

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levosert One 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist Levonorgestrel.

Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem (IUS) enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate von Levonorgestrel 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-freisetzenden IUS (Abbildung 1b) und einer Einführvorrichtung. Die Einführvorrichtung ist bereits zum Teil mit dem Levonorgestrel-freisetzenden IUS geladen. Das IUS besteht aus einem T-förmigen Polyethylen-Körper mit einem Wirkstoffreservoir um den vertikalen Schaft, das von einer undurchsichtigen Hülse umgeben ist. Der T-förmige Körper hat an einem Ende des vertikalen Schafts eine Öse, am anderen 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 der Einführhülse beträgt 4,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

Behandlung von Hypermenorrhö. Levosert One kann insbesondere für Frauen mit Hypermenorrhö angezeigt sein, die eine (reversible) Verhütungsmethode anwenden möchten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosert One ist bei Anwendung zur Kontrazeption acht Jahre wirksam und hat bei Anwendung zur Behandlung von Hypermenorrhö eine Wirksamkeit von drei Jahren gezeigt. Es ist daher nach einer Einliedgedauer von acht Jahren zu entfernen oder zu ersetzen, bzw. früher, falls wieder schwere oder störende Menstruationsblutungen auftreten.

Möchte die Patientin diese Methode weiter anwenden, kann ein neues IUS sofort danach eingesetzt werden; in diesem Fall ist kein zusätzlicher Empfängnisschutz erforderlich.

Erstmalige Anwendung

Levosert One wird bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation ins Cavum uteri eingesetzt. Das Auswechseln gegen ein neues Intrauterinsystem kann zu jedem Zeitpunkt während des Monatszyklus erfolgen.

Postpartale Einlage: Um das Risiko einer Uterusperforation zu vermeiden, ist eine postpartale Einlage bis zur vollständigen Rückbildung der Gebärmutter zu verschieben. Nicht früher als 6 Wochen nach einer Geburt einlegen. Wenn die Patientin erhebliche postpartale Blutungen und/oder Schmerzen hat, sind vor der Einlage eine Infektion oder sonstige Ursachen auszuschließen. Levosert One kann umgehend nach einem Abort im ersten Drittel der Schwangerschaft eingelegt werden.

Kinder und Jugendliche

Levosert One wurde bei Patientinnen unter 16 Jahren nicht untersucht. Levosert One wird vor der Menarche nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Hinweise für den Gebrauch und die Handhabung

Levosert One wird in einer sterilen Verpackung geliefert, die erst kurz vor dem Einlegen zu öffnen ist. Beim Umgang mit dem ausgepackten Produkt ist auf die Einhaltung aseptischer Bedingungen zu achten. Wenn das Siegel der sterilen Verpackung aufgebrochen ist, muss das Produkt verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Beseitigung).

Wie ist Levosert One einzulegen?

Es wird dringend empfohlen, dass Levosert One nur von Fachärzten eingelegt wird, die über Erfahrung im Einlegen eines Levonorgestrel-freisetzenden IUS verfügen und/oder ausreichend für das Einlegen eines Levonorgestrel-freisetzenden IUS geschult wurden.

Gestaltet sich das Einlegen schwierig und/oder kommt es zu außergewöhnlichen Schmerzen oder Blutungen während oder nach dem Einlegen, siehe Abschnitt 4.4.

Levosert One wird steril, nach Sterilisation mit Ethylenoxid geliefert. Nicht erneut sterilisieren. Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht anwenden, wenn die innere Umhüllung beschädigt oder geöffnet ist. Vor dem letzten Tag des auf dem Etikett angegebenen Monats einlegen.

Levosert One (Abbildung 1a) wird in einer Blisterpackung, die mit einer abziehbaren Deckelfolie versiegelt ist, geliefert und mit Hilfe der Einführvorrichtung (Abbildung 1b) in die Uterushöhle unter genauer Befolgung der Einführanleitung eingelegt.

Die folgende Einführanleitung ist der IUS-Packung beigelegt.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen bitte sorgfältig durch, da es einige Unterschiede zwischen dieser und anderen von Ihnen früher verwendeten IUS-Einführvorrichtungen geben könnte.

Beschreibung

Abbildung 1a: Levosert One Intrauterinsystem (IUS)

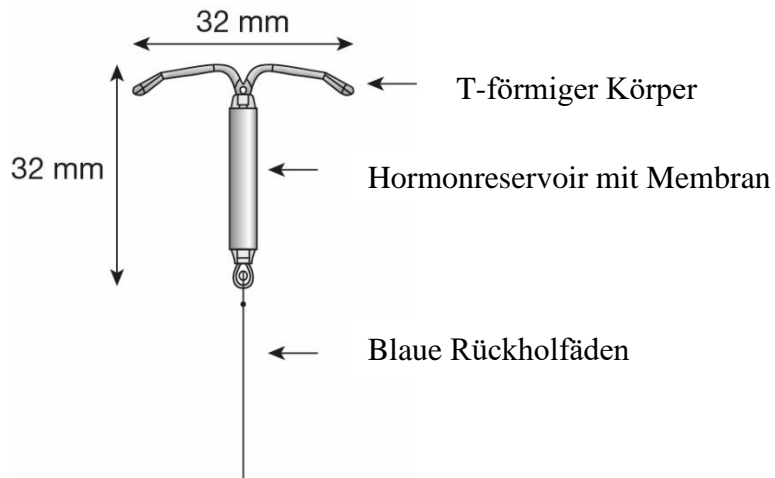


Abbildung 1b: Levosert One IUS mit Einführvorrichtung

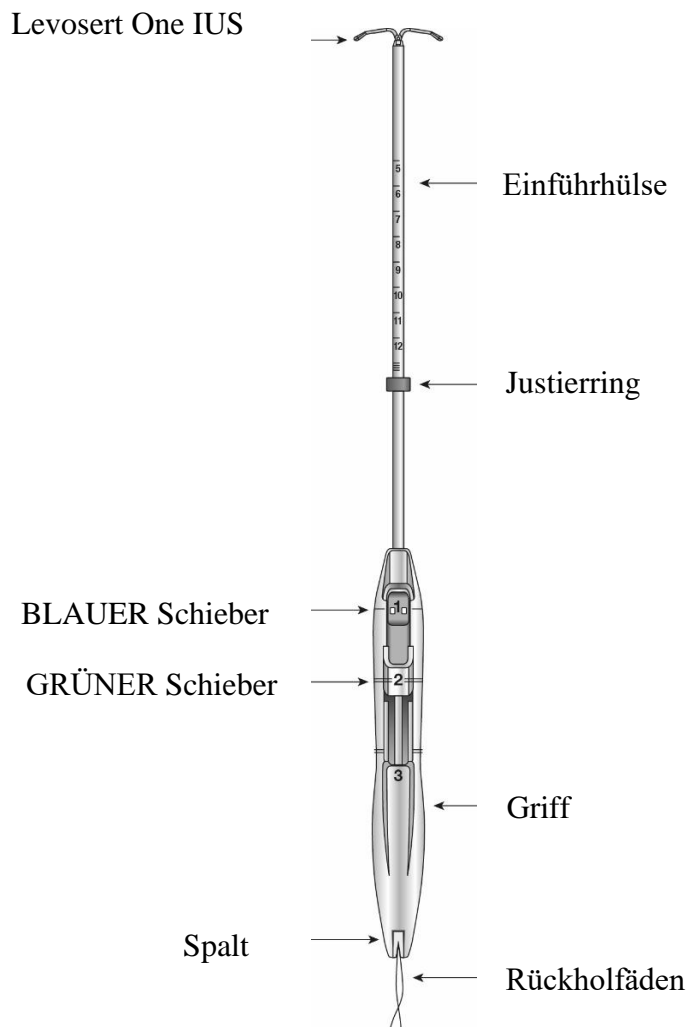
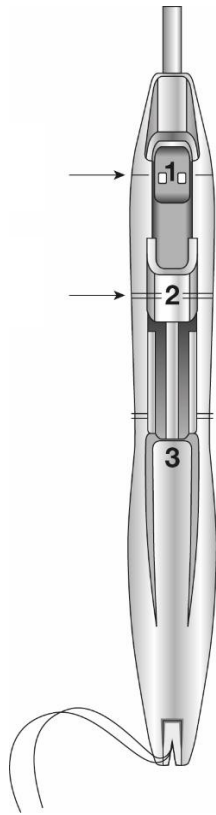


Abbildung 2: Insertionsschieber



- Levosert One wird so geliefert, dass es bereits teilweise in die Einführvorrichtung geladen ist. Die Fäden sind durch die Einführhülse gefädelt und treten durch eine Öffnung am Griff an einem Spalt aus.
- Der Griff der Einführvorrichtung 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.

Hinweise für den Gebrauch

1. Levosert One wird bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation eingesetzt. Das Auswechseln gegen ein neues Intrauterinsystem kann zu jedem Zeitpunkt während des Monatszyklus erfolgen.
2. Es wird dringend empfohlen, dass Levosert One nur von Fachärzten eingelegt wird, die entsprechend geschult wurden und diese Gebrauchshinweise vor dem Einlegen von Levosert One genau gelesen haben.
3. Levosert One wird in einer sterilen Verpackung geliefert. Diese ist erst unmittelbar vor dem Einlegen zu öffnen. Beim Umgang mit dem ausgepackten Produkt ist auf die Einhaltung aseptischer Bedingungen zu achten. Nicht verwenden, wenn die innere Umhüllung beschädigt oder geöffnet ist.
4. Durch gynäkologische Palpation ist zunächst die Lage (Anteversio, Retroversio) und Größe des Uterus zu bestimmen. Eine Schwangerschaft und Kontraindikationen sind auszuschließen.
5. Spekulum einführen. Vagina und Zervix mit einer geeigneten antiseptischen Lösung reinigen.
6. Bei einer Zervixstenose sind Zervixdilatoren zu verwenden. Widerstand beim Einführen darf nicht durch Kraftanwendung überwunden werden. Ist eine Zervixdilatation erforderlich, ist die Anwendung von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung zu ziehen.
7. Zervix mit einer Tenaculumzange ergreifen und durch leichten Zug den Zervixkanal und das Cavum uteri gerade ausrichten.
8. Länge des Uterus durch Hysterometrie bestimmen. Bei einer Uteruslänge < 5,5 cm ist das Verfahren abzubrechen.

Vorbereitungen zum Einlegen

Schritt 1: Öffnen der sterilen Levosert One-Packung

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

Schritt 2: Entnahme der Einführvorrichtung aus der Packung (Abbildung 3)

Abbildung 3

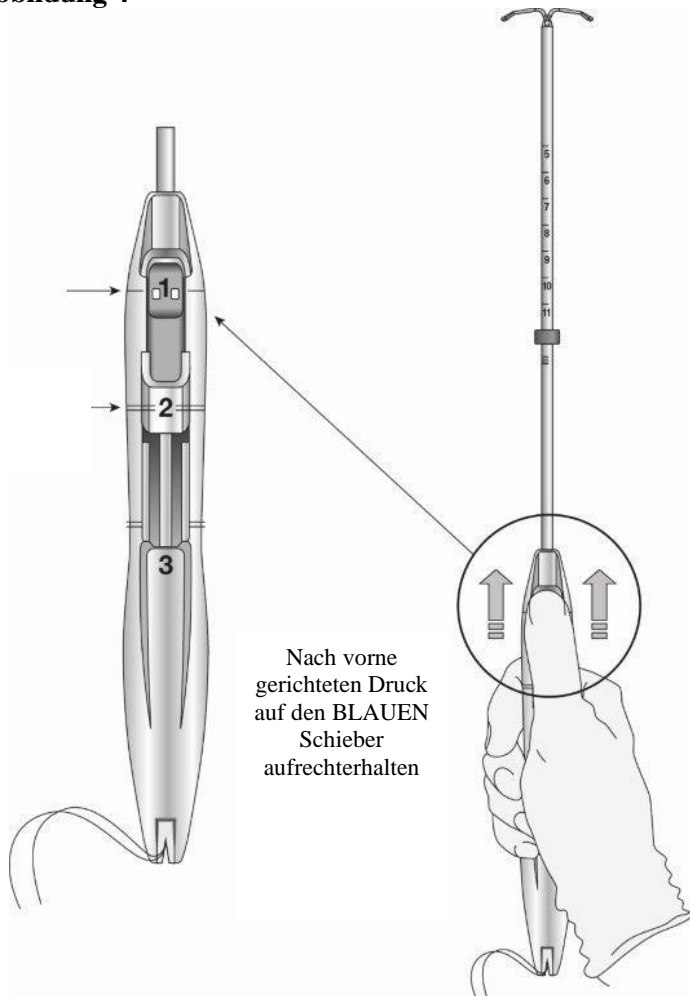


- Um die Einführvorrichtung aus der Packung zu nehmen, nehmen Sie den Griff unterhalb der Schieber und drehen Sie ihn vorsichtig (Abbildung 3).

ACHTUNG: Versuchen Sie nicht, die Einführvorrichtung durch Ziehen am Röhrchen herauszunehmen.

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

Abbildung 4

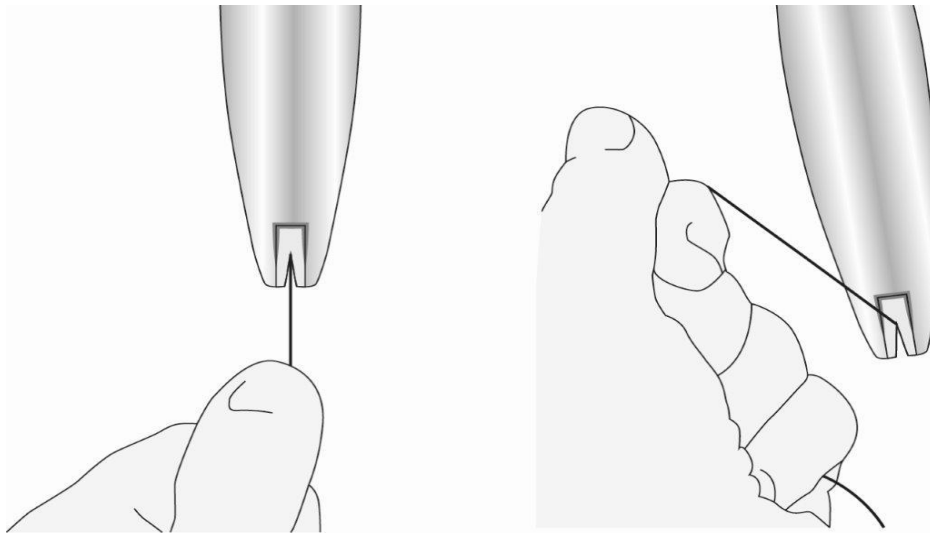


- Der BLAUE Schieber (mit 1 markiert) hat einen einzelnen Strich, der auf den einzelnen Strich auf dem Griff eingestellt wird.
- Der GRÜNE Schieber (mit 2 markiert) hat einen doppelten Strich, der auf den doppelten Strich auf dem Griff eingestellt wird.
- Halten Sie den Griff fest und lassen Sie dabei 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 die Einführvorrichtung

- Stellen Sie sicher, dass die Arme des IUS horizontal sind (ausgerichtet an der horizontalen Ebene des Griffs und des Justierings); passen Sie die Drehung des IUS wie gewünscht an, indem Sie dazu die flache sterile Oberfläche der Blisterpackung verwenden.
- Während Sie den **nach vorne gerichteten Druck** auf den blauen Schieber aufrechterhalten, ziehen Sie vorsichtig und **gerade** an den Rückholfäden, um Levosert One in die Einführhülse 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 fixieren**, um zu verhindern, dass das IUS oben aus der Einführhülse wieder austritt. Wenn die Fäden fixiert sind, **lassen Sie sie los**.

Abbildung 5: Fixieren der Rückholfäden im Spalt



- Nachdem das IUS geladen ist, üben Sie weiterhin **nach vorne gerichteten Druck** auf den BLAUEN Schieber aus, damit die Knöpfchen am Ende des IUS eine Halbkugel bilden.
- Wenn das IUS richtig geladen wurde, befindet es sich vollständig in der Einführhülse, und die Knöpfchen am Ende der Arme bilden eine Halbkugel am Ende der Einführhülse (Abbildung 6, Vergrößerung 1).

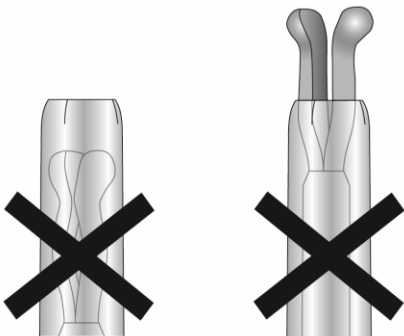
Abbildung 6: Position des IUS in der Einführhülle

Vergrößerung 1



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

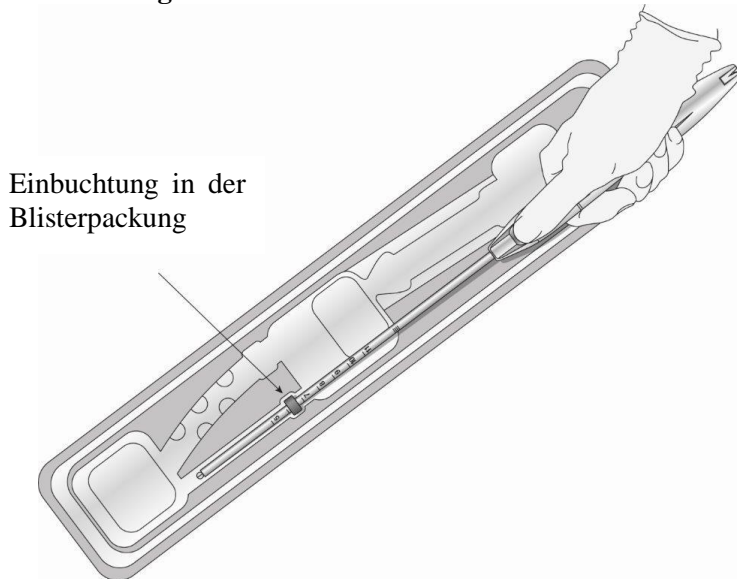
Vergrößerung 2



- 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 übereinstimmt um das IUS freizusetzen.
 - 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 Justierrings (Abbildung 7)

Abbildung 7

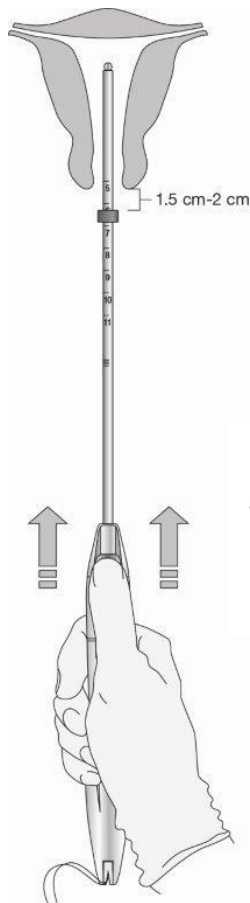


- Stellen Sie den Justierring auf die mittels Ultraschall gemessene Länge des Uterus ein. Legen Sie zum Einstellen die flache Seite des Justierrings in die Einbuchtung der Blisterpackung (Abbildung 7) oder gegen eine sterile Kante in der Blisterpackung. Verschieben Sie die Einführhülse wie benötigt, um den Justierring auf das richtige Maß einzustellen. Stellen Sie sicher, dass die flachen Seiten des Justierrings sich in der gleichen horizontalen Ebene befinden wie der Griff.
- Falls eine Anpassung der Krümmung der Einführhülse erforderlich ist, um die anatomische Ausrichtung des Uterus zu berücksichtigen, können Sie die Einführhülse biegen oder begradigen. Wenn Sie die Hülse biegen, vermeiden Sie zu starke Krümmungen, um Knicke zu verhindern.
- Nachdem der Justierring 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 Justierring oder eine andere sterile Oberfläche anzufassen, sind sterile Handschuhe zu verwenden.

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

Abbildung 8



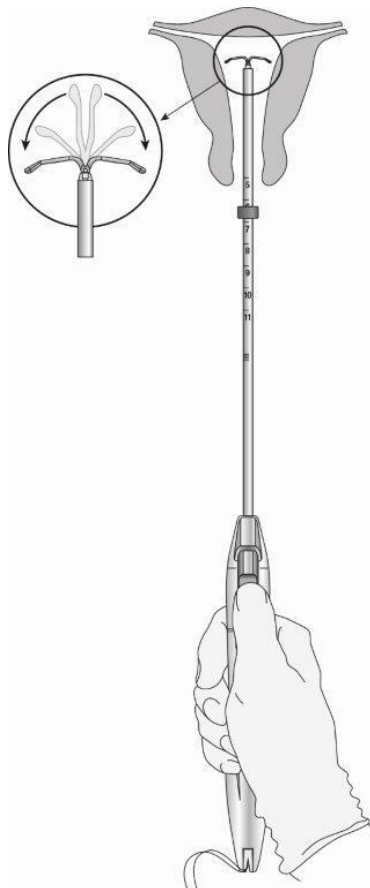
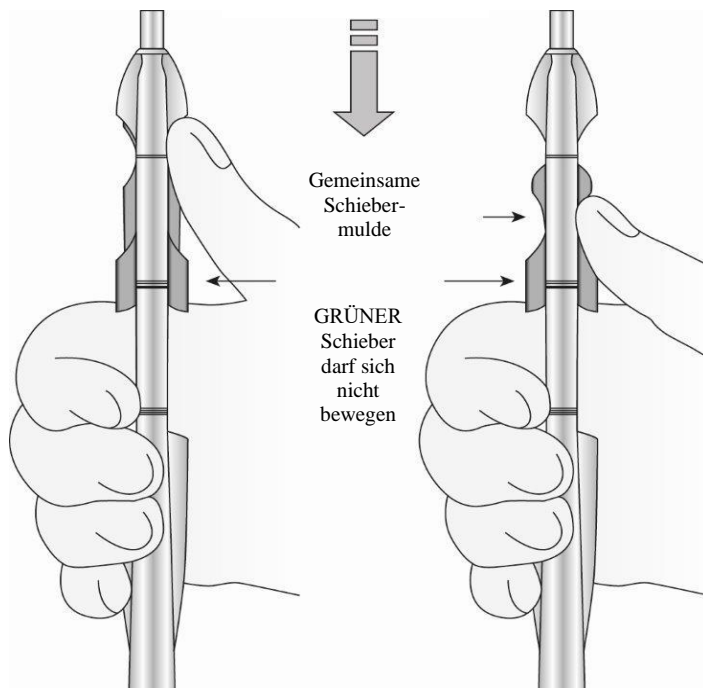
Nach vorne gerichteten Druck auf den BLAUEN Schieber aufrechterhalten

- Üben Sie leichten Zug mit der Kugelzange aus und üben Sie weiterhin **nach vorne gerichteten Druck** auf den BLAUEN Schieber aus während Sie die geladene Einführhülse durch die Zervix schieben. Führen Sie die Einführhülse weiter ein, bis die obere Kante des Justierrings 1,5 – 2 cm von der Portio entfernt ist (Abbildung 8). Halten Sie während des gesamten Vorgangs den nach vorne gerichteten Druck auf den BLAUEN Schieber aufrecht.
- Schieben Sie den Justierring zu diesem Zeitpunkt NICHT bis an die Portio.
- Wenden Sie KEINE Kraft an. Falls erforderlich, dilatieren Sie den Zervikalkanal.

Schritt 7: Freisetzung und Öffnen der Arme des IUS

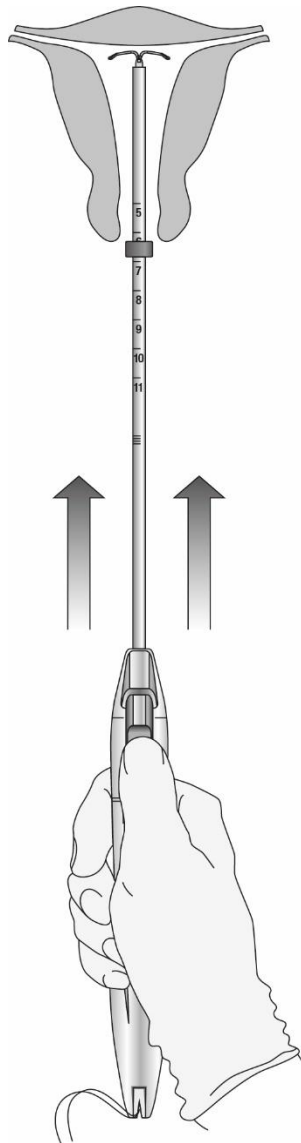
Abbildung 9

BLAUEN Schieber nach unten bewegen



- Ziehen Sie nur den BLAUEN Schieber mit dem Daumen oder Finger zurück, bis Sie einen Widerstand spüren. Der BLAUE 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 GRÜNEN 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

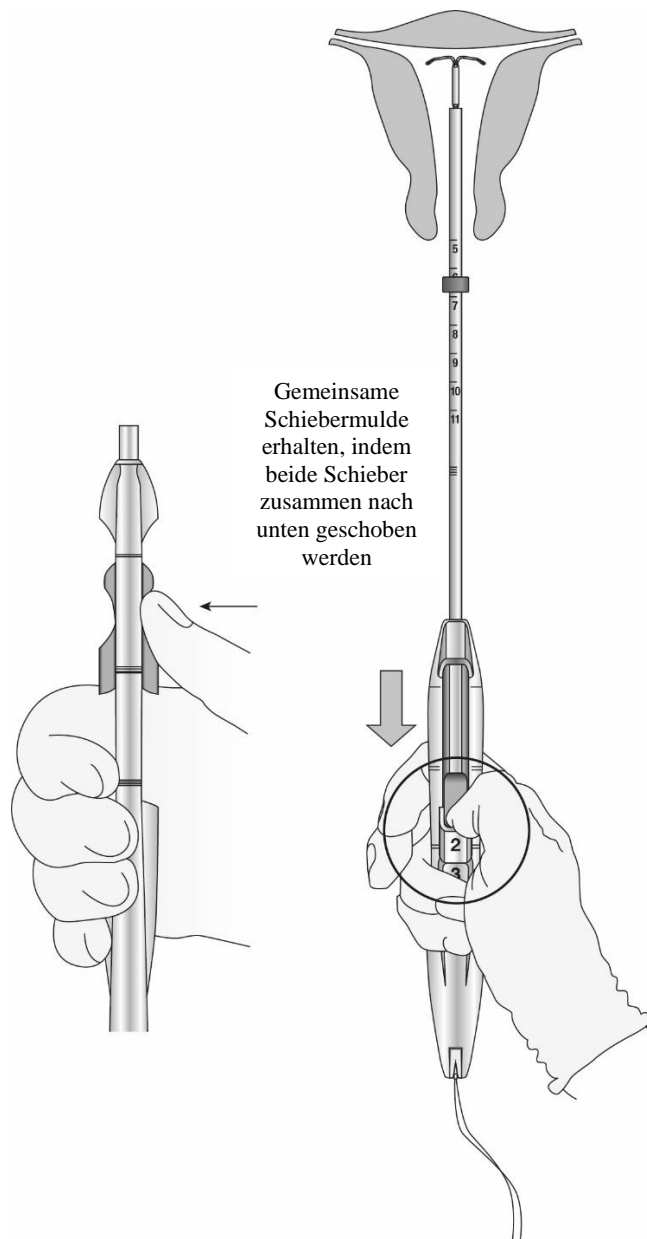


- Schieben Sie die Einföhrvorrichtung vor, bis der Justierring die Portio berührt, ohne die Schieber zu bewegen. Wenn Sie Widerstand im Fundus bemerken, schieben Sie die Einföhrhölse nicht weiter vor. Levosert One ist nun in fundusnaher Position (Abbildung 10).

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

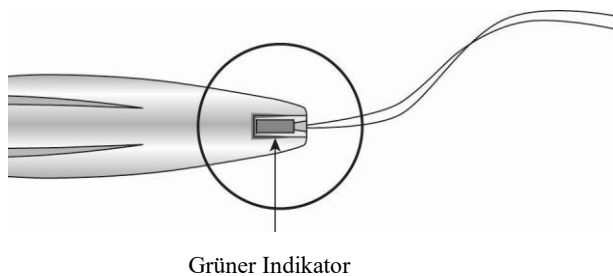
Schritt 8: Freisetzen von Levosert One und Ende der Prozedur

Abbildung 11: Freisetzen von Levosert One aus der Einführhülle



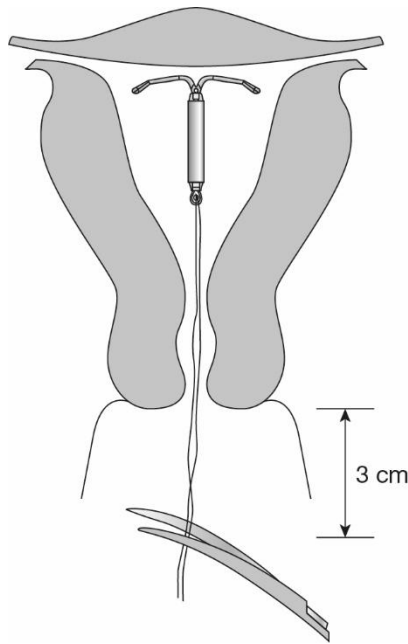
- Während Sie die Einführvorrichtung ruhig halten und die Position innerhalb der Zervix halten, bewegen Sie **beide** Schieber (BLAU und GRÜN) zusammen, indem Sie die gemeinsame Schiebermulde nach unten Richtung der Nummer 3 auf dem Griff ziehen (Abbildung 11), bis ein Klicken zu hören ist und der grüne 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 Insertionsvorrichtung 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 sollen (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 ein Verschieben des IUS zu verhindern.

Die Insertion von Levosert One ist nun abgeschlossen.

Wichtige Informationen, die während oder nach der Insertion zu berücksichtigen sind:

Wenn Sie vermuten, dass sich das IUS nicht in korrekter Position befindet:

- Überprüfen Sie die Lage mittels Ultraschall oder einer anderen radiologischen Untersuchung.
- Wenn vermutet wird, dass die Insertion nicht korrekt erfolgt ist, entfernen Sie Levosert One. Setzen Sie dasselbe Levosert One IUS nach der Entfernung nicht noch einmal ein.

WICHTIG!

Wenn Schwierigkeiten beim Einlegen und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach dem Einlegen auftreten, ist unverzüglich eine körperliche und eine Ultraschall-Untersuchung durchzuführen, 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 notwendig, ist das System zu entfernen und ein neues steriles System einzulegen.

Bitte melden Sie jeden Fall einer Uterusperforation oder Schwierigkeiten bei der Insertion.

Wie ist Levosert One zu entfernen?

Levosert One wird durch vorsichtiges Ziehen an den Rückholfäden mittels einer Zange entfernt. Die Anwendung von übermäßiger Kraft/scharfen Instrumenten während der Entfernung kann zum Bruch des Systems führen. Sind die Fäden nicht sichtbar und befindet sich das IUS in der Uterushöhle, kann es mit einer Hakenzange oder einer Hakensonde entfernt werden. Dazu muss der Zervixkanal gegebenenfalls etwas dilatiert werden.

Liegt kein Schwangerschaftswunsch vor, hat die Entfernung bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Menstruation zu erfolgen, sofern ein Menstruationszyklus zu bestehen scheint. Wird das System in der Mitte eines Zyklus entfernt und hatte die Frau in der vorausgegangenen Woche Geschlechtsverkehr, besteht das Risiko einer Schwangerschaft. Um eine kontinuierliche Kontrazeption zu gewährleisten, sollte sofort ein neues System eingelegt werden, oder es sollte mit einer alternativen Verhütungsmethode begonnen worden sein.

Nach dem Entfernen von Levosert One ist das System zu untersuchen, um sicherzugehen, dass es intakt ist und vollständig entfernt wurde. Bei schwierigem Entfernen wurde vereinzelt berichtet, dass sich der Hormonzylinder über die horizontalen Arme schiebt, sodass diese sich im Zylinder befinden und nicht sichtbar sind. In diesem Fall sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich, solange die Vollständigkeit des IUS sichergestellt ist. Die Knöpfchen am Ende der horizontalen Arme verhindern normalerweise eine komplette Loslösung des Zylinders vom T-Körper.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft
- Aktuelle oder rezidivierende entzündliche Erkrankungen des kleinen Beckens
- Infektionen des unteren Genitaltrakts
- Post-partum-Endometritis
- Septischer Abort in den vergangenen 3 Monaten
- Zervizitis, Zervixdysplasie
- Verdacht auf oder nachgewiesene maligne Erkrankung des Corpus oder der Zervix uteri
- Lebertumor oder andere akute oder schwere Lebererkrankung
- Angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus, einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen
- Irreguläre uterine Blutungen unbekannter Genese
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen verbunden sind
- Aktuelle oder vermutete hormonabhängige Tumoren, z. B. Mammakarzinom (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute maligne Erkrankungen des Blutes und Leukämien, außer wenn in Remission
- Frische trophoblastische Erkrankung bei gleichbleibend hohem hCG-Wert
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ärztliche Untersuchung

Vor der Einlage ist eine umfassende persönliche und Familienanamnese durchzuführen. Die körperliche Untersuchung ist nach diesen Ergebnissen und nach den Kontraindikationen und Warnhinweisen für die Anwendung auszurichten. Puls und Blutdruck sind zu messen und eine beidhändige Beckenuntersuchung ist durchzuführen, um die Lage des Uterus festzustellen. Die Patientin muss sechs Wochen nach der Einlage nachuntersucht werden. Weitere Untersuchungen sind bei klinischer Indikation durchzuführen und sollten eher individuell angepasst als routinemäßig erfolgen. Eine Schwangerschaft ist vor dem Einlegen auszuschließen und genitale Infektionen müssen erfolgreich behandelt sein. Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass Levosert One nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt (bitte den folgenden Abschnitt zu Beckeninfektionen lesen). Sie sind anzuhalten Vorsorgeuntersuchungen zur Gebärmutter- und Brustkrebsprävention entsprechend ihrem Alter wahrzunehmen.

Bedingungen, unter denen Levosert One mit Vorsicht eingesetzt werden kann

Levosert One kann mit Vorsicht nach Rücksprache mit einem Spezialisten eingesetzt werden bzw. ist die Entfernung des Systems zu erwägen, wenn eine der folgenden Erkrankungen besteht oder erstmalig während der Anwendung auftritt:

- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine vorübergehende zerebrale Ischämie hindeuten
- Außergewöhnlich starke oder häufige Kopfschmerzen
- Ikterus
- Deutliche Blutdrucksteigerung
- Maligne Erkrankungen des Blutes oder Leukämien in Remission
- Chronische Therapie mit Corticosteroiden
- Vorgeschichte symptomatischer funktioneller Ovarialzysten
- Aktuelle oder frühere schwere arterielle Gefäßerkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt
- Schwerwiegende oder mehrere Risikofaktoren für Arterienerkrankungen
- Thrombotische arterielle oder jegliche bestehende embolische Erkrankung
- Akute venöse Thromboembolien

Levosert One kann bei Frauen mit angeborenen Herzerkrankungen oder Herzklappenfehlern, die zu einer bakteriellen Endokarditis führen können, mit Vorsicht angewendet werden.

Irreguläre Blutungen können manche Symptome oder Anzeichen für Polypen des Endometriums oder Krebs verschleiern; in diesen Fällen sind diagnostische Maßnahmen in Erwägung zu ziehen.

Generell sind Frauen bei Anwendung von Levosert One anzuhalten, das Rauchen aufzugeben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Einlage und Entfernung

Allgemeine Informationen: Insertion und Entfernung können mit Schmerzen und Blutungen verbunden sein. Wenn Schwierigkeiten beim Einlegen und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen nach dem Einlegen auftreten, ist unverzüglich eine körperliche und eine Ultraschall-Untersuchung durchzuführen, um eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix auszuschließen (siehe auch unter „Perforationen“).

Beim Vorgang kann infolge einer vasovagalen Reaktion Ohnmacht eintreten oder bei Epileptikerinnen ein Anfall ausgelöst werden. Bei ersten Anzeichen vasovagaler Reaktionen muss gegebenenfalls die Einlage abgebrochen bzw. das IUS entfernt werden. Die Frau ist dann, falls erforderlich, in Rückenlage mit abgesenktem Kopf und vertikal hochgelagerten Beinen zu bringen, um die Hirndurchblutung zu verbessern. Auf die Freihaltung der Atemwege ist zu achten; Atemwegshilfen sollten immer zur Verfügung sein. Eine anhaltende Bradykardie kann mit intravenöser Gabe von Atropin behandelt werden. Falls Sauerstoff verfügbar ist, kann er verabreicht werden.

Perforation: Eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix kann am häufigsten während der Einlage auftreten, obwohl sie möglicherweise erst einige Zeit später erkannt wird. Damit können außergewöhnliche Schmerzen oder anhaltende Blutungen verbunden sein. Bei Verdacht auf eine Perforation ist das IUS baldmöglichst zu entfernen, ggf. ist ein operativer Eingriff erforderlich.

Die Inzidenz einer Perforation während oder nach Einlage 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 Einlagen für die gesamten Studienkohorte; 1,4 (95 % KI: 1,1 - 1,8) pro 1 000 Einlagen für die Studienkohorte mit einem anderen LNG-IUS und 1,1 (95 % KI: 0,7 - 1,6) pro 1 000 Einlagen in der Kupfer-IUD-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass sowohl Stillen zum Zeitpunkt der Einlage als auch eine Einlage 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.

Tabelle 1: Inzidenz von Perforationen pro 1.000 Einlagen für die gesamte Studienkohorte, unterteilt bezüglich Stillen und zeitlichem Abstand der Einlage zur Geburt (Frauen, die bereits entbunden haben)

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

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 retrovertiertem Uterus erhöht sein.

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

Beckeninfektion: Die Häufigkeit von Beckeninfektionen bei Anwenderinnen von Kupfer-Intrauterinpressaren ist innerhalb des ersten Monats nach der Einlage am größten und nimmt danach ab. Bekannte Risikofaktoren für Beckenentzündungen sind mehrere Geschlechtspartner, häufiger Geschlechtsverkehr und junges Alter. Eine Beckenentzündung kann schwerwiegende Folgen haben und die Fertilität beeinträchtigen sowie das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöhen. Wie bei anderen gynäkologischen oder operativen Eingriffen kann nach einer IUS-Einlage eine schwere Infektion oder eine Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A), wenn auch äußerst selten, auftreten.

Wenn bei einer Anwenderin von Levosert One Symptome und Anzeichen auftreten, die auf eine Unterleibsinfektion hinweisen, sind auch bei nur schwachen Symptomen bakteriologische Untersuchungen und eine Überwachung angezeigt und eine geeignete Antibiotika-Behandlung einzuleiten. Außer wenn die Symptome innerhalb von 72 Stunden nicht abklingen oder wenn die Frau die Entfernung wünscht, besteht keine Notwendigkeit Levosert One zu entfernen. Bei rezidivierender Endometritis oder wiederholten Infektionen des kleinen Beckens oder bei einer akuten schweren Infektion muss Levosert One entfernt werden.

Komplikationen, die zum Versagen der Methode 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. Symptome einer partiellen oder kompletten Expulsion von Levosert One können Blutungen oder Schmerzen sein. Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem kann jedoch auch ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin bemerkt, und somit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. Da es bei der Anwendung von Levosert One zu einer Oligo-/Amenorrhö kommt, kann eine plötzlich auftretende 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 Fäden: Sind bei Nachkontrollen die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, ist zuerst eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Rückholfäden können sich in die Gebärmutter oder in den Zervikalkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Sind die Fäden nicht auffindbar, können sie abgebrochen sein oder das Intrauterinpressar wurde möglicherweise ausgestoßen oder hat, in seltenen Fällen, die Gebärmutterwand durchdrungen und befindet sich außerhalb des Uterus. In diesem Fall ist eine Ultraschalluntersuchung zu veranlassen, um die Position des IUS zu überprüfen und eine zwischenzeitliche alternative Kontrazeption ist der Anwenderin anzuraten. Ist das IUS mittels Ultraschall nicht aufzufinden und liegt nachweislich keine Expulsion vor, ist mittels abdominellen Röntgens die Lage des IUS außerhalb des Uterus auszuschließen.

Irreguläre Blutungen

Unregelmäßige Menstruation: Üblicherweise wird innerhalb von 3 – 6 Monaten der Anwendung von Levosert One eine wesentliche Reduktion des menstruellen Blutverlustes erzielt. Eine verstärkte oder unerwartete Menstruationsblutung kann ein Hinweis auf eine Expulsion sein. Bei persistierender Menorrhagie ist die Anwenderin erneut zu untersuchen. Eine Ultraschalluntersuchung der Uterushöhle ist durchzuführen. Es ist auch eine Endometriumbiopsie zu erwägen.

Risiko bei prämenopausalen Frauen

Da unregelmäßige Blutungen/Schmierblutungen während der ersten Monate der Therapie bei prämenopausalen Frauen auftreten können, sind pathologische Veränderungen des Endometriums vor Einlage von Levosert One auszuschließen.

Wann eine Überprüfung auf eine Schwangerschaft bei Anwenderinnen im gebärfähigen Alter angezeigt ist: Die Möglichkeit einer Schwangerschaft ist in Betracht zu ziehen, wenn innerhalb von 6 Wochen nach der vorherigen Menstruation keine Periodenblutung eintritt, und eine Expulsion auszuschließen ist. Wiederholte Schwangerschaftstests sind bei amenorrhöischen Frauen nicht notwendig, es sei denn, die Tests sind aufgrund anderer Symptome angezeigt. Bei fertilen Frauen stellt sich eine Oligo- und/oder Amenorrhö bei etwa 20 % der Anwenderinnen nach und nach ein. Für weitere Einzelheiten zu Amenorrhö-Raten, siehe Abschnitt 5.1.

Überprüfung der Behandlung bei Hypermenorrhö: Üblicherweise wird innerhalb von 3 bis 6 Monaten der Anwendung von Levosert One eine wesentliche Reduktion des menstruellen Blutverlustes erzielt. Wird eine deutliche Reduktion des Blutverlustes innerhalb dieses Zeitrahmens nicht erzielt, sind Alternativen in Betracht zu ziehen.

Sonstige Risiken der Anwendung

Ektopische Schwangerschaft: Das absolute Risiko einer ektopischen Schwangerschaft ist bei Anwenderinnen eines Levonorgestrel-IUS niedrig. Tritt jedoch unter Levosert One *in situ* eine Schwangerschaft ein, ist die Wahrscheinlichkeit einer ektopischen Schwangerschaft erhöht. Treten insbesondere in Verbindung mit dem Ausbleiben der Periodenblutung oder mit plötzlicher Blutung bei

einer amenorrhöischen Frau Unterbauchschmerzen auf, muss die Möglichkeit einer Extrauterinschwangerschaft in Betracht gezogen werden.

In der durchgeführten klinischen Studie lag die Gesamtinzidenz an ektopischen Schwangerschaften unter Levosert One bei ca. 0,12 pro 100 Frauenjahre. Frauen, die die Anwendung von Levosert One in Erwägung ziehen, sind über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufzuklären. 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 anwenden, 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 treten in der Regel ovulatorische Zyklen mit Eisprung auf. Manchmal kann es zu einer verzögerten Follikelatresie und damit zu einer weiteren Größenzunahme des entsprechenden Follikels kommen. 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, an der 280 Frauen mit Hypermenorrhö teilnahmen, 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 solche Ovarialzysten im Verlauf von zwei bis drei Monaten Beobachtung spontan zurück. Sollte dies nicht der Fall sein, werden fortlaufende Ultraschallkontrollen und andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen empfohlen. Selten 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 sind darauf hinzuweisen, 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

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden, (hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK geht das erhöhte Risiko allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von Gestagenmonopräparaten (Minipille, Implantate und Injektionen), einschließlich Levosert One, liegt möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie bei Anwenderinnen von KOK. Jedoch basieren die Daten bei Gestagenmonopräparaten auf einer viel kleineren Anwenderinnenzahl und sind daher weniger aussagekräftig als die von KOK-Anwenderinnen.

Allgemeine Informationen

Glukosetoleranz: Niedrig dosiertes Levonorgestrel kann die Glukosetoleranz beeinflussen, deshalb sind bei diabetischen Anwenderinnen von Levosert One die Blutzuckerspiegel zu kontrollieren.

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 Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Andererseits können Substanzen, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel erhöhen. Der Einfluss dieser Substanzen 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 darf während einer bestehenden oder bei vermuteter Schwangerschaft nicht angewendet werden. Kommt es während der Anwendung von Levosert One *in situ* versehentlich zu einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 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 Komplikationen während der Schwangerschaft besteht (Abort, vorzeitige Wehen, Infektion und Sepsis). Das Entfernen von Levosert One oder eine Sondierung der Gebärmutter können ebenfalls zu einem Spontanabort führen.

Falls dieses Vorgehen nicht möglich ist oder falls seitens der Frau der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht, ist sie über die Risiken zu informieren und die Schwangerschaft ist entsprechend sorgfältig zu überwachen. Die Patientin ist darauf hinzuweisen, alle Symptome einer möglichen Schwangerschaftskomplikation, wie Bauchkrämpfe mit Fieber, mitzuteilen.

Lokale Exposition mit Levonorgestrel

Des Weiteren kann aufgrund der intrauterinen Levonorgestrel-exposition 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 Levonorgestrel-exposition durch ein eingesetztes Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

Stillzeit

Levonorgestrel tritt bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-freisetzenden IUS in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Da jedoch kein Risiko für das Kind zu erwarten ist, kann Levosert One in der Stillzeit angewendet werden. Bei Frauen, die ein Levonorgestrel-freisetzendes IUS während der Stillzeit angewendet haben, wurden in seltenen Fällen uterine Blutungen berichtet.

Fertilität

Nach Entfernung des Levonorgestrel-IUS ist die Fertilität der Frau durch die Anwendung des IUS nicht verändert.

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

Levosert One hat keine bekannten Auswirkungen 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 in der Regel ab.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (bei über 10 % der Anwenderinnen) gehören Uterus- und Vaginalblutungen, einschließlich Schmierblutungen, Oligomenorrhö, Amenorrhö (siehe Abschnitt 5.1) und gutartige Ovarialzysten.

Die Häufigkeit von gutartigen Ovarialzysten ist von der verwendeten diagnostischen Methode abhängig; in klinischen Prüfungen wurden vergrößerte Follikel bei 12 % der Frauen, die ein Levonorgestrel-IUS anwendeten, gefunden. Die meisten dieser Follikel sind asymptomatisch und verschwinden innerhalb von drei Monaten.

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	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				Überempfindlich- keitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen Nervosität Verminderte Libido		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Migräne Präsynkope	Synkope	
Gefäßerkrankunge n		Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinal-		Bauchschmerzen/ abdominale		

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
trakts		Beschwerden Übelkeit Bauch aufgetrieben Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne		Alopezie Hirsutismus Pruritus Ekzem Chloasma/ Hyperpigmen- tierung der Haut	Hautausschlag Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen		Rückenschmerzen		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			ektopische Schwangerschaft	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust- drüse	Uterus- und Vaginalblutungen, einschließlich Schmierblutungen, Oligomenorrhö und Amenorrhö Gutartige Ovarial- zysten	Unterbauch- schmerzen Dysmenorrhö Fluor vaginalis Vulvovaginitis Empfindlichkeit der Brüste Schmerzen in der Brust Dyspareunie Uterusspasmen	Uterusperfo- ration* Entzündliche Erkrankungen des kleinen Beckens Endometritis Zervizitis Papanicolaou- Abstrich normal, Klasse II	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen während des Eingriffs Eingriffsbedingte Blutung	Expulsion des Intrauterinpeessars	Ödeme	
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 levonorgestrel-haltigen IUS, die stillende Frauen ausschlossen, war die Häufigkeit von Perforationen „selten“.

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Verbindung mit der Einlage oder der Entfernung von Levosert One beobachtet worden: Schmerzen, Blutungen, vasovagale Reaktionen mit Schwindel oder Synkope während der Einlage (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patientinnen mit Epilepsie kann 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Levonorgestrel ist ein in der Gynäkologie in verschiedener Weise eingesetztes Gestagen: als Gestagenkomponente oraler Kontrazeptiva, in der Hormonersatztherapie oder allein zur Kontrazeption in reinen Gestagen-Pillen oder subdermalen Implantaten. Levonorgestrel kann auch mittels eines intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems direkt im Cavum uteri angewendet werden. Bei dieser Art der Anwendung sind sehr niedrige tägliche Dosierungen möglich, da das Hormon direkt am Zielorgan freigesetzt wird.

Der kontrazeptive Wirkungsmechanismus des Levonorgestrel-IUS beruht überwiegend auf hormonellen Wirkungen, indem folgende Veränderungen eintreten:

- Prävention der Proliferation des Endometriums
- Verdickung des Zervixschleims, wodurch die Passage von Spermien verhindert wird
- Suppression der Ovulation bei einigen Frauen

Zu erwarten ist, dass die lokale Präsenz des Systems in der Gebärmutter ebenfalls einen geringen Beitrag zu seiner kontrazeptiven Wirkung leistet.

Bei der idiopathischen Menorrhagie ist der wahrscheinliche Wirkmechanismus des Levonorgestrel-IUS die Prävention der Proliferation des Endometriums, was zu einem verringerten Blutverlust 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 zu 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 untenstehenden Tabelle aufgeführt.

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 alt*

Unterstützende Analysen für das 7. und das 8. Jahr in Bezug auf den jährlichen, nicht-kumulativen PI unter Ausschluss von 28-Tage-Zyklen, bei denen eine Frau angab, an einem oder mehreren Tagen der Anwendung eine andere Methode der Kontrazeption 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, umfassten jeweils insgesamt 3 873 x 28-Tage-Zyklen mit einem PI von 0,67 (0,08; 2,42) bzw. insgesamt 2 677 x 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 (\geq 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*-Freisetzungsrates von 20,4 Mikrogramm/Tag Levonorgestrel aus Levosert One reduziert sich während des ersten Jahres auf 17,7 Mikrogramm/Tag, auf 15,3 Mikrogramm/Tag während des zweiten Jahres, auf 13,3 Mikrogramm/Tag während des dritten Jahres, auf 11,5 Mikrogramm/Tag während des vierten Jahres, auf 10,0 Mikrogramm/Tag während des fünften Jahres, auf 8,7 Mikrogramm/Tag während des sechsten Jahres, auf 7,5 Mikrogramm/Tag während des siebten Jahres und auf 6,5 Mikrogramm/Tag während des achten Jahres. 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, die allerdings mit den Erfahrungen mit anderen synthetischen Steroiden übereinstimmt, 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 keine anderen besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, als die, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind. Diese Daten basieren auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

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

Polydimethylsiloxan (PDMS) Reservoir
Polydimethylsiloxan (PDMS) Membran
Polyethylen niedriger Dichte (T-Körper) mit 20 - 24 % Bariumsulfat
Polypropylen-Rückholfaden
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 Einführvorrichtung ist individuell in einer thermogeformten Plastik-(PETG-)Blisterpackung mit abziehbarer Deckfolie (TYVEK-Polyethylen) verpackt. Die sterilen Blisterpackungen sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Ein intrauterines System mit Insertionsvorrichtung.

Bündelpackung mit fünf Packungen mit je einem intrauterinen System mit Insertionsvorrichtung.

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 Einlegeverfahren von dem anderer Intrauterinpressare unterscheidet, ist Nachdruck auf die Schulung in dieser Einlagetechnik zu legen. Spezielle Hinweise für das Einlegen sind der Packung beigelegt.

Levosert One ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst kurz vor dem Einlegen zu öffnen ist. Bei jedem Produkt ist auf die Einhaltung aseptischer Bedingungen bei der Handhabung zu achten.

Nachdem Levosert One eingelegt wurde, muss die Einführvorrichtung entsorgt werden.

Der Wirkstoff Levonorgestrel ist in der Umwelt persistent.

Falls die Versiegelung der sterilen Verpackung beschädigt ist, ist das darin enthaltene IUS in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien als biogefährdender Abfall zu entsorgen. In gleicher Weise sind auch ein entferntes Levosert One und eine benutzte Einführvorrichtung zu entsorgen. Der äußere Umkarton sowie die darin befindliche Blisterpackung können wie Haushaltsabfall beseitigt 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 140772

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.