

▼ 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 um den 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 T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen Ende zwei horizontale Arme. An der Öse sind Rückholfäden befestigt. Der vertikale Schaft des IUS befindet sich im Insertionsröhrchen an der Spitze der Insertionsvorrichtung. IUS und Insertionsvorrichtung sind im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen.

Abmessungen von Jaydess:
28 x 30 x 1,5 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption für eine Anwendungsdauer 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/Ärztin 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 sofort nach einem Abort im ersten Trimester 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 wesent-

lich 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, sollten unverzüglich geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden, um eine Perforation auszuschließen.

Jaydess kann durch den im Ultraschall sichtbaren Silberring 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 Zange 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 entfernt werden. Dies kann eine Dilatation des Zervikalkanals oder einen operativen Eingriff 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 noch ein Menstruationszyklus besteht. Wenn das System zu einem anderen Zeitpunkt des Zyklus entfernt wird und die Frau innerhalb der letzten Woche Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko, es sei denn, es wird sofort nach dem Entfernen ein neues System eingelegt.

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 Sicherheit und Wirksamkeit von Jaydess bei Frauen unter 18 Jahren wurde nicht un-

tersucht. Die Anwendung dieses Arzneimittels vor der Menarche ist nicht angezeigt.

Art der Anwendung

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von einem Arzt/einer Ärztin eingelegt werden.

Jaydess wird in einem Inserter in einer sterilen Verpackung geliefert, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Nicht resterilisieren. In der gelieferten Form ist Jaydess nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwenden, wenn die Blisterpackung beschädigt oder geöffnet ist. Nicht nach dem auf der Faltschachtel und der Blisterpackung angegebenen Verfallsdatum „Verwendbar bis“ einlegen.

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

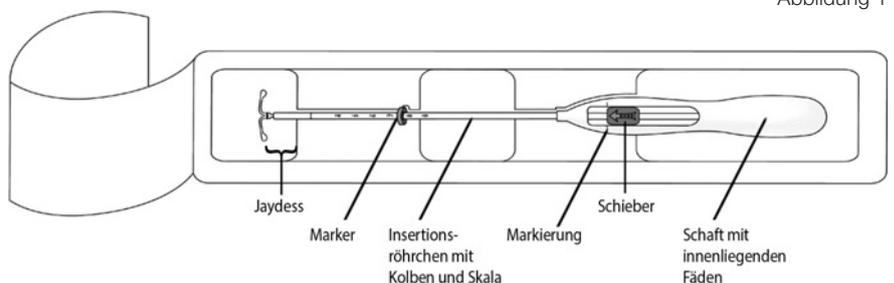
Vorbereitung der Insertion

- Untersuchen Sie die Patientin, um die Größe und Lage des Uterus zu bestimmen und akute genitale Infektionen oder andere Kontraindikationen für die Insertion von Jaydess festzustellen. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen, gegebenenfalls ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.
- Führen Sie ein Spekulum ein, stellen Sie die Zervix dar und desinfizieren Sie anschließend sorgfältig Zervix und Vagina mit einer geeigneten antiseptischen Lösung.
- Wenn notwendig, lassen Sie sich von einem Assistenten/einer Assistentin unterstützen.
- Ergreifen Sie die vordere Muttermundlippe mit einer Kugelzange oder einer anderen Fasszange, um den Uterus zu stabilisieren. Wenn ein retrovertierter Uterus vorliegt, kann es sinnvoller sein, die hintere Muttermundlippe 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 durch den Zervikalkanal bis zum Fundus uteri vor, um die Länge und die Richtung des Cavum uteri zu bestimmen und etwaige intrauterine Anomalien (z. B. Septum, submuköse Myome) oder ein früher eingelegtes intrauterines Kontrazeptivum, das nicht entfernt wurde, auszuschließen. Bei Schwierigkeiten, erwägen Sie gegebenenfalls eine Dilatation des Zervikalkanals. Ist eine Zervixdilatation erforderlich, ziehen Sie den Gebrauch von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung.

Insertion

1. Öffnen Sie zuerst die sterile Verpackung vollständig (Abbildung 1). Benutzen Sie

Abbildung 1



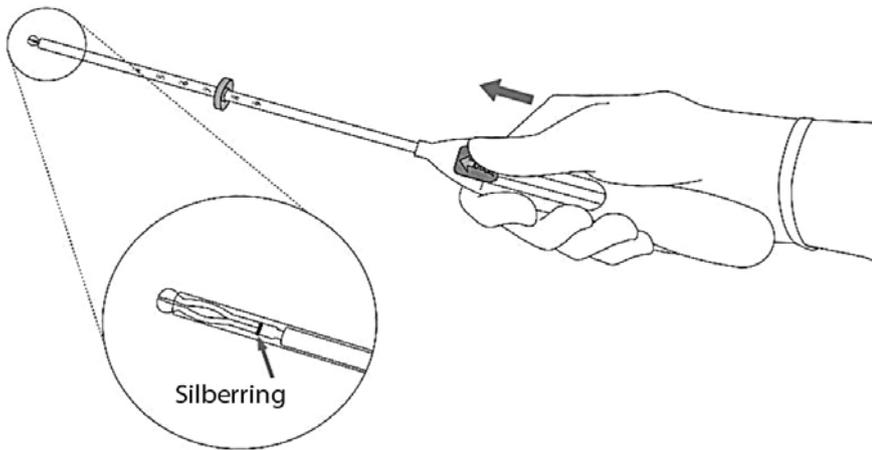


Abbildung 2

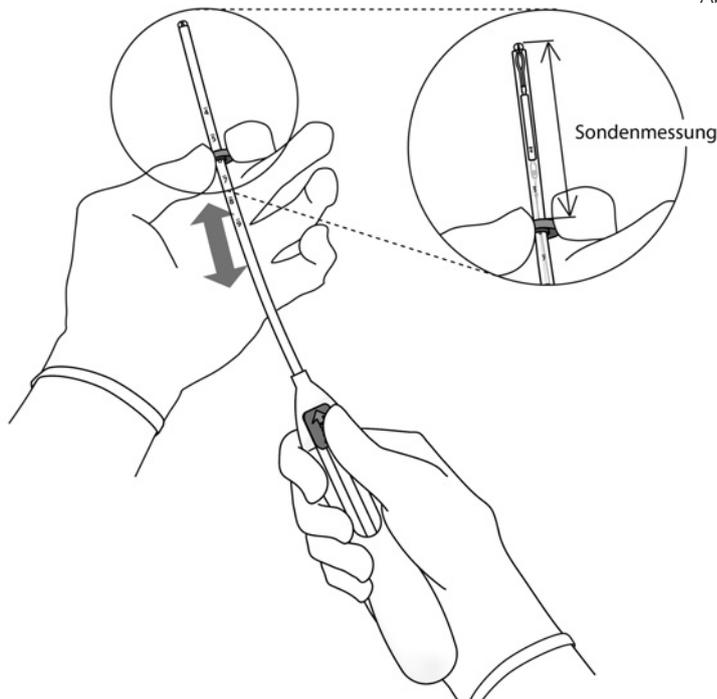


Abbildung 3

dann sterile Handschuhe und führen das Insertionsverfahren unter aseptischen Bedingungen durch.

2. Drücken Sie den Schieber in Pfeilrichtung bis zur äußersten Position **nach vorne**, um Jaydess in das Insertionsröhrchen zu laden (Abbildung 2).

WICHTIG! Ziehen Sie den Schieber nicht zurück, da dies eine vorzeitige Freisetzung von Jaydess zur Folge haben kann. Einmal freigesetzt, kann Jaydess nicht erneut geladen werden.

3. Halten Sie den Schieber in der äußersten Position und stellen Sie den **oberen** Rand des Markers auf die mit der Sonde gemessene Länge des Cavum uteri ein (Abbildung 3).

4. Während Sie den Schieber in der **äußersten** Position halten, führen Sie das Insertionsröhrchen durch die Zervix ein, bis der Marker ca. 1,5–2,0 cm von der Portio entfernt ist (Abbildung 4).

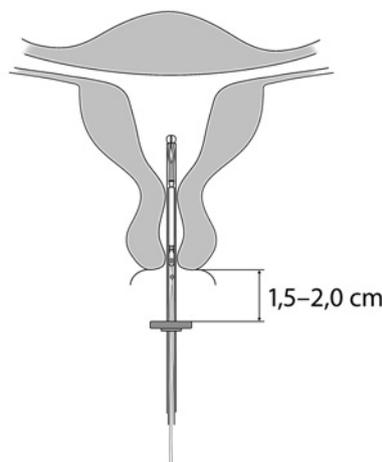
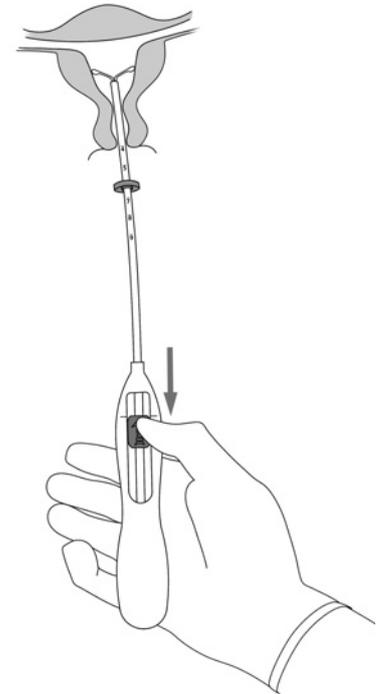


Abbildung 4

WICHTIG! Das Insertionsröhrchen nicht mit Gewalt einführen. Dilatieren Sie den Zervikalkanal, wenn nötig.

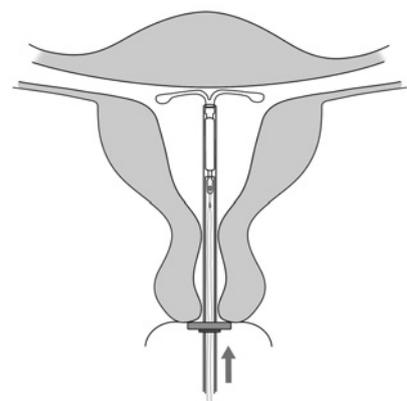
5. Während Sie den Inserter ruhig in seiner Position halten, **ziehen** Sie den **Schieber bis zur Markierung herunter**, um die horizontalen Arme von Jaydess zu entfalten (Abbildung 5). Warten Sie 5–10 Sekunden, damit sich die horizontalen Arme vollständig entfalten können.

Abbildung 5



6. Schieben Sie den Inserter sanft in Richtung Fundus uteri vor, **bis der Marker die Portio berührt**. Jaydess ist nun in fundusnaher Position (Abbildung 6).

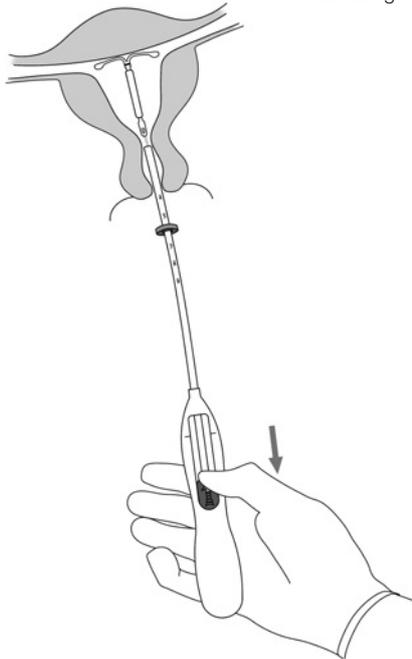
Abbildung 6



7. Halten Sie weiterhin den Inserter ruhig in Position und setzen Sie Jaydess frei, indem Sie den **Schieber vollständig hinunterziehen** (Abbildung 7 auf Seite 3).

Während Sie den Schieber hinuntergezogen halten, entfernen Sie den Inserter durch vorsichtiges Herausziehen. **Schneiden Sie die Fäden** so ab, dass sie ca. 2–3 cm außerhalb der Zervix sichtbar sind.

Abbildung 7



WICHTIG! Sollten Sie vermuten, 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 liegt. Ein entferntes System darf nicht wieder eingesetzt werden.

Entfernen/Austausch

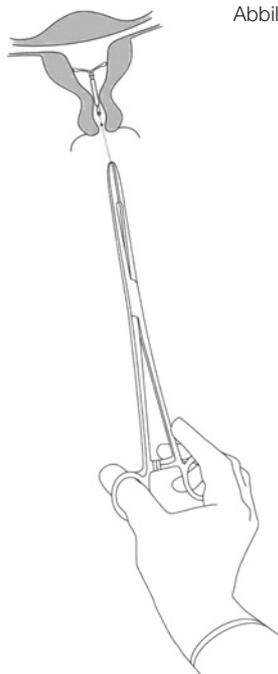
Zum Entfernen/Austauschen siehe Abschnitt 4.2, „Insertion und Entfernen/Austausch“.

Jaydess wird durch Ziehen an den Rückholfäden mittels einer Zange entfernt (Abbildung 8).

Unmittelbar nach dem Entfernen kann eine neue Jaydess eingelegt werden.

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

Abbildung 8



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;
- bestehende zervikale intraepitheliale Neoplasie;
- maligne Erkrankung von Uterus oder Zervix;
- gestagen-sensitive Tumoren, z. B. Mammakarzinom;
- irreguläre vaginale Blutung unbekannter Ätiologie;
- angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus einschließlich Uterusmyomen, die die Insertion und/oder Retention des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems behindern würden (d. h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen);
- 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 Einlage muss die Patientin über Nutzen und Risiken von Jaydess, einschließlich des Risikos einer ektopischen Schwangerschaft, siehe unten, aufgeklärt werden. Es sollten eine körperliche Untersuchung einschließlich Becken und Mammae sowie ein Zervikalabstrich durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft und sexuell übertragbare Krankheiten sind auszuschließen. Genitalinfektionen sollten vor der Einlage erfolgreich behandelt werden. Die Lage des Uterus und die Größe der Gebärmutterhöhle sollten bestimmt werden. Die korrekte Positionierung von Jaydess im Fundus ist wichtig, um die Wirksamkeit zu maximieren und um das Risiko einer Expulsion zu senken. Die Anleitungen zur Insertion sollten genau befolgt werden.

Dem Training der korrekten Insertionstechnik sollte besondere Beachtung geschenkt werden.

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

Die Patientin sollte 4 bis 6 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden, um die Rückholfäden zu kontrollieren und um sicherzustellen, dass das System korrekt positioniert ist. 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 hierfür nicht zur Anwendung empfohlen.

Ektopische Schwangerschaft

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

Frauen, die die Anwendung von Jaydess in Erwägung ziehen, sollten über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufgeklärt werden. Bei Frauen, die während der Anwendung von Jaydess schwanger werden, muss die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, und diese Frauen müssen auf eine ektopische Schwangerschaft hin untersucht werden.

Frauen mit einer anamnestischen ektopischen Schwangerschaft, Eileiteroperation oder entzündlicher Erkrankung des kleinen Beckens haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ektopischen Schwangerschaft. Bei Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, insbesondere in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhöischen Frau wieder eine Blutung auftritt.

Da eine ektopische Schwangerschaft Auswirkungen auf die spätere Fertilität haben kann, sollte vor Anwendung von Jaydess eine sorgfältige Nutzen- und Risikoabwägung erfolgen, insbesondere bei nulliparen Frauen.

Anwendung bei nulliparen Frauen:

Jaydess ist nicht die erste 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 sind unregelmäßige Blutungen und Schmierblu-

tungen häufig zu erwarten. Danach führt die starke Unterdrückung der Endometriumproliferation zu kürzeren und schwächeren Menstruationsblutungen. Eine schwache Blutung entwickelt sich häufig zu einer Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe.

In klinischen Studien entwickelten sich graduell seltenere Blutungen und/oder eine Amenorrhoe bei ca. 22,3% bzw. 11,6% der Anwenderinnen. 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 amenorrhoeischen 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, Hyperplasie oder Krebs sein können. Starke Blutungen können auch ein Zeichen einer unbemerkten Expulsion des IUS sein.

Infektionen des kleinen Beckens

Obwohl Jaydess und der Insertor selbst steril sind, können sie bei einer bakteriellen Kontamination während des Insertionsverfahrens als Vehikel zum Transport für Mikroorganismen in den oberen Genitaltrakt dienen. Bei jeglichen IUS oder Intrauterinpressaren wurde von Infektionen des kleinen Beckens berichtet. In klinischen Studien wurden entzündliche Beckenerkrankungen (pelvic inflammatory disease, PID) häufiger zu Beginn der Anwendung von Jaydess beobachtet. Dies stimmt mit publizierten Daten für Kupfer-Intrauterinpressare überein, bei denen die Häufigkeit von PID in den ersten 3 Wochen nach der Insertion am höchsten ist und danach abnimmt.

Vor der Entscheidung für eine Anwendung von Jaydess, sollten Patientinnen vollständig auf Risikofaktoren für Infektionen des kleinen Beckens (z. B. mehrere Sexualpartner, sexuell übertragbare 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 Maßnahmen kann, wenn auch äußerst selten, nach einer IUS Insertion eine schwere Infektion oder Sepsis (einschließlich einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) auftreten.

Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder eine entzündliche Beckenerkrankung auftritt 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 und lag im selben Bereich wie bei anderen Intrauterinpressaren und intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen. Symptome einer teilweisen oder vollständigen Expulsion von Jaydess können Blutungen oder Schmerzen beinhalten. Eine teilweise oder vollständige Expulsion kann jedoch auch vorkommen, ohne dass es die Patientin bemerkt, und zu einem verminderten oder vollständigen Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen. Da Jaydess normalerweise im Laufe der Zeit die Menstruationsstärke verringert, kann eine verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Eine teilweise ausgestoßene Jaydess sollte entfernt werden. Zu diesem Zeitpunkt kann ein neues System eingelegt werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Die Anwenderin sollte darüber aufgeklärt werden, wie sie das Vorhandensein der Rückholfäden von Jaydess kontrollieren kann und ihren Arzt/Ärztin zu konsultieren, wenn die Rückholfäden nicht zu tasten sind.

Perforation

Perforation oder Penetration des Corpus uteri oder der Zervix können bei intrauteriner Kontrazeption in seltenen Fällen auftreten, am häufigsten während der Insertion, und können die Wirksamkeit von Jaydess verringern. Im Falle einer schwierig verlaufenden Insertion und/oder wenn 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. Das Perforationsrisiko ist bei stillenden Frauen erhöht und kann erhöht sein bei postpartaler Insertion (siehe Abschnitt 4.2) sowie bei Frauen mit fixiertem retrovertierten Uterus.

Nicht auffindbare Rückholfäden

Sind bei Nachkontrollen die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, muss eine unbemerkte Expulsion und 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. Ist eine Schwangerschaft ausgeschlossen, so lassen sich die Fäden meist durch vorsichtiges Sondieren des Zervikalkanals mit einem geeigneten Instrument lokalisieren. Sind die Fäden nicht auffindbar, wurde das System möglicherweise ausgestoßen. 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, kommt es in der Regel zu keiner Veränderung der ovariellen Funktion, einschließlich normaler Follikel-

entwicklung, Ovulation und Follikelatresie bei Frauen im gebärfähigen Alter. 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 unerwünschte Arzneimittelwirkung berichtet (einschließlich Ovarialzysten, hämorrhagischen Ovarialzysten und rupturierten Ovarialzysten). Meist verursachen diese Zysten keine Beschwerden, sie können jedoch in einigen Fällen von Unterbauchschmerzen oder Dyspareunie begleitet sein.

In den meisten Fällen bilden sich die vergrößerten Follikel im Laufe eines zweibis dreimonatigen Beobachtungszeitraums spontan zurück. Sollte dies nicht der Fall sein, können fortlaufende Ultraschallkontrollen sowie andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen angezeigt sein. In seltenen Fällen kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die hepatische mikrosomale Enzyme und speziell Cytochrom-P450-Enzyme induzieren und deshalb den Metabolismus von Levonorgestrel beschleunigen, woraus eine gesteigerte Clearance von Sexualhormonen resultiert (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Bosentan, und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanneskraut enthaltende Arzneimittel).

Andererseits können Wirkstoffe, die bekanntermaßen Arzneimittel metabolisierende Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketocozazol) die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel erhöhen.

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

Magnetresonanztomographie (MRT)

Nicht-klinische 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 während eines 15-minütigen Scans 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 erreichen 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 es wird ein zeitnahe Entfernen des Systems empfohlen, da bei jedem *in situ* belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder Frühgeburtlichkeit erhöht sein kann. Das Entfernen von Jaydess oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen. Falls seitens der Anwenderin der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und das System nicht entfernt werden kann, sollte über die Risiken und möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt für den Säugling informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft sollte engmaschig überwacht werden. Die Frau sollte angewiesen werden, alle Symptome einer möglichen Schwangerschaftskomplikation, wie Bauchkrämpfe mit Fieber, zu berichten.

Aufgrund der intrauterinen Anwendung und der lokalen Hormonexposition mit Levonorgestrel sollte bei einem weiblichen Fetus das mögliche Auftreten virilisierender Effekte in Erwägung gezogen werden. Klinische Erfahrungen über den Verlauf von Schwangerschaften unter Anwendung von Jaydess sind aufgrund der hohen kontrazeptiven Wirksamkeit begrenzt. Frauen sollten darüber informiert werden, dass in den Fällen, in denen die Schwangerschaft mit liegendem Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen System ausgetragen wurde, bis heute keine Hinweise auf Missbildungen vorliegen, die durch ein Levonorgestrel-haltiges IUS *in situ* verursacht wurden.

Stillzeit

Im Allgemeinen scheint es keine schädliche Wirkung auf Wachstum oder Entwicklung eines Säuglings zu geben, wenn sechs Wochen nach der Geburt eine rein Gestagenhaltige Verhütungsmethode zur Anwendung kommt. Ein Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System hat keinen Einfluss auf die Quantität oder Qualität der Muttermilch.

Tabelle 1: 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 %
Längere Blutung*	59 %	17 %	9 %	3 %

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

Bei stillenden Müttern treten geringe Gestangemengen (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 Insertion von Jaydess zu Veränderungen im Blutungsmuster. Die Häufigkeit von Amenorrhoe und von seltenen Blutungen nimmt mit der Zeit zu, während die Häufigkeit von sowohl längeren als auch häufigen Blutungen abnimmt. In klinischen Studien wurden folgende Blutungsmuster beobachtet:

Siehe Tabelle 1

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die unter Jaydess berichteten Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10),
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10),
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100),
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000),
- Sehr selten (< 1/10.000).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Anwendung eines anderen 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 können beim Geschlechtsverkehr vom Partner gespürt werden.

In den klinischen Studien mit Jaydess galten stillende Anwenderinnen als Ausschlusskriterium. Eine große Sicherheits-Studie mit anderen IUPs/IUSs, die nach der Zulassung durchgeführt wurde, zeigte ein erhöhtes Risiko von Uterusperforationen bei stillenden Frauen (siehe Abschnitt 4.4 „Perforation“).

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

Schmerzen oder Blutung während der Maßnahme, durch die Insertion bedingte vasovagale Reaktion mit Schwindel oder Synkope. Die Maßnahme kann bei Epileptikerinnen einen Krampfanfall hervorrufen.

Bei anderen IUPs wurden nach der Insertion Fälle einer Sepsis (einschließlich einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) berichtet (siehe Abschnitt 4.4 „Infektionen des kleinen Beckens“).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Stimmung/Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-/Beckenschmerz	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, Brustschmerz/-beschwerden, Ausstoßung des Pessars (vollständig und teilweise), Genitaliausfluss		Uterusperforation

* In klinischen Studien mussten Ovarialzysten als Nebenwirkungen gemeldet werden, wenn es sich um ungewöhnliche, nicht-funktionelle Zysten handelte und/oder im Ultraschall ein Durchmesser > 3 cm gemessen wurde.

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Herunterregulation 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 Probandinnen 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 27 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) Jaydess-Anwenderinnen 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 näherungsweise 0,4%, die kumulative Versagerquote lag nach 3 Jahren bei näherungsweise 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. Basierend auf Daten für ein höher dosiertes Levonorgestrel-haltiges IUS wurden ca. 80% der Frauen mit Kinderwunsch innerhalb von 12 Monaten nach dem Entfernen des Systems schwanger.

Die Veränderungen im Blutungsverhalten unter Jaydess beruhen auf der direkten Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium und korrelieren nicht zwangsläufig mit dem ovariellen Zyklus. Es gibt keine

klaren Unterscheidungsmerkmale 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 bleibt erhalten und die Estradiolspiegel unbeeinflusst, auch bei amenorrhöischen Jaydess-Anwenderinnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel wird lokal in das 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 2 enthält die geschätzten Abgaberraten *in vivo* zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 2:
Geschätzte Abgaberraten *in vivo* auf der Grundlage von Restgehaltendaten *ex vivo*

Zeitpunkt	Geschätzte Abgaberrate <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 3 Jahre	6

Resorption

Nach der Insertion wird Levonorgestrel vom IUS unverzüglich in das Cavum uteri freigesetzt, wie anhand der Messung von Serumkonzentrationen gezeigt wurde. 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 ermittelt. Danach nehmen die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel allmählich ab und erreichen nach 3 Jahren eine mittlere Konzentration von 59 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. Innerhalb eines Monats nach Insertion von Jaydess nimmt die SHBG-Konzentration um ca. 30% ab. Danach werden plateauähnliche SHBG-Konzentrationen beobachtet mit der Tendenz, allmählich auf die Ausgangswerte anzusteigen. Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt ungefähr 106 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird in erheblichem Maß metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die unkonjugierten und konjugierten Formen von 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrel. Basierend auf *In vitro*- und *In vivo*-Studien wird Levonorgestrel hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 abgebaut.

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 über Faeces und Urin mit einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1 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. Während des ersten Monats der Anwendung von Jaydess wird eine mittlere SHBG-Abnahme um ca. 30% beobachtet, die eine Abnahme der Serumspiegel von Levonorgestrel nach sich zieht. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Toxizität einschließlich Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential von Levonorgestrel lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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 des Arzneimittels, des Silberprofils und der Kombination aus Elastomer und Levonorgestrel zeigten basierend sowohl auf der Beurteilung der Gentoxikologie in Standardtestsystemen *in vitro* und *in vivo* als auch auf Biokompatibilitätstests an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und in *in vitro*-Testsystemen keine Biokompatibilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polydimethylsiloxan, quervernetzt
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Polyethylen
 Bariumsulfat
 Eisen(II, III)-oxid (E172)
 Silber

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 × 1 und 5 × 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jaydess wird in einer sterilen Verpackung geliefert, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Jedes System ist mit aseptischen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Falls die Versiegelung des sterilen Umschlags aufgebrochen ist, ist das darin liegende System entsprechend den nationalen Anforderungen an die Handhabung biogefährlichen Abfalls zu beseitigen. Entsprechend sind eine entfernte Jaydess und ein benutzter Inserter auf dieselbe Weise zu beseitigen. Die äußere Schachtel und die innere Blisterpackung können als Haushaltsabfall entsorgt werden.

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von einer Ärztin/einem Arzt eingelegt werden (siehe Abschnitt 4.2).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
 Otto-Schott-Straße 15
 07745 Jena
 Telefon 03641 - 64 8888
 Telefax: 03641 - 64 8889
 E-Mail-Adresse:
 frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86537.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 02.April 2013

10. STAND DER INFORMATION

02/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels muss die Patientin im Rahmen eines Einverständnisses über die Risiken bei der Anwendung aufgeklärt werden. Im Rahmen dieser Aufklärung muss der Patientin die Jaydess-Gebrauchsinformation und der Einverständnissbogen ausgehändigt werden. Der Einverständnissbogen muss von der Patientin und dem Arzt vor der Insertion von Jaydess unterschrieben werden (siehe Einverständnissbogen).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt