



GEDEON RICHTER



Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen (IUS) kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte

Levosert One (Levonorgestrel)

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Levosert One

Dieser Leitfaden unterstützt Ärztinnen und Ärzte dabei, Patientinnen, die ein levonorgestrelhaltiges IUS erhalten, über das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft zu informieren sowie bei der Unterscheidung verschiedener levonorgestrelhaltiger IUS, um das Risiko einer Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation (Off-label-Verwendung: andere Indikation, Überschreiten der Liegedauer) und von Medikationsfehlern (Verwechslung von Produkten) zu minimieren.

INHALT

TEIL 1. INFORMATION ZU DEN EIGENSCHAFTEN VON LEVOSERT UND LEVOSERT ONE	3
Unterscheidungsmerkmale	3
Dauer und Indikation der Anwendung	3
Darreichungsform und Freisetzungsrate	3
Optisches Erscheinungsbild des T-Körpers	4
Röntgen- und Ultraschallbilder	5
Schematische Darstellung der Inserter	5
TEIL 2. INFORMATION ZU EKTOPISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN	7
Hintergrundinzidenz ektopischer Schwangerschaften	7
Ektopische Schwangerschaften bei Frauen, die Levosert oder Levosert One anwenden	7
Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft	8
Auswirkungen auf die Fertilität der Patientin	8
Ektopische Schwangerschaft und Verhütungsberatung	9
Risikofaktoren	9

Teil 1. Information zu den Eigenschaften von Levosert One

Um Levosert One von anderen levonorgestrelhaltigen IUS anderer Hersteller zu unterscheiden, lesen Sie bitte die gültigen Fachinformationen bzw. behördlich beauftragten Schulungsmaterialien der betreffenden Produkte.

Unterscheidungsmerkmale

Dauer und Indikation der Anwendung

- Levosert One ist für die Indikation Kontrazeption für bis zu 8 Jahren zugelassen.
- Levosert One hat im Anwendungsgebiet der Hypermenorrhö eine Wirksamkeit von 3 Jahren gezeigt.

Daher sollte Levosert One nach 8 Jahren entfernt oder ersetzt werden, bzw. früher, falls wieder schwere oder störende Menstruationsblutungen auftreten.

Bitte beachten Sie, dass verschiedene IUS, die von verschiedenen Firmen vermarktet werden, unterschiedliche Indikationen haben können und für eine unterschiedlich lange Anwendungsdauer bestimmt sein können.

Darreichungsform und Freisetzungsrate

Levosert One besteht aus einem T-förmigen, flexiblen Kunststoffkörper, der in das Cavum uteri eingelegt wird und dort kontinuierlich Levonorgestrel (LNG) freisetzt. Der Gesamtgehalt an LNG, die maximale Anwendungsdauer, das Aussehen und die durchschnittlichen *in-vivo*-LNG-Freisetzungsraten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Hauptmerkmale von Levosert One

	Levosert One
Gesamtgehalt LNG in mg	52
Max. Anwendungsdauer in Jahren	8
Größe T-Körper in mm	32 x 32
Durchmesser des Insertionsröhrchens in mm	4,8
Silberring für leichtere Detektion im Ultraschall	nein
Farbe der Rückholfäden	blau
Initiale Freisetzung in $\mu\text{g}/24\text{ h}$	20,4
Freisetzungsrates nach 1 Jahr in $\mu\text{g}/24\text{ h}$	17,7
Freisetzungsrates am Ende der indizierten Anwendungsperiode in $\mu\text{g}/24\text{ h}$	6,5

Optisches Erscheinungsbild des T-Körpers

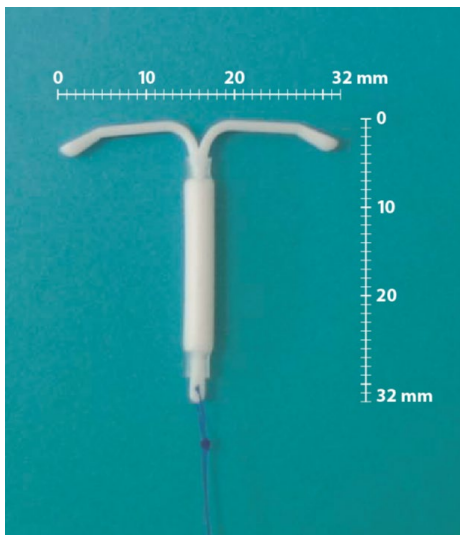


Abbildung 1: mit Skala und Farben

Röntgen- und Ultraschallbilder

Der T-Körper von Levosert One enthält das Röntgen-Kontrastmittel Bariumsulfat und ist daher im Röntgenbild sichtbar. Das Aussehen im Ultraschall ist in Abbildung 2 (2-D-Bild) und Abbildung 3 (3-D-Bild) dargestellt.

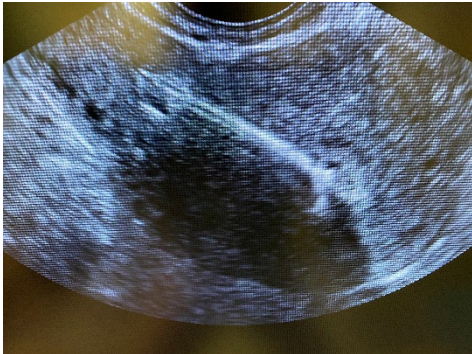


Abbildung 2: Levosert One, T-Körper –
Sagittalebene
(2-D-Bild)

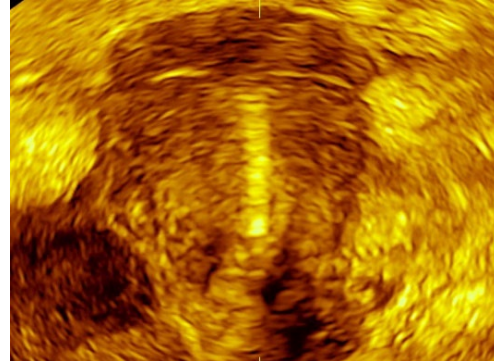


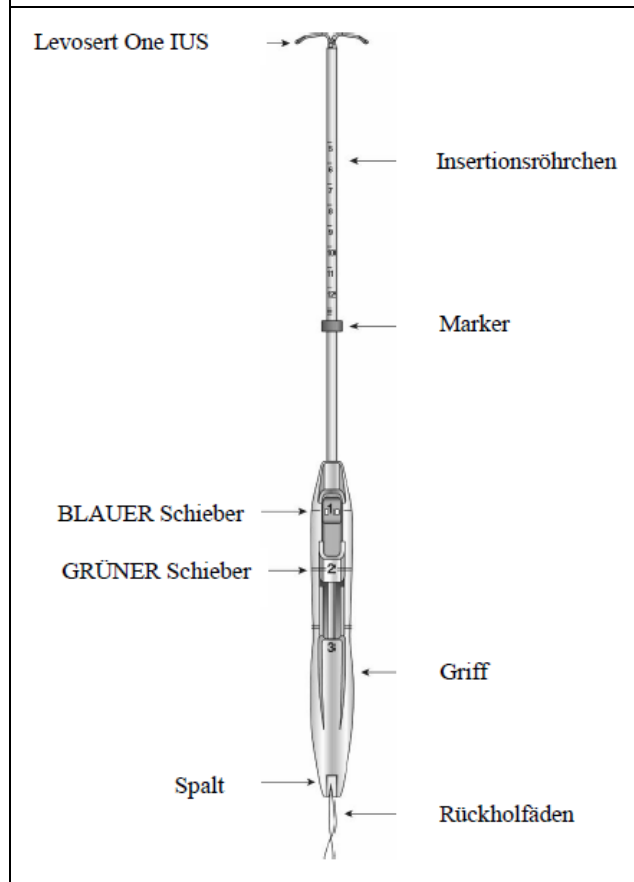
Abbildung 3: Levosert One, T-Körper –
Frontalebene
(3-D-Bild)

Schematische Darstellung der Inserter

Bitte lesen Sie die Fachinformation/Gebrauchsinformation, die eine detaillierte Anleitung zur Insertion enthält. Achten Sie bitte auch darauf, dass Sie nach der Insertion von Levosert One die Patientenkarte ausfüllen und der Patientin zur Erinnerung mitgeben.

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.

Levosert One



Teil 2. Information zu ektopischen Schwangerschaften

Händigen Sie der Patientin vor der Einlage auch die aktuelle Gebrauchsinformation aus, welche umfangreiche Informationen über das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft enthält.

Hintergrundinzidenz ektopischer Schwangerschaften

Die berichtete Inzidenz ektopischer Schwangerschaften hat sich über die Zeit und in den Patientinnenpopulationen verändert. Mit den vorhandenen Daten kann die Inzidenz ektopischer Schwangerschaften nur schwer abgeschätzt werden.¹ Die Inzidenzrate schwankte in repräsentativen Studien zwischen 6,4 pro 1 000, 14 pro 1 000 und 20,7 pro 1 000 Schwangerschaften.^{2,3,4}

Ektopische Schwangerschaften bei Frauen, die Levosert One anwenden

Das absolute Risiko einer ektopischen Schwangerschaft unter Anwendung einer intrauterinen Kontrazeption (intrauterine contraception, IUC) ist aufgrund der hohen Effektivität der Verhütungsmethode gering. Tritt allerdings eine Schwangerschaft unter Anwendung einer IUC *in situ* auf, ist die Wahrscheinlichkeit einer ektopischen Schwangerschaft höher als bei Schwangerschaften ohne IUC *in situ*.

In der durchgeführten klinischen Studie lag die Gesamtinzidenz einer ektopischen Schwangerschaft mit Levosert bei etwa 0,12 pro 100 Frauenjahre.

Das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei Frauen, die schon einmal eine ektopische Schwangerschaft hatten, Levosert One anwenden, ist unbekannt.

Frauen, die die Anwendung von Levosert One in Betracht 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 und untersucht werden.

¹ Zane SB. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6(4):227.

² Van Den Eeden SK. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1052

³ Hoover KW. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495.

⁴ Stulberg DB. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1671. Epub 2014 Oct 14.

Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft

Es ist wichtig, dass die Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft so früh wie möglich erkannt werden, damit unverzüglich eine Behandlung eingeleitet werden kann. Es ist daher entscheidend, Frauen über die Anzeichen und Symptome einer ektopischen Schwangerschaft, zu denen die folgenden zählen^{5,6,7}, aufzuklären:

- Einseitige Unterleibsschmerzen, die stark oder anhaltend sein können, insbesondere in Verbindung mit ausbleibenden Menstruationsblutungen oder im Fall von Blutungen bei amenorrhöischen Frauen. Die Schmerzen können plötzlich und abrupt auftreten oder langsam über mehrere Tage zunehmen.
- Vaginale Blutung. Diese kann sich von einer Menstruationsblutung unterscheiden (z. B. kann das Blut dunkler sein).
- Anhaltende Blutung nach einem amenorrhöischen Zeitraum, insbesondere wenn die Blutung mit Schmerzen verbunden ist.
- „Normale“ Symptome einer Schwangerschaft, jedoch mit Blutung und Schwindelgefühl.
- Schmerzen in der Schulter Spitze (weil Blut in das Abdomen austritt und eine Reizung des Zwerchfells verursacht).
- Starke Schmerzen oder Kollaps infolge einer schweren inneren Blutung in Verbindung mit einer Ruptur.
- Allgemeine Symptome: Diarrhö, Schwächegefühl oder Schmerzen beim Stuhlgang; diese Symptome geben nur dann Anlass zur Sorge, wenn sie zusätzlich zu einem der oben angegebenen spezifischen Symptome auftreten.
- Ein positiver Schwangerschaftstest.

Die frühzeitige Diagnose einer ektopischen Schwangerschaft kann sich als schwierig erweisen und möglicherweise eine Reihe an Untersuchungen erfordern. Eine ektopische Schwangerschaft kann durch eine transvaginale Ultraschalluntersuchung und einen Bluttest auf β -hCG bestätigt werden.⁸

Auswirkungen auf die Fertilität der Patientin

Eine ektopische Schwangerschaft kann zu einer Schädigung oder dem Verlust eines Fortpflanzungsorgans (z. B. eines Eileiters) führen, was sich wiederum nachteilig auf die zukünftige Fertilität der Frau auswirken kann.

⁵ Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.

⁶ Patient.co.uk. Ectopic Pregnancy. 2012. Verfügbar unter <http://www.patient.co.uk/health/Ectopic-Pregnancy.htm> (abgerufen am 23 November 2012).

⁷ NHS Choices. Symptoms of ectopic pregnancy. 2012. Verfügbar unter <http://www.nhs.uk/Conditions/Ectopic-pregnancy/Pages/Symptoms.aspx> (abgerufen am 27 November 2018).

⁸ Kazandi M & Turan V. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38:67.

Ektopische Schwangerschaft und Verhütungsberatung

Frauen sollten über die Nutzen und Risiken aller zur Verfügung stehenden Verhütungsmethoden einschließlich Levosert/Levosert One aufgeklärt werden, damit sie eine fundierte Entscheidung treffen können. Dies beinhaltet eine Beratung hinsichtlich der individuellen Risiken für eine ektopische Schwangerschaft unter Levosert One. Frauen, die sich danach für Levosert One entscheiden, sollten aufgeklärt werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer Schwangerschaft und insbesondere einer ektopischen Schwangerschaft erkennen können, und dass sie sich bei Auftreten irgendeines dieser Anzeichen oder Symptome unverzüglich an einen Arzt wenden sollten. Die Frauen sollten außerdem darüber aufgeklärt werden, dass sie sich in dem unwahrscheinlichen Fall, während der Anwendung von Levosert/Levosert One schwanger zu werden, unverzüglich an einen Arzt wenden müssen, um eine ektopische Schwangerschaft entweder auszuschließen oder zu bestätigen.

Risikofaktoren

Der Arzt sollte das individuelle Risiko für eine ektopische Schwangerschaft der einzelnen Frauen, die den Einsatz von Levosert One als Verhütungsmittel der Wahl in Erwägung ziehen, einschätzen. Zu den Risikofaktoren für eine ektopische Schwangerschaft zählen:

- Frühere ektopische Schwangerschaft⁹
- Alter (das Risiko steigt mit dem Alter an)¹⁰
- Rauchen (das Risiko steigt mit der Anzahl gerauchter Zigaretten an)¹⁰
- Früherer Spontanabort oder induzierter Abort¹⁰ (obwohl in einer anderen Studie kein Zusammenhang festgestellt wurde, siehe Fußnote † zu Tabelle 2)
- Frühere sexuell übertragene Krankheit mit entzündlicher Beckenerkrankung¹⁰
- Frühere Eileiteroperation¹⁰
- Vorgeschichte von Unfruchtbarkeit¹⁰
- Mehrere Sexualpartner¹⁰
- Endometriose⁶

Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie zur Beurteilung von Risikofaktoren in Verbindung mit ektopischen Schwangerschaften auf Grundlage von Daten des Registers ektopischer Schwangerschaften der Auvergne (Frankreich) und assoziierter Fall-Kontroll-Studien durchgeführt.¹⁰ Insgesamt wurden 803 Fälle einer ektopischen Schwangerschaft und 1 683 Geburten in die Analyse einbezogen; dies ergab eine ausreichende Teststärke, um alle Risikofaktoren für ektopische Schwangerschaften umfassend zu untersuchen. Die statistisch signifikanten Hauptrisikofaktoren für ektopische Schwangerschaften anhand der logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 2 dargestellt.

⁹ Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185.

Tabelle 2: Statistisch signifikante Risikofaktoren für ektopische Schwangerschaften gemäß der finalen logistischen Regressionsanalyse (Modell mit zufälligen Effekten), Auvergne-Register, Frankreich, 1993 – 2000

Variable	Adjustierte OR	95%-KI	p-Wert
Alter der Frau (Jahre)			
< 20	0,6	0,2; 2,1	
20 – 24	0,9	0,7; 1,3	
25 – 29	1		0,01
30 – 34	1,3	1,0; 1,7	
35 – 39	1,4	1,0; 2,0	
≥ 40	2,9	1,4; 6,1	
Rauchen			
Nichtraucherin	1		< 0,001
Ex-Raucherin	1,5	1,1; 2,2	
1 – 9 Zigaretten/Tag	1,7	1,2; 2,4	
10 – 19 Zigaretten/Tag	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 Zigaretten/Tag	3,9	2,6; 5,9	
Frühere Spontanaborte †			
Keiner	1		0,02
1 – 2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
Frühere induzierte Aborte			
Keiner	1		0,05
nur chirurgisch	1,1	0,8; 1,6	
medizinisch (oder medizinisch und chirurgisch)	2,8	1,1; 7,2	
Frühere sexuell übertragene Krankheit			
Keine	1		< 0,001
Ja, ohne Salpingitis	1,0	0,8; 1,3	
Ja, mit wahrscheinlicher entzündlicher Beckenerkrankung ‡	2,1	0,8; 5,4	
Ja, mit bestätigter entzündlicher Beckenerkrankung §	3,4	2,4; 5,0	
Frühere Eileiteroperation			
Nein	1		< 0,001
Ja	4,0	2,6; 6,1	
Frühere Anwendung oraler Kontrazeptiva			
Nein	1		0,03
Ja	0,7	0,5; 1,0	

Variable	Adjustierte OR	95-%-KI	p-Wert
Vorgeschichte von Unfruchtbarkeit			
Nein	1		< 0,001
< 1 Jahr	2,1	1,2; 3,6	
1 – 2 Jahre	2,6	1,6; 4,2	
> 2 Jahre	2,7	1,8; 4,2	

Hinweis: Es werden nur die Risikofaktoren gezeigt, die bei der logistischen Regression mit einem signifikanten Trend (*p*-Wert) für eine ektopische Schwangerschaft assoziiert waren.

Hinweis: Eine frühere ektopische Schwangerschaft und mehrere Sexualpartner wurden in der endgültigen logistischen Regressionsanalyse NICHT eingeschlossen. In einer univariaten Analyse betrug die nicht adjustierte OR für Frauen mit 1 früheren ektopischen Schwangerschaft jedoch 12,5; für Frauen mit ≥ 2 früheren ektopischen Schwangerschaften 76,6 (mit $p < 0,001$ für Trend); bei einer Gesamtanzahl an sexuellen Partnern > 5 1,6 und bei einer Gesamtanzahl an sexuellen Partnern von 2 - 5 1,0 ($p = 0,003$ für Trend).

† In einer anderen Fall-Kontroll-Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem früheren Spontanabort und einer ektopischen Schwangerschaft festgestellt.¹⁰

‡ Wahrscheinliche entzündliche Beckenerkrankung, verbunden mit Fieber, Abdominalschmerzen und Vaginalausfluss.

§ Durch Laparoskopie und/oder positive serologische Tests auf *Chlamydia trachomatis* bestätigte entzündliche Beckenerkrankung

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

¹⁰ Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36–43.

Meldung von 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/>

Levosert One: Alle Schulungsmaterialien zu levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen (Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte) sowie die Fachinformation sind auch über <https://www.gedeonrichter.com/at/de/produkte/kontrazeption/intrauterinsystem> verfügbar. Gedruckte Exemplare können Sie beim pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.

Gedeon Richter Austria GmbH
Hainburger Straße 20/17
1030 Wien
Tel.: +43 1 8904338 – DW 10
Fax.: +43 1 8904338 – DW 20
E.Mail: richterat@gedeonrichter.eu