

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levosert 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 einer Insertionsvorrichtung und einem Levonorgestrel-IUS, das sich an der Spitze der Insertionsvorrichtung befindet. Die Insertionsvorrichtung setzt sich zusammen aus Insertionsröhrchen, Kolben, Marker, Schaft und Schieber. Das Arzneimittel besteht aus einem weißen bzw. fast weißen Hormon-Elastomer-Kern, der an einem T-förmigen Körper befestigt ist und von einer opaken Membran umschlossen ist, welche die Freisetzung von Levonorgestrel reguliert. An dem einen Ende des vertikalen Schafts des T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen Ende zwei horizontale Arme. Die Öse und die Arme sind Rückholfäden befestigt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosert ist bei der Indikation Kontrazeption acht Jahre lang wirksam und hat bei der Indikation Hypermenorrhö eine nachgewiesene Wirksamkeit von drei Jahren. Daher sollte Levosert 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 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 kann auch sofort nach einem Abort im ersten Trimester eingelegt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Levosert 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 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 einzulegen ist

Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion von Levosert 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 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 wird mittels der beigefügten Insertionsvorrichtung unter sorgfältiger Befolgung der Insertionsanleitung in das Cavum uteri eingelegt.

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

Bitte lesen Sie die nachfolgende Gebrauchsanleitung sorgfältig durch, da die Insertionsvorrichtung sich in ihrer Art möglicherweise von anderen IUS, die Sie vorher benutzt haben, unterscheiden kann.

Siehe Abbildung

Anwendungsbedingungen

1. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird Levosert 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 nur von Ärzten durchgeführt wird, die ausreichend geschult wurden und diese Anleitung vor dem Einlegen von Levosert sorgfältig gelesen haben.
3. Levosert 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 (Anteversion, Retroversion) und Größe des Uterus. Schließen Sie eine Schwangerschaft und Kontraindikationen aus.

Beschreibung

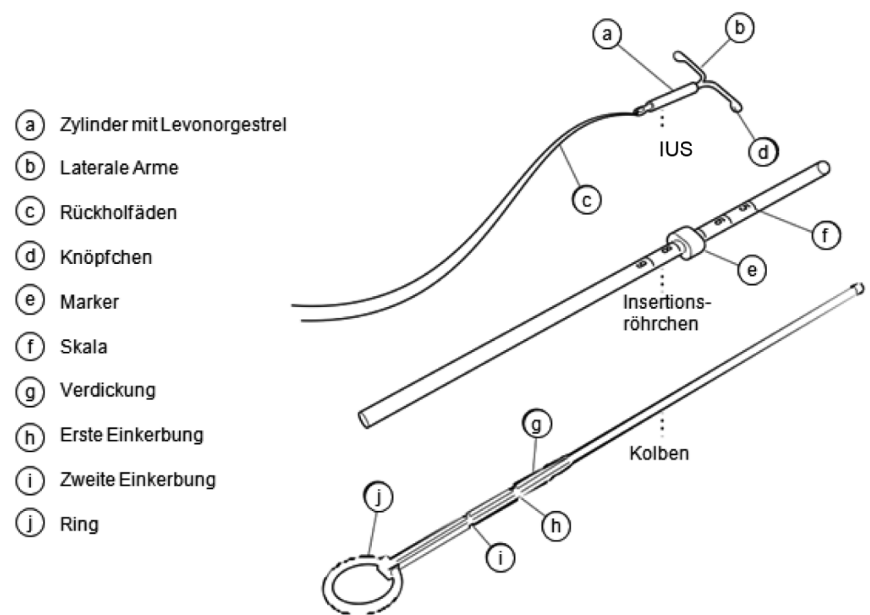
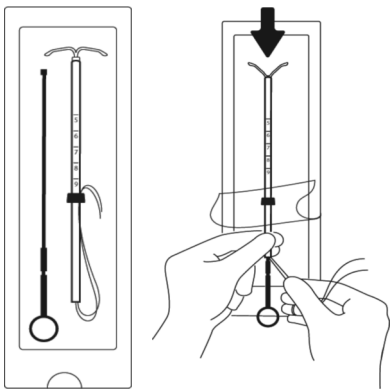


Abbildung 1

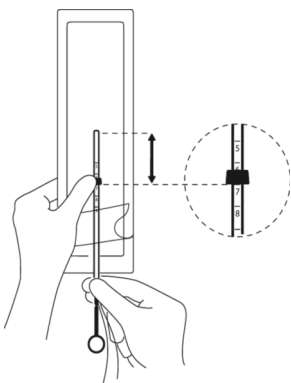
5. Führen Sie ein Spekulum ein, benutzen Sie eine geeignete antiseptische Lösung, um Vagina und Zervix zu reinigen.
6. Benutzen Sie Zervixdilatatoren, falls eine Zervixstenose festgestellt wird. Setzen Sie keine Gewalt ein, um einen etwaigen Widerstand zu überwinden. Ist eine Zervixdilataion erforderlich, 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



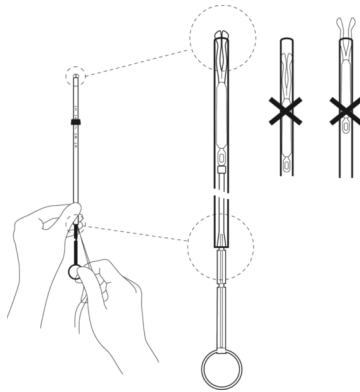
Führen Sie den Kolben und das IUS in das Insertionsröhrchen ein.

Öffnen Sie die abziehbare Deckelfolie zu etwa 1/3 und führen Sie den Kolben in das Insertionsröhrchen ein. Ziehen Sie die Rückholfäden aus dem Marker. Ziehen Sie an den Fäden, um das IUS in das Röhrchen einzuziehen. Die Arme des IUS müssen in einer horizontalen Ebene verbleiben, parallel zur flachen Seite des Markers.



Stellen Sie den unteren Rand des Markers auf den mit der Sonde gemessenen Wert ein.

Positionieren Sie den blauen Marker derart, dass der untere Rand des Markers auf den mittels Hysterometrie bestimmten Wert zeigt. Die flache Seite des Markers muss stets parallel zu den Armen verbleiben. Das macht es den Armen später möglich, sich im Cavum uteri korrekt zu entfalten.

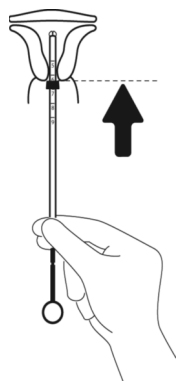


Justieren Sie die Position des IUS im Insertionsröhrchen.

Halten Sie den Kolben fest, während Sie an den Fäden ziehen und das Röhrchen verschieben, um die Position des IUS zu justieren.

Die Knöpfchen der lateralen Arme müssen sich eng gegenüber liegen, leicht oberhalb des oberen Rands des Insertionsröhrchens (siehe vergrößerte Darstellung 1) und das distale Ende des Röhrchens muss mit der ersten Einkerbung des Kolbens übereinstimmen (siehe vergrößerte Darstellung 2). Falls das Röhrchen nicht mit der ersten Einkerbung des Kolbens übereinstimmt, müssen Sie die Fäden strammer ziehen.

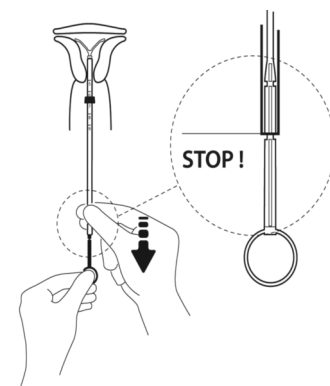
Insertion



Führen Sie das System in den Zervikalkanal soweit ein, bis der blaue Marker die Portio berührt.

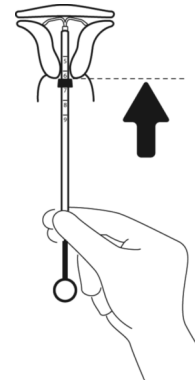
Entnehmen Sie das gesamte System der Blisterpackung, halten Sie dabei Kolben und Röhrchen in der korrekt justierten Position fest.

Führen Sie das anwendungsbereite System in den Zervikalkanal soweit ein, bis der blaue Marker die Portio berührt.



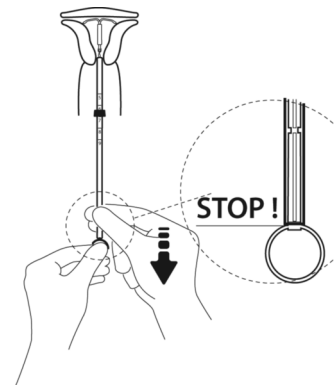
Entfalten Sie die Arme des intrauterinen Systems.

Halten Sie den Kolben fest, lassen Sie die Fäden los und ziehen Sie das Insertionsröhrchen nach hinten, bis sein hinteres Ende mit der zweiten Einkerbung am Kolben übereinstimmt.



Drücken Sie das IUS gegen den Fundus.

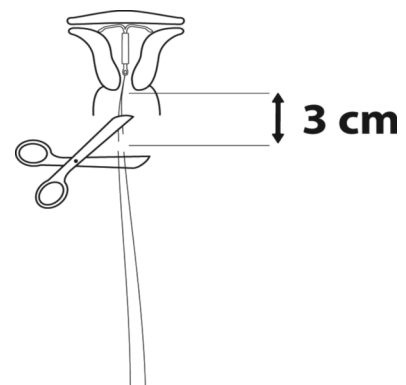
Zur Positionierung des IUS im Cavum uteri schieben Sie das Insertionsröhrchen zusammen mit dem Kolben vor, bis der blaue Marker erneut die Portio berührt. Levosert ist dann korrekt im Cavum uteri platziert.



Setzen Sie das IUS aus dem Röhrchen in das Cavum uteri frei.

Ohne den Kolben zu bewegen, ziehen Sie das Insertionsröhrchen zurück bis zum Ring am Ende des Kolbens.

Das Passieren der Verdickung am Kolben macht sich durch einen leichten Widerstand bemerkbar. Ziehen Sie trotzdem das Röhrchen bis zum Ring am Kolben zurück. Levosert ist dann vollständig aus dem Insertionsröhrchen freigesetzt.





Entfernen Sie nacheinander die Teile der Insertionsvorrichtung und schneiden Sie die Fäden ab.

Entfernen Sie nacheinander zuerst den Kolben und dann das Insertionsröhrchen. Schneiden Sie die Fäden ca. 3 cm außerhalb der Zervix ab.

Die Insertion von Levosert 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. Setzen Sie nicht dasselbe Levosert 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 zu entfernen ist

Levosert 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 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 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 mit Vorsicht angewendet werden kann

Levosert 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 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 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 Rachtentubus 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 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.

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-Intrauterinpessaren (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 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 zu entfernen, außer die Symptome verschwinden nicht innerhalb von 72 Stunden oder die Anwenderin möchte Levosert entfernt haben. Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder eine entzündliche Beckenerkrankung auftritt oder bei schwerwiegendem Verlauf einer akuten Infektion, muss Levosert entfernt werden.

Komplikationen, die zu einem Versagen führen

Expulsion: In klinischen Studien mit Levosert 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 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 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 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 beraten werden. Es wird empfohlen, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Rückholfäden von Levosert nicht mehr gefühlt werden können. In diesem Fall ist eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung (beispielsweise ein Kondom) anzuwenden,

bis die Lokalisation von Levosert bestätigt werden konnte.

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

Ein teilweise ausgestoßenes Levosert 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 oder, in seltenen Fällen, es hat die Uteruswand durchdrungen und befindet sich extraterin. 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 extraterines Pessar auszuschließen.

Blutungsunregelmäßigkeiten

Irreguläre Blutungen: Levosert 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 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 führt gewöhnlich innerhalb von 3 bis 6 Monaten Behandlung zu einem signifikanten Rückgang des menstruellen Blutverlustes. Falls in diesem Zeitraum

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)



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 *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 amenorrhoeischen Frau wieder eine Blutung auftritt.

In einer durchgeführten klinischen Studie lag die Gesamtinzidenz an ektopischen Schwangerschaften unter Levosert bei ca. 0,12 pro 100 Frauenjahre. Frauen, die die Anwendung von Levosert in Erwägung ziehen, sollten über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufgeklärt werden. Bei Frauen, die während der Anwendung von Levosert 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 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 amenorrhoeischen Frau wieder eine Blutung auftritt. Ektopischen 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 Atresie 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 mit 280 Frauen mit starker Menstruationsblutung, von denen 141 Levosert 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, an der 1 751 Frauen teilnahmen, traten symptomatische Ovarialzysten bei ca. 4,5% der Frauen, die Levosert über einen Zeitraum von 6 Jahren anwendeten, auf, und 0,3% der Frauen brachen die Anwendung von Levosert 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 Gesamtrisiko für Brustkrebs.

Das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von ausschließlich gestagenhaltigen Kontrazeptiva (POPs, Implantate und Injektabilia), zu denen auch Levosert 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 anwenden, der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

Postkoitale Kontrazeption: Levosert ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Der T-Körper von Levosert 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 Wirkstoffe, die bekanntermaßen Arzneimittel-metabolisierende

Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), die Serumkonzentration von Levonorgestrel erhöhen. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Levosert 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 ist während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht anzuwenden. Kommt es während der Anwendung von Levosert *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 Schwangerschaftskomplikationen (Abort, vorzeitige Wehen, Infektion und Sepsis) besteht. Das Entfernen von Levosert 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 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 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 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 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.

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 *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

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 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.

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	
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).



liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

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

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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
- Viskositätssteigerung 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 wahrscheinliche Wirkmechanismus von Levonorgestrel-IUS, der zur Verringerung des Blutverlustes führt.

Klinische Wirksamkeit
Kontrazeptive Studie

Levosert bietet, wenn es unter Befolgung der Insertionsanleitung eingelegt wird, kontrazeptiven Schutz. Die kontrazeptive Wirksamkeit von Levosert 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

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 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 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 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. Der Effekt blieb auch während der Verlängerungsphase der Studie (bis zu 36 Monate) erhalten. Eine Hypermenorrhö, die durch submuköse Myome verursacht wird, könnte weniger gut auf die Behandlung ansprechen. 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 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 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 sexuellhormonbindende Globulin [SHBG]) und in großem Umfang zu einer Vielzahl inaktiver Metaboliten verstoffwechselt.

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 ≤ 39 Jahre

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen, abgesehen von den Informationen, die bereits in anderen Abschnitten der 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

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. Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Levosert-IUS mit Insertionsvorrichtung ist einzeln in eine thermogeformte Blisterpackung (Polyester) mit abziehbarer Deckelfolie (TYVEK-Polyethylen) verpackt.

Packungsgrößen:

Ein intrauterines System mit Insertionsvorrichtung.

Bündelpackung: 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 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 ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Jedes System ist unter Einhaltung aseptischer Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. 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 und eine benutzte Insertionsvorrichtung 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

91463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juli 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. Oktober 2019

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

