Empfängnisverhütung für eine Dauer von bis zu 3 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jaydess wird in das *Cavum uteri* eingelegt und ist bis zu drei Jahre lang wirksam.

Insertion und Entfernen/Austausch

Es wird empfohlen, dass die Insertion von Jaydess nur durch einen in der Insertion von IUS erfahrenen und/oder für die Insertion von Jaydess geschulten Arzt vorgenommen wird.

Jaydess ist innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Menstruation in das Cavum uteri einzulegen. Jaydess kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt während des Zyklus durch ein neues IUS ersetzt werden. Jaydess kann auch nach einem Abort im ersten Trimester sofort eingelegt werden.

Postpartale Insertionen sollten erst dann durchgeführt werden, wenn sich der Uterus wieder vollständig rückgebildet hat, allerdings nicht früher als sechs Wochen nach der Geburt. Wenn die Rückbildung wesentlich verzögert ist, ist zu erwägen bis zu 12 Wochen nach der Geburt zu warten.

Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, sollte die Möglichkeit einer Perforation bedacht werden und geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden. Eine körperliche Untersuchung alleine ist möglicherweise nicht ausreichend um eine partielle Perforation auszuschließen, die aufgetreten sein kann auch wenn die Fäden noch sichtbar sind.

Jaydess kann durch die Kombination des im Ultraschall sichtbaren Silberringes und der braun gefärbten Rückholfäden von anderen IUS unterschieden werden. Der T-förmige Rahmen von Jaydess enthält Bariumsulfat, wodurch er bei einer Röntgenuntersuchung sichtbar ist.

Jaydess wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Pinzette entfernt. Wenn die Rückholfäden nicht sichtbar sind und durch eine Ultraschalluntersuchung festgestellt wird, dass sich das System im Cavum uteri befindet, kann es mit Hilfe einer schmalen Zange (intrauterine Faßzange) entfernt werden. Dies kann eine Dilatation des Zervikalkanals oder eine Operation erforderlich machen.

Das System sollte spätestens am Ende des dritten Jahres entfernt werden. Wenn die Frau bei derselben Methode bleiben möchte, kann sofort nach dem Entfernen des bisherigen ein neues System eingelegt werden.

Ist eine Schwangerschaft nicht erwünscht, sollte Jaydess innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation entfernt werden, sofern ein regelmäßiger Menstruationszyklus besteht. Wenn das System zu einem anderen Zeitpunkt des Zyklus entfernt wird oder die Frau keinen regelmäßigen Menstruationszyklus hat und die Frau innerhalb der letzten Woche (ungeschützten) Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko. Um eine fortwährende Kontrazeption zu gewährleisten, ist unmittelbar ein neues System einzulegen oder eine alternative Form der Kontrazeption zu verwenden.

Nach dem Entfernen von Jaydess sollte das System auf seine Intaktheit untersucht werden.

Ältere Patientinnen

Jaydess wurde bei Frauen im Alter von > 65 Jahren nicht untersucht. Die Anwendung von Jaydess bei postmenopausalen Frauen ist nicht angezeigt.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Jaydess wurde bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Jaydess ist bei Frauen mit akuter Lebererkrankung oder Lebertumor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Jaydess wurde bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung dieses Arzneimittels vor der Menarche ist nicht angezeigt. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit siehe Abschnitt 5.1

Art der Anwendung

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von Fachärzten eingelegt werden.

Jaydess wird in einem Inserter in einer sterilen Verpackung geliefert, die vor der Insertion nicht geöffnet werden sollte.

Nicht resterilisieren.

In der gelieferten Form ist Jaydess nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen!

Nicht verwenden, wenn der Blister beschädigt oder geöffnet ist.

Nicht nach dem auf der Faltschachtel und dem Blister nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum einlegen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

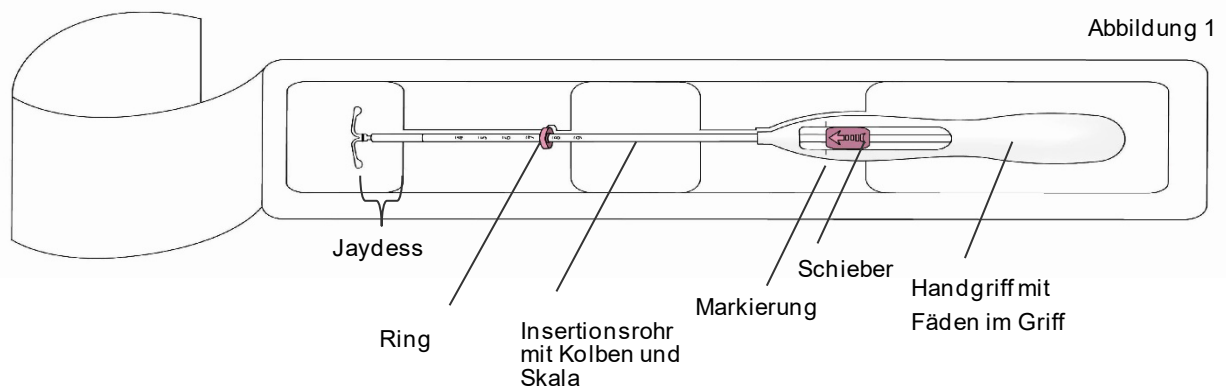
Die Faltschachtel von Jaydess enthält eine Patientenerinnerungskarte. Füllen Sie die Patientenerinnerungskarte aus und geben Sie sie Ihrer Patientin nach der Insertion.

Vorbereitung zur Insertion

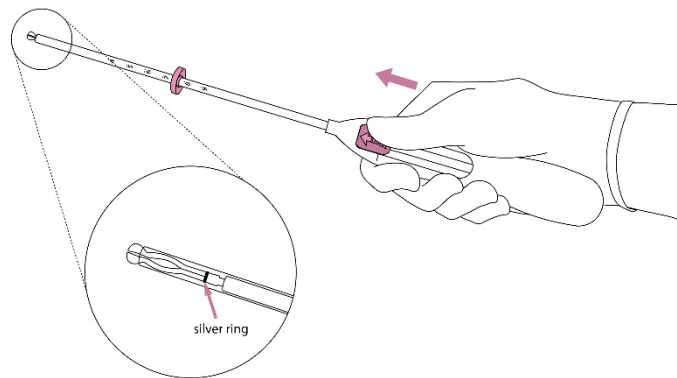
- Untersuchen Sie die Patientin um die Größe und Lage des Uterus zu bestimmen, und akute Genitalinfektionen oder andere Kontraindikationen für die Insertion von Jaydess festzustellen. Bei jeglichen Zweifeln hinsichtlich einer Schwangerschaft ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.
- Führen Sie ein Spekulum ein, stellen Sie die Zervix dar und reinigen Sie anschließend sorgfältig Zervix und Vagina mit einer geeigneten antiseptischen Lösung.
- Wenn notwendig, lassen Sie sich von einer Assistentin/einem Assistenten unterstützen.
- Ergreifen Sie die vordere Zervixlippe mit einer intrauterinen Faszange oder anderen Zange um den Uterus zu stabilisieren. Wenn ein retrovertierter Uterus vorliegt, kann es zweckmäßiger sein, die hintere Zervixlippe zu ergreifen. Zur Streckung des Zervikalkanals kann ein leichter Zug auf die Zange ausgeübt werden. Während der Insertion sollte die Zange in Position gehalten und ein leichter Gegenzug auf die Zervix aufrecht erhalten werden.
- Schieben Sie eine Uterussonde vorsichtig durch den Zervikalkanal bis zum Fundus vor um die Tiefe zu messen und die Ausrichtung des Cavum uteri zu bestimmen und intrauterine Missbildungen (z. B. Septum, submuköse Fibroide) oder ein früher eingelegtes und nicht entferntes Intrauterinpressar auszuschließen. Bei Schwierigkeiten, erwägen Sie eine Dilatation des Kanals. Wenn eine Dilatation des Zervikalkanals erforderlich ist, ziehen Sie die Anwendung von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung.

Einlage

1. Öffnen Sie zunächst die sterile Verpackung vollständig (Abbildung 1). Daran anschließend aseptisch und mit sterilen Handschuhen arbeiten.



2. Schieber in Pfeilrichtung **nach vorne** in die vorderste Position schieben, um Jaydess in das Insertionsrohr zu laden (Abbildung 2).



WICHTIG! Schieber nicht nach unten ziehen, da dies zu einer vorzeitigen Freigabe von Jaydess führen könnte. Nach der Freigabe kann Jaydess nicht erneut geladen werden.

3. Halten Sie den Schieber in der vordersten Position, stellen Sie den oberen Rand des Ringes entsprechend der zuvor ermittelten Uterussondenlänge ein (Abbildung 3).

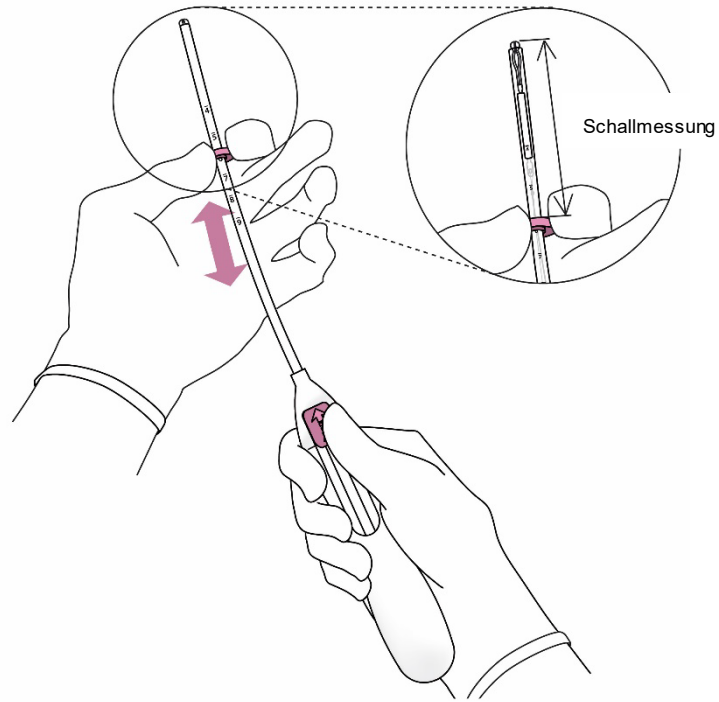


Abbildung 3

4. Während Sie den Schieber in der vordersten Position halten, führen Sie den Inserter vorsichtig durch die Zervix ein, bis der Ring ca. 1,5-2,0 cm von der Cervix uteri entfernt ist (Abbildung 4).

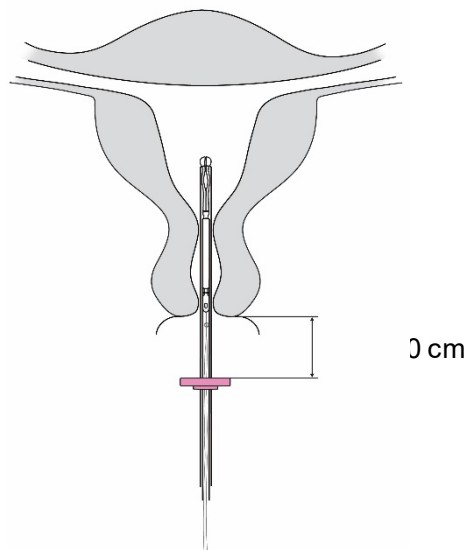


Abbildung 4

WICHTIG! Führen Sie den Inserter nicht mit Gewalt ein. Dilatieren Sie bei Bedarf den Zervixkanal.

5. Während Sie den Inserter stabil halten, **ziehen Sie den Schieber bis zur Markierung** um die horizontalen Arme von Jaydess zu entfalten (Abbildung 5). Warten Sie 5-10 Sekunden bis sich die horizontalen Arme vollständig entfaltet haben.

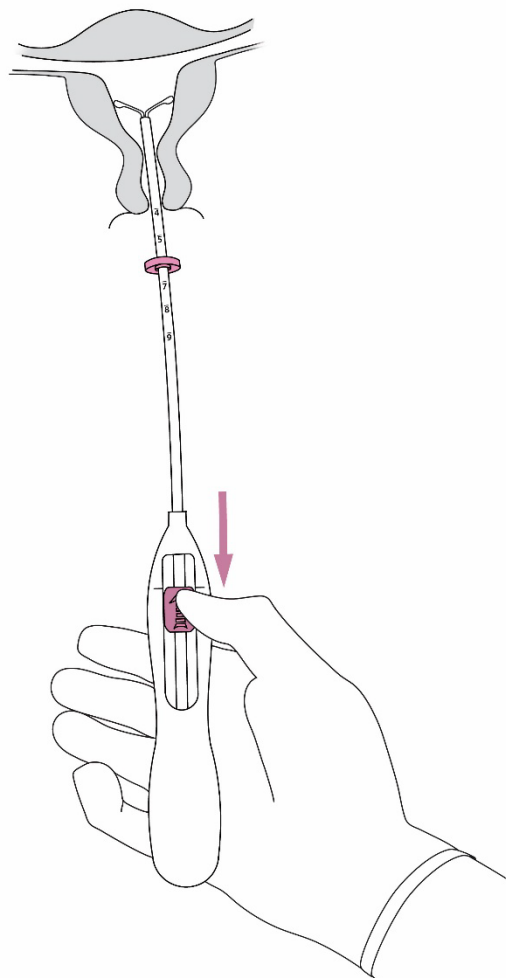


Abbildung 5

6. Schieben Sie den Inserter vorsichtig in Richtung Fundus uteri vor **bis der Ring die Zervix berührt**. Jaydess befindet sich nun in der Fundusposition (Abbildung 6).

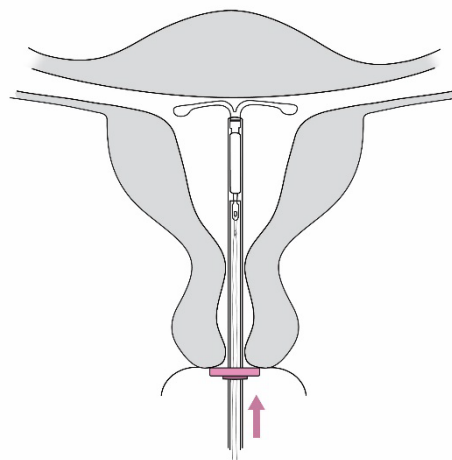


Abbildung 6

7. Halten Sie weiterhin den Insertor stabil und setzen Sie Jaydess frei indem Sie den Schieber ganz nach unten hinunterziehen (Abbildung 7). Während Sie den Schieber ganz nach unten halten, entfernen Sie den Insertor durch vorsichtiges Herausziehen. Schneiden Sie die **Fäden** so ab, dass sie ca. 2-3 cm außerhalb der Zervix sichtbar sind.

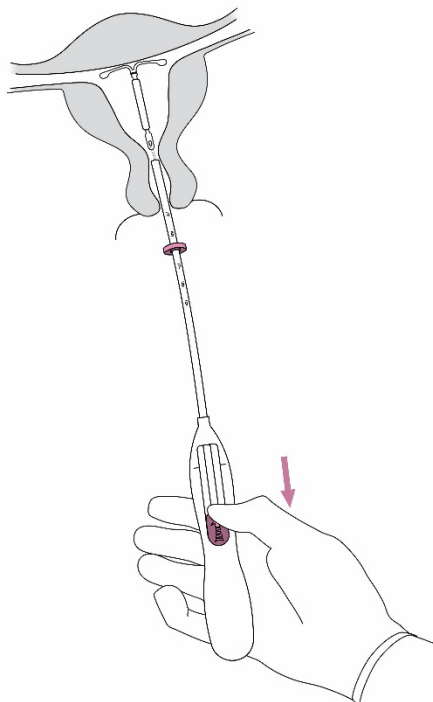


Abbildung 7

Abbildung 8

WICHTIG! Wird vermutet, dass sich das System nicht in korrekter Position befindet, überprüfen Sie die Lage von Jaydess (z. B. mit Ultraschall). Entfernen Sie das System, wenn es nicht korrekt im Cavum uteri positioniert ist. **Ein entferntes System darf nicht erneut eingeführt werden.**

Entfernen/Austausch

Zum Entfernen/Austauschen siehe Abschnitt 4.2, „Insertion und Entfernen/Austausch“.

Jaydess wird durch Ziehen an den Fäden mit einer Zange entfernt (Abbildung 8).

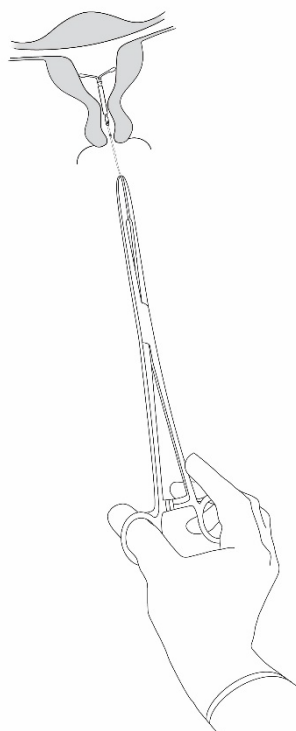


Abbildung 8

Unmittelbar nach dem Entfernen kann eine neue Jaydess eingelegt werden.

Nach dem Entfernen sollte das System untersucht werden um sicherzustellen, dass es vollständig ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- akute oder rezidivierende entzündliche Beckenerkrankung (PID) oder Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für Beckeninfektionen verbunden sind;
- akute Zervizitis oder Vaginitis;
- postpartale Endometritis oder septischer Abort in den vorangegangenen drei Monaten;
- zervikale intraepitheliale Neoplasie bis zur Rückbildung;
- maligne Erkrankung von Uterus oder Zervix;
- gestagen-sensitive Tumoren, z. B. Mammakarzinom;
- anomale uterine Blutung unbekannter Ätiologie;
- angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus einschließlich Uterusmyome, die die Einlage und/oder Retention des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems behindern würden (d.h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen würden);
- akute Lebererkrankung oder Lebertumor;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jaydess ist mit besonderer Vorsicht nach Konsultation eines Facharztes anzuwenden oder gegebenenfalls zu entfernen, wenn eine der folgenden Erkrankungen vorliegt oder zum ersten Mal auftritt:

- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine transitorische zerebrale Ischämie hinweisen
- außergewöhnlich starke Kopfschmerzen
- Ikterus
- deutliche Blutdrucksteigerung
- schwere arterielle Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Niedrig dosiertes Levonorgestrel kann die Glucosetoleranz beeinflussen, deshalb sollte bei Diabetikerinnen, die Jaydess anwenden, der Blutzuckerspiegel überwacht werden. Im Allgemeinen ist jedoch eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen, die ein IUS mit Levonorgestrel anwenden, nicht notwendig.

Medizinische Untersuchungen/Konsultationen

Vor der Insertion muss die Patientin über Nutzen und Risiken von Jaydess einschließlich der Anzeichen und Symptome einer Perforation und über das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft (siehe unten) aufgeklärt werden. Es sollte eine körperliche Untersuchung einschließlich Becken und Mammæ durchgeführt werden. Ein Zervikalabstrich sollte nach Ermessen des Arztes durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft und sexuell übertragbare Krankheiten sind auszuschließen. Genitalinfektionen sollten vor der Einlage mit nachweisbarem Therapieerfolg behandelt werden. Die Lage des Uterus und die Größe des Cavum uteri müssen bestimmt werden. Die korrekte Positionierung von Jaydess im Fundus ist wichtig für die verlässliche Wirksamkeit und um das Risiko einer Expulsion zu senken. Deshalb sollten die Anleitungen zur Insertion genau befolgt werden.

Dem Training der korrekten Insertionstechnik sollte besondere Beachtung geschenkt werden.

Insertion und Entfernen können mit Schmerzen und Blutungen einhergehen. Das Verfahren kann eine vasovagale Reaktion hervorrufen (z. B. Synkope oder bei Epileptikerinnen ein Krampfanfall).

Die Patientin sollte 4 bis 6 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden, um die Rückholfäden zu kontrollieren und sicherzustellen, dass das System korrekt sitzt. Danach werden einmal jährliche oder bei klinischem Bedarf häufigere Nachuntersuchungen empfohlen.

Jaydess ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Die Anwendung von Jaydess zur Behandlung von starken Menstruationsblutungen oder zur Endometriumprotektion während einer Estrogen-Substitutionstherapie ist nicht belegt und wird deshalb auch nicht zur Anwendung empfohlen.

Ektopische Schwangerschaft

In klinischen Studien lag die Gesamtinzidenz der ektopischen Schwangerschaften unter Jaydess bei ca. 0,11 pro 100 Frauenjahren. Ungefähr die Hälfte der Schwangerschaften, die unter Jaydess auftreten, sind wahrscheinlich ektopisch.

Frauen, die Jaydess in Erwägung ziehen, sollten über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufgeklärt werden. Frauen, die während der Anwendung von Jaydess schwanger werden, sollten auf eine ektopische Schwangerschaft untersucht werden.

Frauen mit einer früheren ektopischen Schwangerschaft, Eileiteroperationen oder Beckeninfektionen tragen ein erhöhtes Risiko für ektopische Schwangerschaften. Bei Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, besonders in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhöischen Frau eine Blutung auftritt.

Da eine ektopische Schwangerschaft Einfluss auf die spätere Fertilität nehmen kann, sollte der Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Jaydess sorgfältig erwogen werden, besonders bei nulliparen Frauen.

Anwendung bei nulliparen Frauen: Jaydess ist nicht die 1. Wahl zur Kontrazeption bei nulliparen Frauen, da klinische Erfahrungen nur begrenzt vorliegen.

Auswirkungen auf das Blutungsmuster

Bei den meisten Anwenderinnen von Jaydess sind Auswirkungen auf das Blutungsmuster zu erwarten. Diese Veränderungen sind durch die direkte Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium bedingt und korrelieren unter Umständen nicht mit der ovariellen Aktivität.

In den ersten Anwendungsmonaten treten häufig unregelmäßige Blutungen und Schmierblutungen auf. Danach führt die starke Unterdrückung des Endometriums zu kürzeren und schwächeren Menstruationsblutungen. Eine schwache Blutung entwickelt sich häufig zu einer Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe.

In klinischen Studien traten bei Anwenderinnen am Ende des dritten Jahres allmählich seltenere Menstruationsblutungen bei ca. 22,3 % bzw. und/oder eine Amenorrhoe bei 11,6 % der Anwenderinnen auf. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss in Betracht gezogen werden, sollte innerhalb von sechs Wochen nach Beginn der letzten Menstruation keine Blutung einsetzen. Wiederholte Schwangerschaftstests sind bei amenorrhöischen Frauen nicht erforderlich, sofern nicht andere Zeichen auf eine Schwangerschaft hindeuten.

Wenn die Blutungen mit der Zeit stärker und/oder unregelmäßiger werden, sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, da unregelmäßige Blutungen ein Symptom für Endometriumpolypen, eine Hyperplasie oder einen Tumor und starke Blutungen ein Zeichen einer unbemerkten Expulsion des IUS sein können.

Beckeninfektion

Obwohl Jaydess und der Inserter steril sind, können sie bei einer bakteriellen Kontamination während der Einlage Mikroorganismen in den oberen Genitaltrakt befördern. Bei allen IUS oder

Intrauterinpressaren wurde von Beckeninfektionen berichtet. In klinischen Studien wurden entzündliche Beckenerkrankungen (pelvic inflammatory disease, PID) häufiger zu Beginn der Anwendung von Jaydess beobachtet, was mit den veröffentlichten Daten für Kupfer-Intrauterinpressare übereinstimmt, bei denen die Häufigkeit von PID in den ersten 3 Wochen nach der Einlage am größten ist und danach abnimmt.

Vor der Wahl der Anwendung von Jaydess, sollten die Patientinnen vollständig auf Risikofaktoren für Beckenentzündungen (z. B. mehrere Geschlechtspartner, sexuell übertragene Infektionen, Vorgeschichte einer PID) untersucht werden. Beckenentzündungen wie z. B. PID können schwerwiegende Folgen haben und die Fertilität beeinträchtigen sowie das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöhen.

Wie bei anderen gynäkologischen oder operativen Eingriffen kann nach einer IUS-Insertion eine schwere Infektion oder eine Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A), wenn auch äußerst selten, auftreten.

Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder eine Unterleibsinfektion auftreten oder wenn eine akute Infektion schwerwiegend verläuft oder nicht auf die Behandlung anspricht, muss Jaydess entfernt werden.

Auch bei nur schwachen Symptomen einer Infektion sind bakteriologische Untersuchungen und eine Beobachtung der Patientin angezeigt.

Expulsion

In klinischen Studien mit Jaydess war die Inzidenz einer Expulsion niedrig (<4% der Insertionen) und lag im selben Bereich wie bei anderen Intrauterinpressaren und intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen. Symptome einer teilweisen oder vollständigen Expulsion von Jaydess können Blutungen oder Schmerzen sein. Eine teilweise oder vollständige Expulsion kann jedoch auch vorkommen, ohne dass es die Frau bemerkt, was zu einer verminderten oder einem vollständigen Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führt. Da Jaydess normalerweise im Laufe der Zeit die Menstruationsstärke verringert, kann eine verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Das Risiko einer Expulsion ist erhöht bei:

- Frauen mit Hypermenorrhoe in der Vorgeschichte
- Frauen mit einem zum Zeitpunkt der Insertion über dem Normalwert liegenden BMI; das Risiko steigt sukzessiv mit steigendem BMI

Die Anwenderin ist über mögliche Anzeichen einer Expulsion, sowie das Überprüfen der Rückholfäden von Jaydess aufzuklären. Wenn die Rückholfäden nicht zu ertasten sind, sollte sie ihren Arzt aufsuchen. Eine Barrieremethode (z.B. Kondom) sollte verwendet werden, bis die Position von Jaydess bestätigt wurde

Eine teilweise ausgestoßene Jaydess sollte entfernt werden. Nach dem Entfernen kann sofort ein neues System eingelegt werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Perforation

Perforation oder Penetration des Corpus uteri oder der Zervix können auftreten, am häufigsten während der Insertion, auch wenn es möglich ist, dass sie erst etwas später entdeckt werden und können die Wirksamkeit von Jaydess verringern. Wenn die Insertion mit Komplikationen verbunden ist und/oder während oder nach der Insertion außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen auftreten, müssen unverzüglich geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden, um eine Perforation auszuschließen.

In einem solchen Fall ist das System unverzüglich zu entfernen; ein operativer Eingriff kann erforderlich sein.

In einer groß angelegten prospektiven vergleichenden non-interventionellen Kohortenstudie bei Anwenderinnen eines anderen IUS (N=61.448 Frauen) lag die Perforations-Inzidenz im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, bei 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 Insertionen in der gesamten Studien-Kohorte; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 Insertionen in der Kohorte eines anderen LNG-IUS und 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 Insertionen in der Kupfer-IUS-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass das Risiko einer Perforation sowohl bei stillenden Frauen zum Zeitpunkt der Insertion als auch bis 36 Wochen nach der Entbindung erhöht ist (siehe Tabelle 1). Beide Risikofaktoren sind unabhängig vom Typ des eingesetzten IUS.

Tabelle 1: Perforations-Inzidenz per 1000 Insertionen für die gesamte Studien-Kohorte im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, gegliedert nach zum Zeitpunkt der Insertion stillenden/nichtstillenden Frauen und der Zeitspanne zwischen Entbindung und Insertion (stillende Frauen)

	Stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion	nicht stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion
Insertion ≤ 36 Wochen nach Entbindung	5,6 (95% CI 3,9 – 7,9; n=6.047 Insertionen)	1,7 (95% CI 0,8 – 3,1; n=5.927 Insertionen)
Insertion > 36 Wochen nach Entbindung	1,6 (95% CI 0,0 – 9,1; n=608 Insertionen)	0,7 (95% CI 0,5 – 1,1; n=41.910 Insertionen)

Bei einer Untergruppe dieser Studie (N= 39.009 Frauen mit einem anderen Levonorgestrel-IUS oder Kupfer-IUS, 73% dieser Frauen lagen Informationen über die gesamten 5 Jahre der Nachversorgung vor) lag die Perforationsinzidenz in dem auf 5 Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum bei 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) per 1000 Insertionen. Stillen während der Einlage und Einlage bis zu 36 Wochen nach einer Entbindung wurden als Risikofaktoren auch in der Untergruppe bestätigt, die für 5 Jahren nachbeobachtet wurde.

Das Perforationsrisiko kann bei Frauen mit fixiertem retrovertiertem Uterus erhöht sein.

Eine Kontrolluntersuchung nach der Insertion sollte gemäß den Anweisungen des Abschnittes „Medizinische Untersuchung/Konsultation“ durchgeführt werden, die bei Frauen mit Risikofaktoren für eine Perforation als klinisch indiziert, angepasst werden können.

Nicht auffindbare Fäden

Sind bei Nachkontrollen die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, muss eine unbemerkte Expulsion oder eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Rückholfäden können sich in die Gebärmutter oder in den Zervikalkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Liegt keine Schwangerschaft vor, so lassen sich die Fäden meist durch vorsichtiges Sondieren des Zervikalkanals mit einem geeigneten Instrument lokalisieren. Sind die Fäden nicht auffindbar, sollte die Möglichkeit einer Expulsion oder Perforation in Erwägung gezogen werden. Durch eine Ultraschalluntersuchung kann die Lage des Systems ermittelt werden. Ist eine Ultraschalluntersuchung nicht möglich oder erfolglos, lässt sich Jaydess durch eine Röntgenuntersuchung lokalisieren.

Ovarialzysten/vergrößerte Follikel

Da die empfängnisverhütende Wirkung von Jaydess hauptsächlich auf lokalen Wirkungen im Uterus beruht, läuft die Ovulation bei Frauen im gebärfähigen Alter im Allgemeinen unverändert ab, einschließlich normaler Follikelentwicklung, Ovulation und Follikelatresie. Manchmal ist die Atresie der Follikel verzögert und die Follikulogenese dauert an. Solche vergrößerten Follikel sind klinisch nicht von Ovarialzysten zu unterscheiden und wurden in klinischen Studien bei ca. 13,2 % der Frauen, die Jaydess anwenden, als Nebenwirkung berichtet, einschließlich Ovarialzysten,

hämorrhagischen Ovarialzysten und rupturierten Ovarialzysten. Meist verursachen diese Zysten keine Beschwerden, sie können jedoch in einigen Fällen von Beckenschmerzen oder Dyspareunie begleitet sein.

In den meisten Fällen bilden sich die vergrößerten Follikel im Laufe eines zwei- bis dreimonatigen Beobachtungszeitraums von selbst zurück. Sollte dies nicht der Fall sein, sind fortlaufende Ultraschallkontrollen sowie andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen angebracht. In seltenen Fällen kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformation von gemeinsam angewandten Arzneimitteln soll beachtet werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Jaydess

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die hepatische mikrosomale Enzyme induzieren woraus eine gesteigerte oder verminderte Clearance von Sexualhormonen resultiert.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel erhöhen, z.B.:

Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramamat, Felbamamat, Griseofulvin und Johanneskraut enthaltende Arzneimittel.

Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die empfängnisverhütende Wirksamkeit von Jaydess ist nicht bekannt, aufgrund des lokalen Wirkmechanismus wird aber nicht angenommen, dass dieser von großer Bedeutung ist.

Substanzen mit variabler Wirkung auf die Clearance von Levonorgestrel:

Wenn gemeinsam verabreicht mit Sexualhormonen können viele HIV/HCV-Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer die Plasmakonzentration von Progesterin erhöhen oder vermindern.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel vermindern (Enzyminhibitoren), z.B.:

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Makrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration des Progestins erhöhen.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Nichtklinische Tests haben gezeigt, dass eine Patientin nach der Einlage von Jaydess unter folgenden Bedingungen ohne Gefahr einer MR-Untersuchung unterzogen werden kann: Statisches Magnetfeld von höchstens 3 Tesla, maximales räumliches Gradientenfeld von höchstens 720 Gauß/cm. Unter diesen Bedingungen betrug bei einer 15-minütigen MR-Untersuchung der maximale Temperaturanstieg an der Jaydess-Position 1,8°C. Wenn das Untersuchungsfeld in genau demselben Bereich oder relativ nahe zu Jaydess liegt, kann es zu geringfügigen Bildartefakten kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems hat keine Auswirkungen auf den Verlauf der zukünftigen Fertilität. Nach dem Entfernen des intrauterinen Systems erlangen Frauen wieder die gleiche Fertilität wie zuvor (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft

Die Einlage von Jaydess bei schwangeren Frauen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kommt es während der Anwendung von Jaydess zu einer Schwangerschaft, so ist eine ektopische Schwangerschaft auszuschließen und Jaydess sollte so bald wie möglich entfernt werden, da bei jedem *in situ* belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder vorzeitiger Wehentätigkeit erhöht sein kann. Das Entfernen von Jaydess oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen. Falls der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und das System nicht entfernt werden kann, sollte die Frau über die Risiken und möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt für das Kind informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft sollte engmaschig überwacht werden. Die Frau sollte angewiesen werden, alle Symptome einer Schwangerschaftskomplikation wie Bauchkrämpfe mit Fieber zu berichten.

Darüber hinaus kann ein erhöhtes Risiko für virilisierende Effekte bei einem weiblichen Fötus aufgrund der intrauterinen Exposition mit Levonorgestrel nicht ausgeschlossen werden. Vereinzelt hat es Fälle von Maskulinisierung der äußeren Genitalien des weiblichen Fötus nach lokaler Exposition mit Levonorgestrel während der Schwangerschaft mit einem LNG-IUS gegeben.

Stillzeit

Im Allgemeinen scheint es keine nachteiligen Auswirkungen auf Wachstum oder Entwicklung des Säuglings zu geben, wenn sechs Wochen nach der Geburt eine rein Gestagen-haltige Verhütungsmethode zur Anwendung kommt. Ein Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System hat keinen Einfluss auf die Quantität oder Qualität der Muttermilch. Bei stillenden Müttern treten geringe Gestagenmengen (ca. 0,1 % der Levonorgestrel-dosis) in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jaydess hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten Frauen kommt es nach der Einlage von Jaydess zu Veränderungen im Blutungsmuster. Die Häufigkeit von Amenorrhoe und von seltenen Blutungen nimmt mit der Zeit zu, während die Häufigkeit von längeren, unregelmäßigen und häufigen Blutungen abnimmt. In klinischen Studien wurden folgende Blutungsmuster beobachtet:

Tabelle 2: In klinischen Studien unter Jaydess beobachtete Blutungsmuster

Jaydess	Erste 90 Tage	Zweite 90 Tage	Ende des 1. Jahres	Ende des 3. Jahres
Amenorrhoe	< 1 %	3 %	6 %	12 %
Seltene Blutung	8 %	19 %	20 %	22 %
Häufige Blutung	31 %	12 %	8 %	4 %
Unregelmäßige Blutungen	39%	25%	18%	15%
Längere Blutung*	55 %	14 %	6 %	2 %

*Probanden mit unregelmäßiger und längerer Blutung können auch in einer der anderen Kategorien (außer Amenorrhoe) aufgeführt sein.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die unter Jaydess berichteten Häufigkeiten von Nebenwirkungen zusammengefasst. Für jede Häufigkeit werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad angegeben. Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),
 Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$),
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$),
 Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$),
 Sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung/Depression verringerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Gefäßerkrankungen			Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-/Beckenschmerzen	Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne/Seborrhoe	Alopezie	Hirsutismus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungsänderungen einschließlich vermehrte und verminderte Menstruationsblutungen, Schmierblutungen, seltene Menstruationsblutungen und Amenorrhoe Ovarialzyste* Vulvovaginitis	Infektionen des oberen Genitaltrakts Dysmenorrhoe Brustschmerzen/-beschwerden Ausstoßung des Pessars (vollständig und teilweise) Genitalausfluss	Uterusperforation**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

* In klinischen Studien mussten Ovarialzysten als Nebenwirkungen gemeldet werden, wenn sie anomal oder nicht funktionell waren und/oder im Ultraschall einen Durchmesser > 3 cm aufwiesen.

** Diese Häufigkeit basiert auf einer groß angelegten prospektiven komparativen nicht-interventionellen Kohortenstudie bei Anwenderinnen anderer Levonorgestrel-haltiger IUS und Kupfer-IUS die zeigte, dass Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und eine Insertion innerhalb von 36 Wochen nach der Entbindung unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation sind (siehe Abschnitt 4.4 unter „Perforation“). In klinischen Studien mit Jaydess, in denen stillende Frauen ausgeschlossen waren, war die Häufigkeit der Perforation „selten“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Anwendung eines Levonorgestrel-haltigen IUS wurden Fälle von Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria und Angioödem berichtet.

Wird eine Frau während der Anwendung von Jaydess schwanger, ist hierbei die relative Wahrscheinlichkeit für eine ektopische Schwangerschaft erhöht (siehe Abschnitt 4.4, „Ektopische Schwangerschaft“).

Die Rückholfäden könnten beim Geschlechtsverkehr vom Partner gespürt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit dem Insertionsverfahren oder dem Entfernen von Jaydess berichtet:

Schmerzen oder Blutung während des Eingriffs, durch die Insertion bedingte vasovagale Reaktion mit Schwindel oder Synkope. Der Eingriff kann bei Epileptikerinnen einen Krampfanfall hervorrufen.

Fälle einer Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) wurden nach der IUS - Insertion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 unter „Beckeninfektion“).

Pädiatrische Population

Das Sicherheitsprofil von Jaydess, das in einer Studie von 304 adoleszenten Studienteilnehmern beobachtet wurde, stimmte mit dem der adulten Population überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plastik-IUP mit Gestagen, ATC-Code: G02BA03

Pharmakodynamische Wirkungen

Jaydess hat hauptsächlich lokale Gestagen-Wirkungen im Cavum uteri.

Die hohe Levonorgestrel-Konzentration im Endometrium führt zu einer Abnahme der endometrialen Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren. Das Endometrium wird dem zirkulierenden Estradiol gegenüber relativ unempfindlich und es wird eine starke antiproliferative Wirkung beobachtet. Während der Anwendung werden morphologische Veränderungen des Endometriums und eine schwache lokale Fremdkörperreaktion beobachtet. Die Verdickung des Zervixschleims verhindert die Passage von Spermien durch den Zervikalkanal. Das lokale Milieu im Uterus und in den Tuben hemmt die Mobilität und Funktion der Spermien und verhindert dadurch die Befruchtung. In klinischen Studien mit Jaydess wurde bei der Mehrzahl der untersuchten Teilnehmerinnen eine Ovulation beobachtet. Belege für eine Ovulation wurden im ersten Jahr bei 34 von 35 Frauen, im zweiten Jahr bei 26 von 27 Frauen und im dritten Jahr bei allen 26 Frauen gefunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Jaydess wurde in einer klinischen Studie mit 1.432 Frauen im Alter von 18-35 Jahren einschließlich 38,8 % (556) nulliparen Frauen, von denen 83,6 % (465) mit Jaydess nulligravid waren, untersucht. Der 1-Jahres-Pearl-Index betrug 0,41 (95 %-Konfidenzintervall 0,13-0,96) und der 3-Jahres-Pearl-Index lag bei 0,33 (95 %-Konfidenzintervall 0,16-0,60). Die Versagerquote betrug nach einem Jahr ungefähr 0,4 %, die kumulative Versagerquote lag nach 3 Jahren bei 0,9 %. Die Versagerquote umfasst auch Schwangerschaften, die nach nicht erkannten Expulsionen und Perforationen auftraten. Die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems hat keine Auswirkungen auf den Verlauf der zukünftigen Fertilität. Laut den Daten eines höher dosierten Levonorgestrel-haltigen IUS wurden ca. 80 % der Frauen mit Kinderwunsch innerhalb von 12 Monaten nach dem Entfernen des Systems schwanger.

Das Sicherheitsprofil von Jaydess, das in einer Studie mit 304 adolescenten Studienteilnehmerinnen beobachtet wurde, stimmte mit dem der adulten Population überein. Es wird erwartet, dass die Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren jener der Anwenderinnen über 18 Jahren entspricht.

Die Veränderungen im Blutungsverhalten unter Jaydess beruhen auf der direkten Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium und können sich vom ovariellen Zyklus unterscheiden. Es gibt keinen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Follikelentwicklung, Ovulation oder Estradiol- und Progesteronproduktion bei Frauen mit unterschiedlichem Blutungsverhalten. Im Zuge der Hemmung der Endometriumproliferation kann es zunächst zu vermehrten Schmierblutungen während der ersten Anwendungsmonate kommen. Danach bewirkt die starke Suppression des Endometriums eine Abnahme der Dauer und Stärke der Menstruationsblutung während der Anwendung von Jaydess. Schwache Blutungen gehen häufig in eine Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe über. Die Funktion der Ovarien und die Estradiolspiegel bleiben selbst bei amenorrhöischen Anwenderinnen von Jaydess unbeeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel wird lokal ins Cavum uteri freigesetzt.

Die *in vivo* Freisetzungskurve ist durch einen initial steilen Abfall charakterisiert, der zunehmend nachlässt und zu geringen Änderungen nach einem Jahr bis zum Ende des vorgesehenen 3-

jährigen Anwendungszeitraum führt. Tabelle 3 enthält die geschätzten Freisetzungsraten *in vivo* zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 3: Geschätzte Freisetzungsraten *in vivo* auf der Grundlage von Restgehaltswerten *ex vivo*

Zeitpunkt	Geschätzte Freisetzungsraten <i>in vivo</i> [Mikrogramm/24 h]
24 Tage nach Insertion	14
60 Tage nach Insertion	10
1 Jahr nach Insertion	6
3 Jahre nach Insertion	5
Durchschnitt über erstes Jahr	8
Durchschnitt über 3 Jahre	6

Resorption

Nach der Insertion wird Levonorgestrel vom IUS unverzüglich in das Cavum uteri abgegeben, wie anhand der Messung von Serumkonzentrationen gezeigt wurde. Mehr als 90% des freigesetzten Levonorgestrels ist systemisch verfügbar. Die maximalen Serumkonzentrationen von Levonorgestrel werden innerhalb von zwei Wochen nach der Insertion von Jaydess erreicht. Sieben Tage nach der Insertion wurde eine mittlere Levonorgestrel-Konzentration von 162 pg/ml (5. Perzentile: 102 pg/ml – 95. Perzentile: 249 pg/ml) ermittelt. Danach nehmen die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel allmählich ab und erreichen nach 3 Jahren eine mittlere Konzentration von 59 pg/ml (5. Perzentile: 36 pg/ml – 95. Perzentile: 92 pg/ml). Bei der Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems führt die hohe lokale Wirkstoffexposition im Cavum uteri zu einem hohen Konzentrationsgradienten zwischen Endometrium und Myometrium (Gradient zwischen Endometrium und Myometrium > 100-fach) und zu niedrigen Levonorgestrel-Konzentrationen im Serum (Gradient zwischen Endometrium und Serum > 1.000-fach).

Verteilung

Levonorgestrel wird unspezifisch von Serumalbumin und spezifisch von SHBG gebunden. Weniger als 2 % des zirkulierenden Levonorgestrels liegen als ungebundenes Steroid vor. Levonorgestrel bindet mit hoher Affinität an SHBG. Dementsprechend haben Änderungen der SHBG-Konzentration im Serum einen Anstieg (bei höheren SHBG-Konzentrationen) oder eine Abnahme (bei niedrigeren SHBG-Konzentrationen) des Gesamtserumgehalts von Levonorgestrel zur Folge. Die Konzentration des SHBG sank durchschnittlich um etwa 15% innerhalb des ersten Monats nach Insertion von Jaydess und blieb während der dreijährigen Benutzungsdauer stabil. Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt ungefähr 106 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird in erheblichem Maß metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion von Δ^4 -3-oxo Gruppe und Hydroxylationen an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von Konjugation. CYP3A4 ist das Hauptenzym, das beim oxidativen Metabolismus von Levonorgestrel beteiligt ist. Die vorhandenen *in vitro* Daten lassen vermuten, dass CYP vermittelte Biotransformationsreaktionen im Vergleich zu Reduktion und Konjugation von geringerer Relevanz für Levonorgestrel sind.

Elimination

Die Gesamtplasmaclearance von Levonorgestrel beträgt ungefähr 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nur in sehr geringen Mengen in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1 über Faeces und Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungshalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Tag.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel ist von der SHBG-Konzentration abhängig, die ihrerseits durch Estrogene und Androgene beeinflusst wird. Eine Abnahme der SHBG-Konzentration führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration an Levonorgestrel im Serum, dies deutet auf eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Levonorgestrel in Bezug auf die Zeit hin. Aufgrund der überwiegend lokalen Wirkung von Jaydess ist kein Einfluss auf die Wirksamkeit von Jaydess zu erwarten.

Pädiatrische Population

In einer 1-jährigen Phase III-Studie mit postmenarchalen weiblichen Jugendlichen (Durchschnittsalter 16,2 bis 18 Jahre) zeigte die pharmakokinetische Analyse bei 283 Jugendlichen geschätzte LNG Serumkonzentrationen, die geringfügig höher waren (etwa 10%) als bei Erwachsenen. Dies korreliert mit dem allgemein niedrigeren Körpergewicht von Jugendlichen. Die für die Jugendlichen geschätzten Bereiche liegen dennoch innerhalb der Bereiche für Erwachsene und zeigten eine hohe Ähnlichkeit. Zwischen Jugendlichen und Erwachsenen werden nach dem Einlegen von Jaydess keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von LNG erwartet.

Ethnische Unterschiede

Eine dreijährige Phase-III-Studie im asiatisch-pazifischen Raum (93% asiatische Frauen, 7% andere Ethnien) wurde mit Jaydess durchgeführt. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Levonorgestrel bei der asiatischen Bevölkerung in dieser Studie mit der kaukasischen Bevölkerung in einer anderen Phase-III-Studie zeigte keinen klinisch-relevanten Unterschied in der systemischen Exposition und anderen pharmakokinetischen Parametern. Darüber hinaus war die tägliche Freisetzungsrate von Jaydess in beiden Populationen gleich. Es werden keine pharmakokinetischen Unterschiede bei Frauen verschiedener Ethnien mit Jaydess erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinischen Daten zur Sicherheit basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Toxizität einschließlich Genotoxizität und kanzerogenem Potential von Levonorgestrel ergaben keine Hinweise auf eine besondere Gefahr für den Menschen. Studien an Affen, denen intrauterin ein Levonorgestrel-freisetzendes Hormonreservoir über die Dauer von 9 bis 12 Monaten eingesetzt wurde, bestätigten eine lokale pharmakologische Wirkung mit guter lokaler Verträglichkeit ohne Zeichen einer systemischen Toxizität. Bei Kaninchen wurde nach der intrauterinen Anwendung von Levonorgestrel keine Embryotoxizität beobachtet.

Untersuchungen zur Unbedenklichkeit der Elastomerkomponenten des Hormonreservoirs, der Polyethylenmaterialien sowie des Silberringes des Arzneimittels, des Silberprofils und der Kombination aus Elastomer und Levonorgestrel zeigten basierend sowohl auf der Beurteilung der Genotoxikologie in Standardtestsystemen *in vitro* und *in vivo* Testsystemen als auch auf Biokompatibilitätstests an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und in *in vitro* Testsystemen keine Bioinkompatibilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polydimethylsiloxan-Elastomer
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Polyethylen
Bariumsulfat
Eisenoxid schwarz (E172)
Silber

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist einzeln in eine thermogeformte Blisterpackung (PETG) mit abziehbarem Deckel (PE) verpackt.
Packungsgrößen: 1 x 1 und 5 x 1.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jaydess wird in einem Inserter in einer sterilen Verpackung geliefert, die vor der Insertion nicht geöffnet werden sollte.
Jedes System ist mit aseptischen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Ist die Versiegelung des sterilen Umschlags gebrochen, ist das darin liegende System gemäß den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Entsprechend sind ein entferntes Jaydess und ein benutzter Inserter auf dieselbe Weise zu entsorgen. Die äußere Schachtel und die innere Blisterpackung können als Haushaltsabfall entsorgt werden.

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von Fachärzten eingelegt werden.
(siehe Abschnitt 4.2).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-31748

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Januar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig