

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levosert One 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist Levonorgestrel.

Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Levonorgestrelfreisetzung beträgt ca. 20 Mikrogramm pro Tag und nimmt schrittweise um ca. 70 % nach 8 Jahren ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS)

Das Produkt besteht aus einem Levonorgestrel-IUS (Abbildung 1b) und einer Insertionsvorrichtung. Der Inserter ist bereits zum Teil mit dem Levonorgestrel-IUS geladen. Das IUS besteht aus einem T-förmigen Polyethylen-Körper mit einem Wirkstoffreservoir, das den vertikalen Schaft umgibt (Abbildung 1a), und das von einer opaken Membran umschlossen ist. An dem einen Ende des vertikalen Schafts des T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen Ende zwei horizontale Arme. An der Öse am Ende des vertikalen Schaftes des T-förmigen Körpers ist ein blauer Rückholfaden angebracht. Der T-förmige Körper von Levosert One enthält Bariumsulfat, damit er im Röntgenbild sichtbar ist. Die Größe des T-förmigen Körpers ist 32 x 32 mm, der Durchmesser des Insertionsröhrchens beträgt 4,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

Behandlung der Hypermenorrhö. Levosert One ist besonders geeignet für Frauen mit starken Menstruationsblutungen, die eine (reversible) Kontrazeption benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosert One ist bei der Indikation Kontrazeption acht Jahre lang wirksam und hat bei der Indikation Hypermenorrhö eine nachgewiesene Wirksamkeit von drei Jahren. Daher sollte Levosert One nach acht Jahren der Anwendung oder früher, wenn starke oder störende Menstruationsblutungen wieder auftreten, entfernt oder ersetzt werden.

Wenn die Patientin weiterhin dieselbe Methode anwenden möchte, kann sofort ein neues System eingesetzt werden. In diesem Fall ist kein zusätzlicher Empfängnischutz erforderlich.

Behandlungsbeginn

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird Levosert One innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Menstruation in das Cavum uteri eingelegt. Es kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Zyklus durch ein neues System ersetzt werden.

Post-partum Insertion: Um das Risiko einer Perforation zu verringern, sollten postpartale Insertionen bis zur vollständigen Rückbildung des Uterus aufgeschoben werden. Keine Insertion früher als sechs Wochen postpartal vornehmen. Falls die Patientin unter signifikanten postpartalen Blutungen und/oder Schmerzen leidet, sollte vor einer Insertion eine Infektion oder andere Ursachen ausgeschlossen werden. Levosert One kann auch sofort nach einem Abort im ersten Trimester eingelegt werden.

Kinder und Jugendliche

Levosert One wurde nicht bei Patientinnen unter 16 Jahren untersucht. Levosert One soll vor der Menarche nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Levosert One ist bei Patientinnen mit Lebertumor oder einer anderen akuten oder schweren Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anweisung für den Gebrauch und die Handhabung

Levosert One ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Das ausgepackte Produkt sollte unter aseptischen Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Falls die Versiegelung der sterilen Verpackung zerstört ist, sollte das Produkt entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Beseitigung).

Wie Levosert One einzulegen ist

Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion von Levosert One nur von Ärzten durchgeführt wird, die in der Insertion von Levonorgestrel-IUS erfahren sind und/oder ausreichend für eine Insertion von Levonorgestrel-IUS geschult wurden.

Im Falle einer schwierig verlaufenden Insertion und/oder von außergewöhnlichen Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion sehen Sie bitte im Abschnitt 4.4 nach.

Levosert One wird nach vorausgehender Sterilisation mit Ethylenoxid steril geliefert. Nicht erneut sterilisieren. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht benutzen, falls die Innenverpackung beschädigt oder geöffnet ist. Vor dem letzten Tag des auf der Verpackung angegebenen Monats einlegen.

Levosert One wird in einer Blisterpackung, die mit einer abziehbaren Folie versiegelt ist, geliefert (Abbildung 1a) und mit Hilfe des Inserters (Abbildung 1b) unter sorgfältiger Befolgung der Insertionsanleitung in das Cavum uteri eingelegt.

Die nachstehende Insertionsanleitung ist auch dem Behältnis mit dem IUS beigelegt.

Bitte lesen Sie die nachfolgende Gebrauchsanleitung sorgfältig durch, da das Insertionssystem sich in seiner Art möglicherweise von anderen Intrauterin-systemen (IUS), die Sie vorher benutzt haben, unterscheiden kann.

Beschreibung

Abbildung 1a: Levosert One Intrauterin-system (IUS)

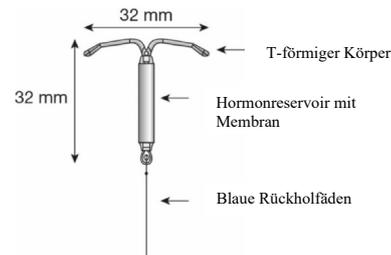


Abbildung 1b: Levosert One IUS mit Inserter

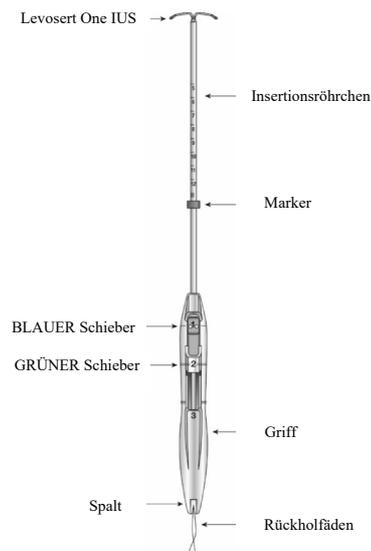


Abbildung 2: Insertionsschieber



- Levosert One wird so geliefert, dass es bereits teilweise in den Inserter geladen ist. Die Fäden sind durch das Insertionsröhrchen gefädelt und treten durch eine Öffnung am Griff an einem Spalt aus.
- Der Griff des Inserters enthält einen BLAUEN Schieber, der mit der Nummer 1 beschriftet ist, und einen GRÜNEN Schieber, der mit der Nummer 2 beschriftet ist. Der Griff ist mit der Nummer 3 beschriftet, um den Insertionsprozess zu unterstützen.
- Durch das Verstellen der Schieber erreicht man die zur Insertion benötigten Einstellungen.

Anwendungsbedingungen

1. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird Levosert One innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Menstruation eingelegt. Es kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Zyklus durch ein neues System ersetzt werden.
2. Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion von Levosert One nur von Ärzten durchgeführt wird, die ausreichend geschult wurden und diese Anleitung vor dem Einlegen von Levosert One sorgfältig gelesen haben.
3. Levosert One wird in einer sterilen Verpackung geliefert, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Das ausgepackte Produkt sollte unter aseptischen Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Das Produkt nicht benutzen, falls die Innenverpackung beschädigt oder geöffnet ist.
4. Bestimmen Sie mittels einer gynäkologischen Untersuchung die Lage (Anteversio, Retroversio) und Größe des Uterus. Schließen Sie eine Schwangerschaft und Kontraindikationen aus.
5. Führen Sie ein Spekulum ein, benutzen Sie eine geeignete antiseptische Lösung, um Vagina und Zervix zu reinigen.
6. Benutzen Sie Zervixdilatoren, falls eine Zervixstenose festgestellt wird. Setzen Sie keine Gewalt ein, um einen etwaigen Widerstand zu überwinden. Ist eine Zervixdilatation erforderlich, ist der Gebrauch von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung zu ziehen.
7. Ergreifen Sie die Zervix mit einer Kugelzange und üben Sie einen leichten Zug aus, um Zervikalkanal und Cavum uteri zu strecken und auszurichten.
8. Bestimmen Sie die Länge des Uterus mittels Hysterometrie. Brechen Sie die Untersuchung ab, falls die Uteruslänge < 5,5 cm ist.

Vorbereitung der Insertion

Schritt 1: Öffnen der sterilen Levosert One-Packung

- Nehmen Sie die verschlossene Blisterpackung, die Levosert One enthält, aus der Schachtel.
- Prüfen Sie die verschlossene Blisterpackung und verwenden Sie sie nicht, wenn die Packung, der Inserter oder das IUS beschädigt sind.
- Legen Sie die Blisterpackung mit der abziehbaren Folie nach oben auf eine ebene Fläche.
- Ziehen Sie die Folie ab.

Schritt 2: Entnahme des Inserters aus der Packung (Abbildung 3)

Abbildung 3

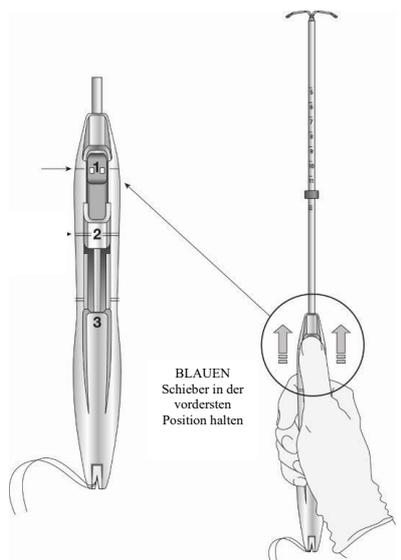


- Um den Inserter aus der Packung zu nehmen, nehmen Sie den Griff unterhalb der Schieber und drehen Sie ihn vorsichtig (Abbildung 3).

ACHTUNG: Versuchen Sie nicht, den Inserter durch Ziehen am Röhrchen herauszunehmen.

Schritt 3: Schieber zum Laden von Levosert One vollständig nach vorne drücken (Abbildung 4)

Abbildung 4

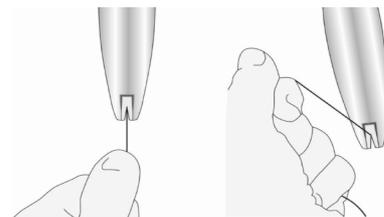


- Der BLAUE Schieber (mit 1 markiert) hat einen einzelnen Strich, der auf den einzelnen Strich auf dem Griff eingestellt wird.
- Der GRÜNE Schieber (mit 2 markiert) hat einen doppelten Strich, der auf den doppelten Strich auf dem Griff eingestellt wird.
- Halten Sie den Griff fest und lassen Sie dabei Ihren Daumen oder einen Finger in der Mulde des BLAUEN Schiebers (über der Nummer 1), üben Sie **nach vorne gerichteten Druck** aus. Stellen Sie dabei sicher, dass beide Schieber **vollständig nach vorne gedrückt** sind.

Schritt 4: Laden von Levosert One in den Inserter

- Stellen Sie sicher, dass die Arme des IUS horizontal sind (ausgerichtet an der horizontalen Ebene des Griffs und des Markers); passen Sie die Drehung des IUS wie gewünscht an, indem Sie dazu die flache sterile Oberfläche der Blisterpackung verwenden.
- Während Sie den BLAUEN Schieber **in der vordersten Position halten**, ziehen Sie vorsichtig und **gerade** an den Rückholfäden, um Levosert One in das Insertionsröhrchen zu ziehen. Stellen Sie sicher, dass Sie dabei gleichmäßigen Zug auf beide Rückholfäden ausüben. Ziehen Sie dann die Rückholfäden hoch oder herunter, um sie in dem Spalt am Ende des Griffs zu befestigen (Abbildung 5), Sie müssen die **Fäden festsetzen**, um zu verhindern, dass das IUS oben aus dem Insertionsröhrchen wieder austritt. Wenn die Fäden festgestellt sind, **lassen Sie sie los**.

Abbildung 5: Feststellen der Rückholfäden im Spalt



- Nachdem das IUS geladen ist, halten Sie weiterhin den BLAUEN Schieber in der **vordersten Position**, damit die Knöpfchen des IUS eine Halbkugel bilden.
- Wenn das IUS richtig geladen wurde, befindet es sich vollständig im Insertionsröhrchen, und die Knöpfchen am Ende der Arme bilden eine Halbkugel am Ende des Insertionsröhrchens (Abbildung 6, Vergrößerung 1).

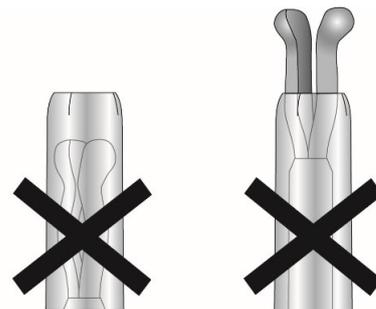
Abbildung 6: Position des IUS im Insertionsröhrchen

Vergrößerung 1



Die Knöpfchen der lateralen Arme müssen sich knapp über dem Ende des Insertionsröhrchens eng gegenüberliegen (Vergrößerung 1).

Vergrößerung 2

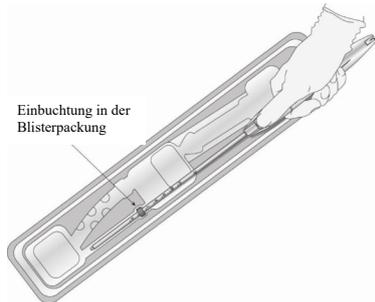


- Wenn das IUS nicht korrekt geladen ist (Vergrößerung 2), nehmen Sie die Insertion nicht vor.
- Erneutes Laden von Levosert One:
 - Ziehen Sie den BLAUEN Schieber mit Ihrem Daumen zurück, bis die Mulde mit dem GRÜNEN Schieber übereinkommt. Das IUS wird freigesetzt.
 - Ziehen Sie manuell die Rückholfäden aus dem Spalt.
 - Drücken Sie den BLAUEN Schieber erneut in die vorderste Position und wiederholen Sie die Schritte zum Laden.



Schritt 5: Einstellen des Markers (Abbildung 7)

Abbildung 7

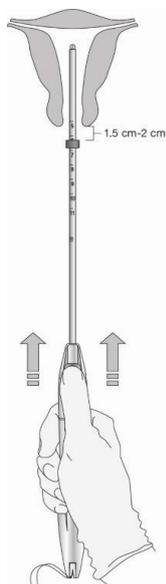


- Stellen Sie den Marker auf die mit Ultraschall gemessene Länge des Uterus ein. Legen Sie zum Einstellen die flache Seite des Markers in die Einbuchtung der Blisterpackung (Abbildung 7) oder gegen eine sterile Kante in der Blisterpackung. Verschieben Sie das Insertionsröhrchen wie benötigt, um den Marker auf den korrekten Wert einzustellen. Stellen Sie sicher, dass die flachen Seiten des Markers sich in der gleichen horizontalen Ebene befinden wie der Griff.
- Falls eine Anpassung der Krümmung des Insertionsröhrchens erforderlich ist, um die anatomische Ausrichtung des Uterus zu berücksichtigen, können Sie das Insertionsröhrchen biegen oder begradigen. Wenn Sie das Röhrchen biegen, vermeiden Sie zu starke Krümmungen, um Knicke zu verhindern.
- Nachdem der Marker korrekt eingestellt wurde, vermeiden Sie den Kontakt mit Objekten, die die Einstellung ändern könnten (z. B. Blisterpackung, Spekulum, Kugelzange, etc.)

Achtung: Sollte es bei einem der Schritte erforderlich sein, den Marker oder eine andere sterile Oberfläche anzufassen, sollten sterile Handschuhe verwendet werden.

Schritt 6: Insertion von Levosert One in den Uterus (Abbildung 8)

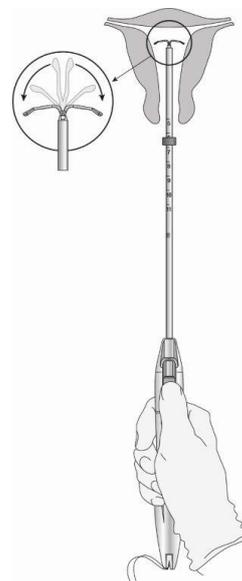
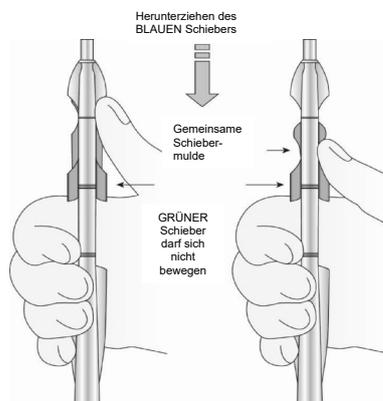
Abbildung 8



- Üben Sie leichten Zug mit der Kugelzange aus und halten Sie den **BLAUEN** Schieber weiterhin **in der vordersten Position**, während Sie das geladene Insertionsröhrchen durch die Zervix schieben. Führen Sie das Insertionsröhrchen weiter ein, bis die obere Kante des Markers 1,5–2 cm von der Portio entfernt ist (Abbildung 8). Halten Sie während des gesamten Vorgangs den **BLAUEN** Schieber in der vordersten Position.
- Schieben Sie den Marker zu diesem Zeitpunkt **NICHT** bis an die Portio.
- Wenden Sie **KEINE** Gewalt an. Falls erforderlich, dilatieren Sie den Zervikalkanal.

Schritt 7: Freisetzung und Öffnen der Arme des IUS

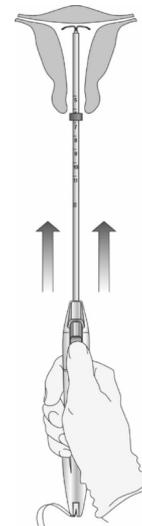
Abbildung 9



- Ziehen Sie nur den **BLAUEN** Schieber mit dem Daumen oder Finger zurück, bis Sie einen Widerstand spüren. Der **BLAU**E und der **GRÜNE** Schieber werden eine gemeinsame Schiebermulde bilden. Bewegen Sie den **BLAUEN** Schieber nicht mehr als notwendig, um die Mulde zu bilden. Belassen Sie den **GRÜNE** Schieber in der Position, sodass die Doppellinien auf dem Schieber und auf dem Griff auf gleicher Höhe bleiben (Abbildung 9). Dadurch können sich die Arme des IUS im unteren Uterusbereich entfalten. Ziehen Sie die Schieber nicht noch weiter zurück, da dies zu einer vorzeitigen Freisetzung des IUS an der falschen Position führen kann.

- Warten Sie 10–15 Sekunden, damit sich die horizontalen Arme vollständig entfalten können.

Abbildung 10: Drücken Sie Levosert One gegen den Fundus

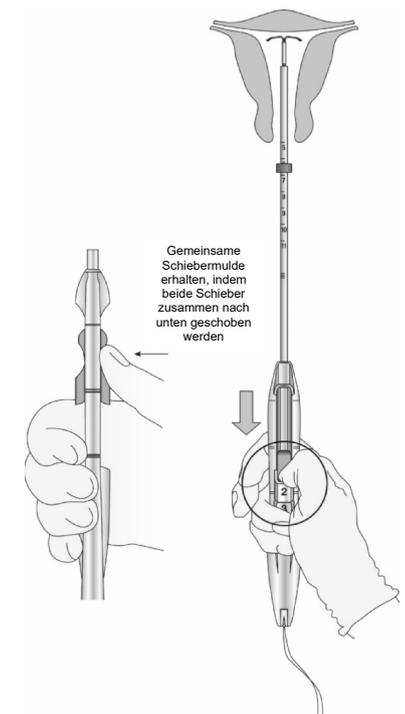


- Schieben Sie den Inserter vor, bis der Marker die Portio berührt, ohne die Schieber zu bewegen. Wenn Sie Widerstand im Fundus bemerken, schieben Sie das Insertionsröhrchen nicht weiter vor. Levosert One ist nun in fundusnaher Position (Abbildung 10).

Achtung: Die fundusnahe Position ist wichtig, um eine Expulsion zu vermeiden.

Schritt 8: Freisetzung von Levosert One und Ende der Prozedur

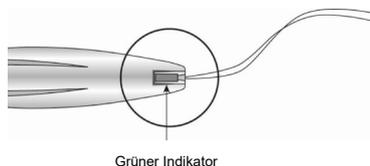
Abbildung 11: Freisetzung von Levosert One aus dem Insertionsröhrchen



- Während Sie den Inserter ruhig halten und die Position innerhalb der Zervix halten, bewegen Sie **beide** Schieber (**BLAU** und **GRÜNE**) zusammen nach unten, bis sie die Zervix passieren.

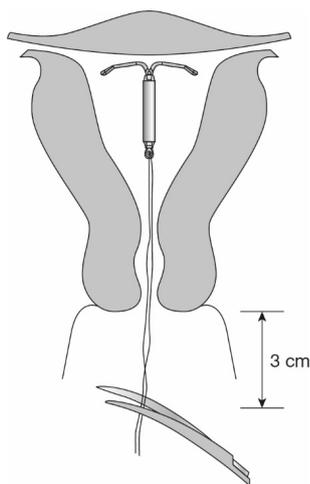
GRÜN) zusammen, indem Sie die gemeinsame Schiebermulde nach unten Richtung der Nummer 3 auf dem Griff ziehen (Abbildung 11), bis ein Klicken zu hören ist und der grüne Indikator am Ende des Griffs zu sehen ist (Abbildung 12).

Abbildung 12: Grüner Indikator ist sichtbar, Rückholfäden werden aus dem Spalt freigesetzt



- Schauen Sie sich den Spalt an, um sicherzustellen, dass die Rückholfäden richtig freigesetzt wurden (Abbildung 12). Wenn Sie nicht freigesetzt sind oder wenn kein Klicken zu hören ist, nehmen Sie die Fäden und ziehen Sie sie vorsichtig aus dem Spalt.

Abbildung 13: Schneiden Sie die Fäden ca. 3 cm außerhalb der Zervix ab



- Ziehen Sie den Inserter aus dem Uterus.
- Verwenden Sie eine scharfe Schere mit stumpfer Spitze, um die Rückholfäden des IUS gerade abzuschneiden, wobei ca. 3 cm außerhalb der Zervix erhalten bleiben sollten (Abbildung 13).

Achtung: Schneiden Sie die Fäden nicht schräg ab, da dies spitze Enden hinterlassen kann.

- Üben Sie keinen Zug aus und ziehen Sie nicht an den Fäden, während Sie schneiden, um eine Deplatzierung des IUS zu verhindern.

Die Insertion von Levosert One ist nun vollzogen.

Wichtige Informationen, die während oder nach der Insertion zu berücksichtigen sind: Sollten Sie vermuten, dass sich das IUS nicht in korrekter Position befindet:

- Überprüfen Sie die Lage mit Ultraschall oder einer anderen radiologischen Untersuchung.
- Wenn vermutet wird, dass die Insertion nicht korrekt erfolgt ist, entfernen Sie

Levosert One. Setzen Sie nicht dasselbe Levosert One IUS nach der Entfernung noch einmal ein.

WICHTIG!

Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, sollten sofort eine körperliche Untersuchung und ein Ultraschall durchgeführt werden, um eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix auszuschließen. Eine körperliche Untersuchung allein (einschließlich der Überprüfung der Rückholfäden) ist möglicherweise nicht ausreichend, um eine partielle Perforation auszuschließen. Falls erforderlich, entfernen Sie das System und legen ein neues, steriles System ein.

Bitte melden Sie jeden Fall einer Uterusperforation oder Schwierigkeiten bei der Insertion dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de.

Wie Levosert One zu entfernen ist

Levosert One wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Zange entfernt. Die Anwendung von übermäßiger Kraft/scharfen Instrumenten während der Entfernung kann zum Bruch des Systems führen. Wenn die Fäden nicht sichtbar sind und sich das Pessar im Cavum uteri befindet, kann es mit Hilfe einer Hakenzange oder einer Hakensonde entfernt werden. Dies kann eine Dilatation des Zervikalkanals erforderlich machen.

Ist eine Schwangerschaft nicht erwünscht, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter die Entfernung während der Menstruation vorgenommen werden, sofern ein Menstruationszyklus zu bestehen scheint. Wenn das System in der Mitte eines Zyklus entfernt wird und die Anwenderin innerhalb der letzten Woche Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko. Um eine kontinuierliche Kontrazeption zu gewährleisten, sollte sofort ein neues System eingelegt werden oder mit einer alternativen Verhütungsmethode begonnen werden.

Nach dem Entfernen von Levosert One sollte das System untersucht werden, um sicherzustellen, dass es intakt ist und vollständig entfernt wurde. Bei schwierigem Entfernen wurde vereinzelt ein Verschieben des Hormonzylinders über die horizontalen Arme berichtet, so dass diese im Zylinder verborgen waren. In diesem Fall sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich, solange die Vollständigkeit des IUS sichergestellt ist. Die Knöpfchen an den horizontalen Armen verhindern normalerweise eine komplette Loslösung des Zylinders vom T-Körper.

4.3 Gegenanzeigen

- Vermutete oder bestätigte Schwangerschaft
- Bestehende oder rezidivierende entzündliche Beckenerkrankung (PID)
- Infektionen des unteren Genitaltrakts
- Postpartale Endometritis
- Septischer Abort in den letzten 3 Monaten
- Zervizitis, Zervixdysplasie

- Verdacht oder Nachweis auf maligne Erkrankungen des Corpus oder der Zervix uteri
- Lebertumoren oder andere akute oder schwere Lebererkrankungen
- Angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus, einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen
- Irreguläre uterine Blutungen unbekannter Genese
- Erkrankungen oder Zustände, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sind
- Vorliegen oder Verdacht auf hormonabhängige Tumoren wie z. B. Mammakarzinom (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute maligne Bluterkrankungen oder Leukämien, ausgenommen falls in Remission
- Kürzlich durchgemachte trophoblastische Zellerkrankung bei anhaltend erhöhtem hCG-Spiegel
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinische Untersuchung

Vor der Insertion sollte eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin erfolgen. Die körperliche Untersuchung sollte sich an deren Ergebnis sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen für den Gebrauch orientieren. Puls und Blutdruck sollten gemessen und eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung zur Bestimmung der Lage des Uterus durchgeführt werden. Die Patientin sollte sechs Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden, weitere Untersuchungen sollten nicht routinemäßig, sondern nach klinischem Bedarf und zugeschnitten auf die jeweilige Patientin erfolgen. Vor der Insertion sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine etwaige Genitalinfektion erfolgreich behandelt werden. Die Frauen sollten darüber informiert werden, dass Levosert One nicht gegen HIV (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützt (siehe den nachfolgenden Abschnitt über Infektionen des kleinen Beckens).

Den Frauen sollte empfohlen werden, an den altersgemäßen Zervix- und Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen.

Bedingungen, unter denen Levosert One mit Vorsicht angewendet werden kann

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

- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine transitorische zerebrale Ischämie hinweisen
- Außergewöhnlich starke oder außergewöhnlich häufige Kopfschmerzen
- Gelbsucht
- Deutliche Blutdrucksteigerung
- Maligne Bluterkrankungen oder Leukämien in Remission
- Chronische Corticosteroidtherapie
- Anamnestisch bekannte, symptomatische funktionelle Ovarialzysten



- Aktive oder zurückliegende schwere arterielle Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt
- Schwerwiegende oder mehrere Risikofaktoren für Arterienerkrankungen
- Thrombotische arterielle oder jegliche bestehende embolische Erkrankung
- Akute venöse Thromboembolien

Levosert One sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Frauen mit angeborenen Herzkrankheiten oder Herzklappenfehler, die zu einer bakteriellen Endokarditis führen können.

Irreguläre Blutungen können manche Symptome oder Anzeichen für endometriale Polypen oder ein Endometriumkarzinom verbergen. In Verdachtsfällen ist eine diagnostische Abklärung in Erwägung zu ziehen.

Generell sollten Frauen, die Levosert One benutzen, aufgefordert werden, mit dem Rauchen aufzuhören.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Insertion/das Entfernen

Allgemeine Information: Insertion und Entfernen können mit leichten Schmerzen und Blutungen einhergehen. Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, sollten sofort eine körperliche Untersuchung und ein Ultraschall durchgeführt werden, um eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix auszuschließen (siehe auch „Perforation“).

Bei der Durchführung kann infolge einer vasovagalen Reaktion eine Ohnmacht eintreten oder bei Epileptikerinnen ein Anfall ausgelöst werden. Im Falle einer sich abzeichnenden vasovagalen Attacke muss die Insertion erforderlichenfalls aufgegeben oder das System entfernt werden. Die Patientin sollte in Rückenlage verharren, den Kopf tiefer gelagert und die Beine, falls erforderlich, senkrecht nach oben gestreckt, um den zerebralen Blutfluss wiederherzustellen. Die Atemwege müssen freigehalten werden, ein Rachentubus sollte stets zur Hand sein. Eine persistierende Bradykardie kann durch Gabe von i. v. Atropin kontrolliert werden. Sofern Sauerstoff zur Verfügung steht, kann dieser zugeführt werden.

Perforation: Eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix kann am häufigsten während der Insertion auftreten, obwohl sie möglicherweise erst einige Zeit später erkannt wird. Dies kann einhergehen mit starken Schmerzen und fortgesetzten Blutungen. Falls der Verdacht einer Perforation besteht, ist das System schnellstmöglich zu entfernen, ggf. ist ein operativer Eingriff erforderlich.

Die Inzidenz einer Perforation während oder nach Insertion von Levosert One betrug in der klinischen Studie, welche stillende Frauen ausschloss, 0,1 %.

In einer großen prospektiv vergleichenden, nicht-interventionellen Kohortenstudie mit IUS-/IUD-Anwenderinnen (N = 61 448 Frauen) betrug die Inzidenz einer Perforation 1,3 (95 % KI: 1,1–1,6) pro 1 000 Insertionen für die gesamte Studienkohorte; 1,4 (95 % KI: 1,1–1,8) pro 1 000 Insertionen für die Studienkohorte mit einem anderen LNG-IUS

und 1,1 (95 % KI: 0,7–1,6) pro 1 000 Insertionen in der Kupfer-IUD-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass sowohl Stillen zum Zeitpunkt der Insertion als auch eine Insertion bis zu 36 Wochen nach der Geburt mit einem erhöhten Perforationsrisiko verbunden waren (siehe Tabelle 1). Diese Risikofaktoren waren unabhängig vom eingesetzten IUS-/IUD-Typ.

Siehe Tabelle 1

Auch in der Untergruppe, die 5 Jahre lang begleitet wurde, wurde Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und eine Insertion bis zu 36 Wochen nach der Geburt als Risikofaktoren bestätigt.

Das Risiko einer Perforation kann bei postpartaler Insertion (siehe Abschnitt 4.2), bei stillenden Frauen sowie bei Frauen mit fixiertem retrovertierten Uterus erhöht sein.

Weitere Untersuchungen nach der Insertion sollten den oben unter der Überschrift „Medizinische Untersuchung“ aufgeführten Anweisungen folgen, welche nach klinischem Bedarf bei Frauen mit Risikofaktoren für eine Perforation angepasst werden können.

Infektionen des kleinen Beckens: Bei Anwenderinnen von Kupfer-Intrauterinpressaren (IUDs) ist die Häufigkeit entzündlicher Beckenerkrankungen im ersten Monat nach der Insertion am höchsten und nimmt danach ab.

Bekannte Risikofaktoren für entzündliche Beckenerkrankungen sind wechselnde Sexualpartner, häufiger Geschlechtsverkehr und junges Alter. Eine Beckenentzündung kann schwerwiegende Folgen haben, da sie die Fertilität beeinträchtigen und das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöhen kann. Wie bei anderen gynäkologischen oder operativen Maßnahmen kann nach einer IUS-Insertion eine schwere Infektion oder Sepsis (einschließlich einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) auftreten, obgleich dies äußerst selten auftritt.

Wenn bei Frauen, die Levosert One anwenden, Symptome und Anzeichen einer Beckenentzündung auftreten, sind, selbst bei nur schwachen Symptomen, bakteriologische Untersuchungen und eine Beobachtung der Patientin angezeigt, und es sollte eine geeignete Antibiotika-Therapie begonnen werden. Es besteht keine Notwendigkeit, Levosert One zu entfernen, außer die Symptome verschwinden nicht innerhalb von 72 Stunden oder die Anwenderin möchte Levosert One entfernen haben. Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder eine entzündliche Beckenerkrankung

auftritt oder bei schwerwiegendem Verlauf einer akuten Infektion, muss Levosert One entfernt werden.

Komplikationen, die zu einem Versagen führen

Expulsion: In klinischen Studien mit Levosert One für die Indikation Kontrazeption war die Inzidenz von Ausstoßungen gering (< 4 % der Insertionen) und lag im gleichen Bereich anderer Intrauterinsysteme. Zu den Symptomen einer partiellen oder kompletten Expulsion von Levosert One gehören Blutungen oder Schmerzen. Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem kann jedoch auch ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin merkt, und damit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. Da es bei der Anwendung von Levosert One zu einer Oligo-/Amenorrhö kommt, kann eine plötzliche verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Das Risiko einer Expulsion ist erhöht bei:

- Frauen mit starken Menstruationsblutungen in der Vorgeschichte (einschließlich Frauen, die Levosert One zur Behandlung starker Menstruationsblutungen einsetzen)
- Frauen mit einem BMI über dem Normbereich zum Zeitpunkt der Insertion. Das Risiko steigt kontinuierlich mit zunehmendem BMI.

Die Frauen sollten hinsichtlich möglicher Anzeichen einer Expulsion sowie zur Überprüfung der Rückholfäden von Levosert One beraten werden. Es wird empfohlen, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Rückholfäden von Levosert One nicht mehr gefühlt werden können. In diesem Fall ist eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung (beispielsweise ein Kondom) anzuwenden, bis die Lokalisation von Levosert One bestätigt werden konnte.

Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirkung von Levosert One vermindert sein.

Ein teilweise ausgestoßenes Levosert One sollte entfernt werden. Zum Zeitpunkt der Entfernung kann sofort ein neues System eingelegt werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Nicht auffindbare Rückholfäden: Sind bei einer Nachkontrolle die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, ist zuerst eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Rückholfäden können sich in den Uterus oder in den Zervikalkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Sind sie nicht auffindbar, können sie möglicherweise abgerissen sein oder das Pessar wurde möglicherweise ausgestoßen

Tabelle 1: Inzidenz von Perforationen pro 1 000 Insertionen für die gesamte Studienkohorte, unterteilt bezüglich Stillen und zeitlichem Abstand der Insertion zur Geburt (Frauen, die bereits entbunden haben)

	Stillen zum Zeitpunkt der Insertion	Kein Stillen zum Zeitpunkt der Insertion
Insertion ≤ 36 Wochen nach der Entbindung	5,6 (95 % KI 3,9–7,9; n = 6 047 Insertionen)	1,7 (95 % KI 0,8–3,1; n = 5 927 Insertionen)
Insertion > 36 Wochen nach der Entbindung	1,6 (95 % KI 0,0–9,1; n = 608 Insertionen)	0,7 (95 % KI 0,5–1,1; n = 41 910 Insertionen)

oder, in seltenen Fällen, es hat die Uteruswand durchdrungen und befindet sich extrauterin. Eine Ultraschalluntersuchung sollte zur Lokalisierung des Pessars durchgeführt werden, und bis dahin sollte zu alternativen Methoden der Kontrazeption geraten werden. Im Falle, dass eine Ultraschalluntersuchung das Pessar nicht lokalisieren kann und keine Anzeichen für eine Expulsion festgestellt wurden, sollte eine röntgenologische Abdomenleeraufnahme gemacht werden, um ein extrauterines Pessar auszuschließen.

Blutungsunregelmäßigkeiten

Irreguläre Blutungen: Levosert One führt nach 3 bis 6 Monaten Behandlung zu einem signifikanten Rückgang des menstruellen Blutverlustes. Erhöhter Menstruationsfluss oder unerwartete Blutungen können ein Hinweis auf eine Expulsion sein. Im Falle einer anhaltenden Menorrhagie sollte die Patientin nochmals untersucht werden. Mittels einer Ultraschalluntersuchung sollte eine Beurteilung des Cavum uteri erfolgen. Eine Endometriumbiopsie sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

Risiko bei prämenopausalen Frauen

Da während der ersten Behandlungsmonate bei prämenopausalen Frauen unregelmäßige Blutungen/Schmierblutungen auftreten können, wird empfohlen, pathologische Veränderungen des Endometriums vor der Insertion von Levosert One auszuschließen.

Wann sind Frauen im gebärfähigen Alter auf eine Schwangerschaft hin zu untersuchen: Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte in Betracht gezogen werden, falls innerhalb von sechs Wochen nach Beginn der letzten Menstruation keine Blutung einsetzt, und eine Expulsion sollte ausgeschlossen werden. Wiederholte Schwangerschaftstests sind bei amenorrhöischen Frauen nicht erforderlich, es sei denn, die Tests sind aufgrund anderer Symptome indiziert. Oligo- und/oder Amenorrhö stellt sich bei etwa 20% der Anwenderinnen im gebärfähigen Alter nach und nach ein. Für weitere Einzelheiten zu Amenorrhö-Raten, siehe Abschnitt 5.1.

Behandlungsempfehlung bei Hypermenorrhö: Levosert One führt gewöhnlich innerhalb von 3 bis 6 Monaten Behandlung zu einem signifikanten Rückgang des menstruellen Blutverlustes. Falls in diesem Zeitraum kein signifikanter Rückgang des Blutverlustes erreicht wird, sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Andere Risiken während der Anwendung

Ektopische Schwangerschaft: Das absolute Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-IUS ist gering. Wenn eine Frau jedoch unter Anwendung von Levosert One *in situ* schwanger wird, ist die relative Wahrscheinlichkeit für eine ektopische Schwangerschaft erhöht. Bei Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen – insbesondere in Verbindung mit ausgebliebenen Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhöischen Frau wieder eine Blutung auftritt.

In einer durchgeführten klinischen Studie lag die Gesamtinzidenz an ektopischen Schwan-

gerschaften unter Levosert One bei ca. 0,12 pro 100 Frauenjahre. Frauen, die die Anwendung von Levosert One in Erwägung ziehen, sollten über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufgeklärt werden. Bei Frauen, die während der Anwendung von Levosert One 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. Das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei Frauen, die bereits eine ektopische Schwangerschaft hatten und Levosert One verwenden, ist unbekannt. 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. Ektopische Schwangerschaften können einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen und den Verlust der Fertilität zur Folge haben.

Ovarialzysten: Bei Frauen im gebärfähigen Alter kommt es normalerweise zu ovulatorischen Zyklen mit Follikelruptur. Manchmal ist die Atrésie der Follikel verzögert und die Follikulogenese dauert an. Solche vergrößerten Follikel sind klinisch nicht von Ovarialzysten zu unterscheiden. Die meisten dieser Follikel verursachen keine Beschwerden, sie können jedoch in einigen Fällen von Schmerzen im kleinen Becken oder Dyspareunie begleitet sein.

In einer klinischen Studie mit Levosert One mit 280 Frauen mit starker Menstruationsblutung, von denen 141 Levosert One erhielten, wurden innerhalb von 12 Monaten nach der Insertion Ovarialzysten (symptomatisch und asymptomatisch) bei 9,9% der Frauen berichtet. In einer klinischen Studie mit Levosert One, an der 1 751 Frauen teilnahmen, traten symptomatische Ovarialzysten bei ca. 4,5% der Frauen, die Levosert One über einen Zeitraum von 6 Jahren anwendeten, auf, und 0,3% der Frauen brachen die Anwendung von Levosert One aufgrund einer Ovarialzyste ab.

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

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.

Brustkrebs

Risiko bei prämenopausalen Frauen

Für Frauen, die derzeit kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden (hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate), hat eine Metaanalyse 54 epidemiologischer Studien ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) ergeben. Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK geht das erhöhte Risiko allmählich wieder auf das Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei momentanen oder ehemaligen KOK-Anwenderinnen klein im Vergleich zum Gesamtisiko für Brustkrebs.

Das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von ausschließlich gestagenhaltigen Kontrazeptiva (POPs, Implantate und Injektabilia), zu denen auch Levosert One zählt, liegt möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie bei Anwenderinnen von KOK. Für reine Gestagen-Kontrazeptiva beruht die Evidenz jedoch auf wesentlich geringeren Anwenderinnenzahlen und ist daher weniger aussagekräftig als die für KOK.

Allgemeine Information

Glucosetoleranz: Niedrig dosiertes Levonorgestrel kann die Glucosetoleranz beeinflussen, deshalb sollte bei Diabetikerinnen, die Levosert One anwenden, der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

Postkoitale Kontrazeption: Levosert One ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Der T-Körper von Levosert One enthält Bariumsulfat, wodurch er bei einer Röntgenuntersuchung sichtbar ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antifunktika (z. B. Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Andererseits können Wirkstoffe, die bekanntermaßen arzneimittelmetabolisierende Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), die Serumkonzentration von Levonorgestrel erhöhen. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Levosert One ist nicht bekannt, aufgrund des lokalen Wirkmechanismus wird aber nicht angenommen, dass dieser von großer Bedeutung ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levosert One ist während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht anzuwenden. Kommt es während der Anwendung von Levosert One *in situ* versehentlich zu einer Schwangerschaft (siehe Ab-

schnitt 5.), so ist eine ektopische Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4) und das System sollte so schnell wie möglich entfernt werden, da ein hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Abort, vorzeitige Wehen, Infektion und Sepsis) besteht. Das Entfernen von Levosert One oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen.

Sollten diese Untersuchungen nicht möglich sein oder seitens der Anwenderin der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft bestehen, sollte sie über die Risiken informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft sollte engmaschig überwacht werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, alle Symptome einer möglichen Schwangerschaftskomplikation, wie mit Fieber einhergehende Bauchkrämpfe, zu berichten.

Lokale Exposition mit Levonorgestrel

Des Weiteren kann aufgrund der intrauterinen Levonorgestrelreexposition ein erhöhtes Risiko für das Auftreten virilisierender Effekte bei einem weiblichen Fetus nicht ausgeschlossen werden. Es wurden einzelne Fälle von Maskulinisierung der externen Genitalien von weiblichen Feten nach einer lokalen Levonorgestrelreexposition durch ein eingesetztes levonorgestrelfreisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

Stillzeit

Levonorgestrel tritt nach Anwendung von Levonorgestrel-IUS nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Da keine Risiken für den Säugling zu erwarten sind, kann das Stillen während der Anwendung von Levosert One fortgesetzt werden. In seltenen Fällen ist über Gebärmutterblutungen bei Frauen berichtet worden, die Levonorgestrel-IUS während der Stillzeit angewendet haben.

Fertilität

Die Anwendung eines Levonorgestrel-IUS hat nach Entfernung des IUS keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten häufiger während der ersten Monate nach dem Einlegen auf und klingen bei längerer Anwendung ab.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (bei über 10% der Anwenderinnen) gehören Uterus-/Vaginalblutungen, einschließlich

Schmierblutungen, Oligomenorrhö, Amenorrhö (siehe Abschnitt 5.1) und gutartige Ovarialzysten.

Die ermittelte Häufigkeit des Auftretens von gutartigen Ovarialzysten hängt vom angewandten diagnostischen Verfahren ab, und in klinischen Studien wurden bei 12% der Patientinnen, die Levonorgestrel-IUS angewendet haben, vergrößerte Follikel diagnostiziert. Die meisten der Follikel verursachen keine Beschwerden und bilden sich innerhalb von 3 Monaten zurück.

In der nachfolgenden Tabelle 2 werden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien.

Siehe Tabelle 2

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nach einer IUS-Insertion wurden Fälle von Sepsis (einschließlich einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Wenn eine Frau unter Anwendung von Levosert One *in situ* schwanger wird, ist das relative Risiko einer ektopischen Schwangerschaft erhöht (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Vaginalinfektion Vulvovaginale Pilzinfektion			
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Stimmung Nervosität Verminderte Libido		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Migräne Präsynkope	Synkope	
Gefäßerkrankungen		Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen/ abdominale Beschwerden Übelkeit Bauch aufgetrieben Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne		Alopezie Hirsutismus Pruritus Ekzem Chloasma/ Hyperpigmentierung der Haut	Hautausschlag Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Schwangerschaft ektopisch	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterus-/Vaginalblutungen einschließlich Schmierblutungen, Oligomenorrhö, Amenorrhö Gutartige Ovarialzysten	Beckenschmerzen Dysmenorrhö Genitalausfluss Vulvovaginitis Brustspannen Brustschmerzen Dyspareunia Uterusspasmen	Uterusperforation* Entzündliche Beckenerkrankung Endometritis Zervizitis Normaler Papanicolaou-Abstrich, Klasse II	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen während des Eingriffs Eingriffsbedingte Blutung	Expulsion des Intrauterin-pessars	Ödem	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

* Diese Häufigkeit basiert auf einer groß angelegten prospektiven, vergleichenden, nicht-interventionellen Kohortenstudie bei IUS-/IUD-Anwenderinnen, die zeigte, dass Stillen zum Zeitpunkt der Insertion sowie eine Insertion innerhalb von bis zu 36 Wochen nach der Entbindung unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation sind (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien mit levonorgestrelhaltigen IUS, die stillende Frauen ausschlossen, war die Häufigkeit von Perforationen „selten“.

Anwendung“ und „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-IUS wurde über Fälle von Brustkrebs berichtet (Häufigkeit nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Verbindung mit der Insertion oder der Entfernung von Levosert One beobachtet worden: Schmerzen, Blutungen, vasovagale Reaktionen mit Schwindel oder Synkope während der Insertion (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patientinnen mit Epilepsie kann auch ein Krampfanfall ausgelöst werden.

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 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: Intrauterine Kontrazeptiva, Plastik-IUP mit Gestagen, ATC-Code: G02BA03

Levonorgestrel ist ein Gestagen, das in der Gynäkologie in verschiedener Weise eingesetzt wird: als die Gestagen-Komponente in oralen Kontrazeptiva sowie bei der Hormonersatztherapie oder als Einzelsubstanz zur Kontrazeption in der Minipille und subdermalen Implantaten. Levonorgestrel kann ebenfalls direkt in Form eines IUS in

das Cavum uteri eingesetzt werden. Dies ermöglicht eine sehr niedrige Tagesdosierung, da das Hormon direkt im Zielorgan freigesetzt wird. Der kontrazeptive Wirkmechanismus des Levonorgestrel-IUS beruht hauptsächlich auf hormonellen Wirkungen, die die folgenden Veränderungen erzeugen:

- Verhinderung der Endometriumproliferation
- Viskositätserhöhung des Zervixschleims, wodurch die Passage der Spermien verhindert wird
- Bei einigen Frauen Unterdrückung der Ovulation

Vom Vorhandensein des Systems im Uterus wäre ebenfalls zu erwarten, dass davon ein geringer Beitrag zur kontrazeptiven Wirkung ausgeht.

Bei idiopathischer Menorrhagie ist die Verhinderung der Endometriumproliferation der wahrscheinlichste Wirkmechanismus von Levonorgestrel-IUS, der zur Verringerung des Blutverlustes führt.

Klinische Wirksamkeit

Kontrazeptive Studie

Levosert One bietet, wenn es unter Befolgung der Insertionsanleitung eingelegt wird, kontrazeptiven Schutz, der nicht von der Parität, der Hautfarbe oder dem Body-Mass-Index abhängig zu sein scheint. Die kontrazeptive Wirksamkeit von Levosert One wurde in einer großen klinischen Studie untersucht. Die kumulative Schwangerschaftsrate, die bei Frauen zwischen 16 und einschließlich 35 Jahren als Pearl-Index (PI) berechnet wurde, betrug bei Studienbeginn 0,15 (95 % KI: 0,02; 0,55) am Ende des ersten Jahres und 0,18 (95 % KI: 0,09; 0,33) am Ende des achten Jahres. Der kumulative und der jährliche Pearl-Index sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 9

Unterstützende Analysen für das siebte und das achte Jahr des nicht kumulativen Jahres-PI unter Ausschluss von 28-Tage-Zyklen, bei denen eine Frau angab, an einem oder mehreren Tagen der Anwendung eine andere Verhütungsmethode als im Denominator

definiert verwendet zu haben, und unter Verwendung einer Untergruppe der Wirksamkeitsgruppe, die auf Frauen beschränkt war, die zu Beginn des Jahres 35 Jahre oder jünger waren, ergaben insgesamt 3 873 × 28-Tage-Zyklen mit einem PI von 0,67 (0,08; 2,42) bzw. insgesamt 2 677 × 28-Tage-Zyklen mit einem PI von 0,00 (0,00; 1,79).

Am Ende des ersten Jahres der Anwendung wurden 19% der Anwenderinnen von Levosert One amenorrhöisch, am Ende des zweiten Jahres der Anwendung 27%, am Ende des dritten Jahres der Anwendung 36%, am Ende des vierten Jahres der Anwendung 37%, am Ende des fünften Jahres der Anwendung 40%, am Ende des sechsten Jahres der Anwendung 40%, am Ende des siebten Jahres der Anwendung 39% und am Ende des achten Jahres der Anwendung 39%.

Hypermenorrhö

In einer klinischen Studie, in der Frauen mit Hypermenorrhö (≥ 80 ml pro Menstruationszyklus) untersucht wurden, erreichte Levosert One eine signifikante Verringerung des menstruellen Blutverlustes innerhalb von 3 bis 6 Monaten der Anwendung. Das menstruelle Blutvolumen war am Ende der 3-monatigen Anwendung bei Frauen mit Hypermenorrhö um 88% verringert, und eine Verringerung von 82% wurde während der Dauer der Studie (12 Monate) aufrechterhalten, wobei eine Hypermenorrhö, die durch submuköse Myome verursacht wird, weniger gut auf die Behandlung ansprechen kann. Der Effekt blieb auch während der Verlängerungsphase der Studie (bis zu 36 Monate) erhalten. Die Verminderung des Blutverlustes bei Frauen mit Hypermenorrhö begünstigt einen Anstieg des Hämoglobins.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die initiale *in-vivo*-Freisetzungsrate von 20,4 Mikrogramm/Tag Levonorgestrel aus Levosert One reduziert sich während des ersten Jahres auf 17,7 Mikrogramm/Tag, während des zweiten Jahres auf 15,3 Mikrogramm/Tag, während des dritten Jahres auf 13,3 Mikrogramm/Tag, während des vierten

Tabelle 3: Kumulativer und jährlicher Pearl-Index in der primären Wirksamkeitsgruppe (16 bis 35 Jahre alt bei Studienbeginn)

Jahr	Schwangerschaften	Anzahl Frauen*	Kumulativ			Jährlich		
			Zyklen	PI	(95 % KI)	Zyklen	PI	(95 % KI)
1. Jahr	2	1 276	17 175	0,15	(0,02; 0,55)	17 175	0,15	(0,02; 0,55)
2. Jahr	4	1 035	31 380	0,25	(0,09; 0,54)	14 205	0,37	(0,10; 0,94)
3. Jahr	1	860	43 140	0,21	(0,08; 0,43)	11 760	0,11	(0,00; 0,62)
4. Jahr	1	720	53 031	0,20	(0,08; 0,39)	9 891	0,13	(0,00; 0,73)
5. Jahr	1	597	61 368	0,19	(0,09; 0,36)	8 337	0,16	(0,00; 0,87)
6. Jahr	0	500	68 284	0,17	(0,08; 0,33)	6 916	0,00	(0,00; 0,69)
7. Jahr **	2	406	73 930	0,19	(0,10; 0,35)	5 646	0,46	(0,06; 1,66)
8. Jahr **	0	302	78 229	0,18	(0,09; 0,33)	4 299	0,00	(0,00; 1,12)

KI = Konfidenzintervall, PI = Pearl-Index

* im entsprechenden Jahr abgeschlossen

** 406 bzw. 302 Frauen, die das 7. Jahr bzw. das 8. Jahr beendet haben; 380 bzw. 257 Frauen waren zu Beginn des jeweiligen Anwendungsjahres \leq 39 Jahre

Jahres auf 11,5 Mikrogramm/Tag, während des fünften Jahres auf 10,0 Mikrogramm/Tag, während des sechsten Jahres auf 8,7 Mikrogramm/Tag, während des siebten Jahres auf 7,5 Mikrogramm/Tag und während des achten Jahres auf 6,5 Mikrogramm/Tag. Die Freisetzung von Levonorgestrel erfolgt direkt in das Cavum uteri, mit geringen Plasmakonzentrationen (252 ± 123 pg/ml 7 Tage nach Insertion und 88 ± 37 pg/ml nach 8 Jahren), die nur geringfügige systemische Wirkungen zur Folge haben.

Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs Levonorgestrel ist extensiv untersucht und in der Literatur berichtet worden. Eine Halbwertszeit von 20 Stunden wird als bester Näherungswert betrachtet, wenngleich einige Studien Werte von nur 9 Stunden und andere wiederum von 80 Stunden berichtet haben. Eine andere wichtige Erkenntnis, obschon eine, die in Übereinstimmung mit den Erfahrungen mit anderen synthetischen Steroiden steht, waren deutliche interindividuelle Unterschiede der metabolischen Clearance-Raten, selbst dann, wenn eine intravenöse Verabreichung erfolgte. Levonorgestrel wird extensiv an Proteine gebunden (hauptsächlich an das sexualhormonbindende Globulin [SHBG]) und in großem Umfang zu einer Vielzahl inaktiver Metaboliten verstoffwechselt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen, abgesehen von den Informationen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Diese Daten basieren auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential sowie Reproduktionstoxizität und Entwicklung.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Levonorgestrel ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Reservoir

Poly[dimethylsiloxan-co-silantetrol (ca. 140 : 1 n/n)]

Membran

α -Hydro- ω -hydroxypolydimethylsiloxan-Siliciumdioxid

T-Körper

Polyethylen niedriger Dichte (T-Körper) mit Bariumsulfat

Rückholfaden

Polypropylen
Ciaftalan-Kupfer

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die versiegelte Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Levosert One-IUS mit Insertionssystem ist einzeln in eine thermogeformte Plastik-(PETG)-Blisterpackung mit abziehbarer Folie (TYVEK-Polyethylen) verpackt. Die sterilen Blisterpackungen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen:

Ein intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem mit Insertionssystem.
Bündelpackung mit fünf Packungen mit je einem intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystem mit Insertionssystem.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da sich das Insertionsverfahren von dem für andere Intrauterinpressare verwendeten unterscheidet, kommt einer Schulung zur fachgerechten Insertionstechnik besondere Bedeutung zu. Spezielle Anweisungen zur Insertion sind in der Packung enthalten. Levosert One ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Jedes System ist unter Einhaltung aseptischer Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Nachdem Levosert One eingelegt wurde, muss der Insertor entsorgt werden. Der Wirkstoff Levonorgestrel ist in der Umwelt persistent.

Falls die Versiegelung der sterilen Verpackung zerstört ist, ist das darin befindliche System gemäß den lokalen Anforderungen an die Handhabung biogefährlichen Abfalls zu beseitigen. Entsprechend sind ein entferntes Levosert One und ein benutzter Insertor auf dieselbe Weise zu beseitigen. Der Umkarton und die innere Blisterpackung können als Haushaltsabfall entsorgt werden.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6 – 14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204982.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial
zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen
des QR-Codes auf der Fachinformation mit
einem Smartphone verfügbar.



Die gleichen Informationen finden Sie auch
unter der folgenden Internetadresse:
https://c-fg.de/QR/Levosert_Levosert_one.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

