# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levosert One 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist Levonorgestrel.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS)

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Levosert One wird in das Cavum uteri eingelegt und ist im Anwendungsgebiet der Kontrazeption acht Jahre wirksam und hat im Anwendungsgebiet der Hypermenorrhö eine Wirksamkeit von drei Jahren gezeigt. Daher sollte Levosert One nach acht Jahren entfernt oder ersetzt werden, bzw. früher, falls wieder schwere oder störende Menstruationsblutungen auftreten.

*Insertion*
Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion von Levosert One nur durch einen in der Insertion von IUS erfahrenen und/oder für die Insertion von Levosert One geschulten Arzt/Ärztin vorgenommen wird.

Vor der Insertion sollte die Patientin sorgfältig untersucht werden, um etwaige Kontraindikationen für die Insertion des IUS festzustellen. Schließen Sie vor der Insertion eine Schwangerschaft aus. Ziehen

Sie die Möglichkeit einer Ovulation und Konzeption in Betracht, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Levosert One ist nicht zur Anwendung als postkoitales Kontrazeptivum geeignet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 unter Medizinische Untersuchung).

*Kontrazeption und Hypermenorrhö*

*Tabelle 1: Wann Levosert One bei Frauen im gebärfähigen Alter eingelegt werden soll*

| | |
|---|---|
| Beginn der Anwendung von Levosert One | - Levosert One sollte innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation in das Cavum uteri eingelegt werden. In diesem Fall bietet Levosert One ab dem Zeitpunkt der Insertion einen kontrazeptiven Schutz, und es ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.<br>- Wenn die Insertion innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation nicht möglich ist, oder die Frau keine regelmäßige Menstruation hat, kann Levosert One zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Menstruationszyklus eingelegt werden, sofern der Arzt die Möglichkeit einer vorherigen Konzeption zuverlässig ausschließen kann. Allerdings besteht in diesem Fall kein sofortiger zuverlässiger kontrazeptiver Schutz nach der Insertion. Daher sollte für die nächsten 7 Tage entweder eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung angewendet werden oder die Patientin sollte auf Vaginalverkehr verzichten, um eine Schwangerschaft zu verhindern. |
| Postpartale Insertion | Zusätzlich zu den obigen Anleitungen (Beginn der Anwendung von Levosert One):<br>Postpartale Insertionen sollten erst dann durchgeführt werden, wenn sich der Uterus wieder vollständig zurückgebildet hat, allerdings nicht früher als 6 Wochen nach der Geburt. Wenn die Rückbildung wesentlich verzögert ist, ist zu erwägen, bis zu 12 Wochen nach der Geburt zu warten. |
| Insertion nach einem Abort im ersten Trimenon | Levosert One kann sofort nach einem Abort im ersten Trimenon eingelegt werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich. |
| Austausch von Levosert One | Levosert One kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt während des Menstruationszyklus durch ein neues IUS ersetzt werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich. |
| Wechsel von einer anderen Verhütungsmethode (z. B. kombinierte hormonelle Verhütungsmittel, Implantat) | - Levosert One kann sofort eingesetzt werden, wenn hinreichend sicher ist, dass die Frau nicht schwanger ist.<br>- Notwendigkeit einer zusätzlichen Kontrazeption: Wenn seit dem Einsetzen der Menstruationsblutung mehr als 7 Tage vergangen sind, sollte die Frau für die nächsten 7 Tage auf vaginalen Geschlechtsverkehr verzichten oder einen zusätzlichen kontrazeptiven Schutz verwenden. |

*Wichtige Informationen, die während oder nach der Insertion zu beachten sind*

Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, sollte die Möglichkeit einer Perforation in Betracht gezogen werden

und es sollten geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden.

Die Patientin sollte 4 bis 6 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden, um die Rückholfäden zu kontrollieren und um sicherzustellen, dass das System korrekt positioniert ist. Eine körperliche Untersuchung allein (inklusive Kontrolle der Rückholfäden) ist möglicherweise nicht ausreichend, um eine partielle Perforation auszuschließen, und eine Ultraschallkontrolle kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Entfernen/Austausch*
Levosert One wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Zange entfernt. Wenn die Rückholfäden nicht sichtbar sind und durch eine Ultraschalluntersuchung festgestellt wird, dass sich das System im Cavum uteri befindet, kann es mit Hilfe einer schmalen Zange entfernt werden. Dies kann eine Dilatation des Zervikalkanals oder einen operativen Eingriff erforderlich machen. Nach dem Entfernen von Levosert One sollte das System untersucht werden, um sicherzustellen, dass es intakt ist.

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.

*Weiterführen der Kontrazeption nach dem Entfernen*
- Falls die Frau wünscht, diese Methode fortzusetzen, kann sofort nach dem Entfernen des bisherigen ein neues System eingelegt werden.
- Wenn die Frau nicht bei derselben Methode bleiben möchte, aber eine Schwangerschaft nicht erwünscht ist, sollte Levosert One innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation entfernt werden, sofern ein Menstruationszyklus besteht. Wenn das System zu einem anderen Zeitpunkt des Zyklus entfernt wird oder die Frau keine regelmäßigen Menstruationsblutungen hat und die Frau innerhalb der letzten Woche Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko. Um einen kontinuierlichen Empfängnisschutz zu gewährleisten, sollte mindestens 7 Tage vor der Entfernung eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung (z. B. Kondome) angewendet werden. Nach der Entfernung sollte sofort mit der neuen Verhütungsmethode begonnen werden (beachten Sie die Anweisungen zur Anwendung der neuen Verhütungsmethode).

Besondere Patientengruppen

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

*Ältere Patientinnen*
Die Anwendung von Levosert One bei postmenopausalen Frauen ist nicht angezeigt.

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

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Levosert One wurde bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Art der Anwendung

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

Levosert One ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst zum Zeitpunkt der Insertion geöffnet werden sollte. Nicht erneut sterilisieren. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. 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). Nicht verwenden, wenn die Blisterpackung beschädigt oder geöffnet ist. Nicht nach dem auf der Faltschachtel und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum „verwendbar bis“ einlegen. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Levosert One wird mit einer Patientinnenkarte im Umkarton geliefert. Füllen Sie die Patientinnenkarte aus und übergeben Sie diese nach dem Einsetzen an die Patientin.

*Vorbereitung der Insertion*

- Untersuchen Sie die Patientin, um Kontraindikationen für die Insertion von Levosert One auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 Medizinische Untersuchung).
- Führen Sie ein Spekulum ein, stellen Sie die Zervix dar und desinfizieren Sie anschließend sorgfältig Zervix und Vagina mit einer geeigneten antiseptischen Lösung.
- Wenn notwendig, lassen Sie sich von einem Assistenten/einer Assistentin unterstützen.
- Ergreifen Sie die vordere Muttermundslippe mit einer Kugelzange oder einer anderen Fasszange, um den Uterus zu stabilisieren. Wenn ein retrovertierter Uterus vorliegt, kann es sinnvoller sein, die hintere Muttermundslippe zu ergreifen. Zur Streckung des Zervikalkanals kann ein leichter Zug auf die Zange ausgeübt werden. Während der Insertion sollte die Zange in Position gehalten und ein leichter Gegenzug auf die Zervix aufrechterhalten werden.
- Schieben Sie eine Uterussonde durch den Zervikalkanal bis zum Fundus uteri vor, um die Länge des Cavum uteri zu bestimmen. Brechen Sie die Untersuchung ab, falls die Uteruslänge < 5,5 cm ist. Bestimmen Sie die Lage des Cavum uteri und schließen sie etwaige intrauterine Anomalien (z. B. Septum, submuköse Myome) oder ein früher eingelegtes intrauterines Kontrazeptivum, das nicht entfernt wurde, aus. Erwägen Sie bei Schwierigkeiten gegebenenfalls eine Dilatation des Zervikalkanals. Ist eine Zervixdilatation erforderlich, ziehen Sie den Gebrauch von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung.

Levosert One wird mittels der beigefügten Insertionsvorrichtung unter sorgfältiger Befolgung der Insertionsanleitung, die im Umkarton des Levosert-One-IUS enthalten ist, in das Cavum uteri eingelegt.

## 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.

Vor der Insertion sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine etwaige Genitalinfektion erfolgreich behandelt werden. Die Frauen sollten darüber informiert werden, dass Levosert One nicht gegen HIV (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützt (siehe den nachfolgenden Abschnitt über Infektionen des kleinen Beckens).

Die Patientin sollte 4 bis 6 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden, um die Rückholfäden zu kontrollieren und um sicherzustellen, dass das System korrekt positioniert ist. Eine vaginale Ultraschalluntersuchung kann in Erwägung gezogen werden, um die korrekte Position des Systems festzustellen. Wenn Levosert One nicht im Cavum uteri lokalisiert werden kann, sollte eine Expulsion oder eine vollständige Perforation in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt „Perforation“ weiter unten), und es kann eine Röntgenuntersuchung durchgeführt werden. Danach sollte einmal jährlich eine Nachuntersuchung durchgeführt werden, wenn klinisch indiziert auch häufiger.

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

Levosert One ist nicht zur Anwendung als postkoitales Kontrazeptivum geeignet.

*Bedingungen, unter denen Levosert One mit Vorsicht angewendet werden kann*
Levosert One ist mit Vorsicht nach Konsultation eines Facharztes anzuwenden oder gegebenenfalls zu entfernen, wenn eine der folgenden Erkrankungen vorliegt oder zum ersten Mal unter der Behandlung auftritt:
- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine transitorische zerebrale Ischämie hinweisen
- Außergewöhnlich starke oder außergewöhnlich häufige Kopfschmerzen
- Gelbsucht
- Deutliche Blutdrucksteigerung
- Maligne Bluterkrankungen oder Leukämien in Remission
- Chronische Corticosteroidtherapie
- Anamnestisch bekannte, symptomatische funktionelle Ovarialzysten
- Aktive oder zurückliegende schwere arterielle Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt
- Schwerwiegende oder mehrere Risikofaktoren für Arterienerkrankungen
- Thrombotische arterielle oder jegliche bestehende embolische Erkrankung
- Akute venöse Thromboembolien

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

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

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

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Insertion/das Entfernen*
*Allgemeine Information:* Insertion und Entfernen können mit leichten Schmerzen und Blutungen einhergehen. Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen

während oder nach der Insertion auftreten, sollten sofort eine körperliche Untersuchung und ein Ultraschall durchgeführt werden, um eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix auszuschließen (siehe auch „Perforation“).

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

*Perforation:* Eine Perforation des Corpus uteri oder der Zervix kann am häufigsten während der Insertion auftreten, obwohl sie möglicherweise erst einige Zeit später erkannt wird; sie kann die Wirksamkeit von Levosert One verringern. In einigen dieser Fälle kann das System in den Bauchraum wandern. Dies kann einhergehen mit starken Schmerzen und fortgesetzten Blutungen. Falls der Verdacht einer Perforation besteht, ist das System schnellstmöglich zu entfernen, ggf. ist ein operativer Eingriff erforderlich.

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

In einer großen prospektiv vergleichenden, nicht-interventionellen Kohortenstudie mit IUS-/IUD-Anwenderinnen (N = 61 448 Frauen) betrug die Inzidenz einer Perforation 1,3 (95 % KI: 1,1 - 1,6) pro 1 000 Insertionen für die gesamte Studienkohorte; 1,4 (95 % KI: 1,1 - 1,8) pro 1 000 Insertionen für die Studienkohorte mit einem anderen Levonorgestrel-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 2). Diese Risikofaktoren waren unabhängig vom eingesetzten IUS-/IUD-Typ.

*Tabelle 2: 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<br>(95 % KI 3,9 - 7,9;<br>n = 6 047 Insertionen) | 1,7<br>(95 % KI 0,8 - 3,1;<br>n = 5 927 Insertionen) |
| Insertion > 36 Wochen nach der Entbindung | 1,6<br>(95 % KI 0,0 - 9,1;<br>n = 608 Insertionen) | 0,7<br>(95 % KI 0,5 - 1,1;<br>n = 41 910 Insertionen) |

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. Dabei sollte in Betracht gezogen werden, eine vaginale Ultraschalluntersuchung durchzuführen, um die korrekte Position des Systems 4 bis 6 Wochen nach der Insertion zu bestimmen.

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

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

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

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

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

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

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

*Nicht auffindbare Rückholfäden:* Sind bei einer Nachkontrolle die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, ist zuerst eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Rückholfäden können sich in den Uterus oder in den Zervikalkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde, können die Rückholfäden in der Regel durch vorsichtiges Abtasten des Zervikalkanals mit einem geeigneten Instrument lokalisiert 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 extrauterin. Eine vaginale Ultraschalluntersuchung sollte zur Lokalisierung des Pessars durchgeführt werden, und bis dahin sollte zu alternativen Methoden der Kontrazeption geraten werden. Im Falle, dass eine Ultraschalluntersuchung das Pessar nicht lokalisieren kann und keine Anzeichen für eine Expulsion festgestellt wurden, sollte eine röntgenologische Abdomenleeraufnahme gemacht werden, um ein extrauterines Pessar auszuschließen.

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

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

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

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

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

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

Frauen mit einer anamnestischen ektopischen Schwangerschaft, Eileiteroperation oder entzündlicher Erkrankung des kleinen Beckens haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ektopischen Schwangerschaft. Das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei Frauen, die bereits eine ektopische Schwangerschaft hatten und Levosert One verwenden, ist unbekannt. Bei Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, insbesondere in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhoischen Frau wieder eine Blutung auftritt. Ektopische Schwangerschaften können einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen und den Verlust der Fertilität zur Folge haben.

*Ovarialzysten:* Bei Frauen im gebärfähigen Alter kommt es normalerweise zu ovulatorischen Zyklen mit Follikelruptur. Manchmal ist die 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 One mit 280 Frauen mit starker Menstruationsblutung, von denen 141 Levosert One erhielten, wurden bei 9,9 % der Frauen nach 12 Monaten nach der Insertion

Ovarialzysten (symptomatisch und asymptomatisch) 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 anwendeten, auf, und 0,3 % der Frauen brachen die Anwendung von Levosert One aufgrund einer Ovarialzyste ab.

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

*Psychiatrische Erkrankungen:* 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 One zählt, liegt möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie bei Anwenderinnen von KOK. Für reine Gestagen-Kontrazeptiva beruht die Evidenz jedoch auf wesentlich geringeren Anwenderinnenzahlen und ist daher weniger aussagekräftig als die für KOK.

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

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-$P_{450}$-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 arzneimittelmetabolisierende Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), die Serumkonzentration von Levonorgestrel erhöhen. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Levosert One ist nicht bekannt, aufgrund des lokalen Wirkmechanismus wird aber nicht angenommen, dass dieser von großer Bedeutung ist.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Levosert One ist während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht anzuwenden. Kommt es während der Anwendung von Levosert One *in situ* versehentlich zu einer Schwangerschaft (siehe 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 One oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen.

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

*Lokale Exposition mit Levonorgestrel*
Des Weiteren kann aufgrund der intrauterinen Levonorgestrelexposition 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 Levonorgestrelexposition durch ein eingesetztes levonorgestrelfreisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

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

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

In der nachfolgenden Tabelle 3 werden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien.

*Tabelle 3: 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 Vaginalinfek-tion<br>Vulvovaginale Pilzinfektion | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfindlich-keitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depressive Stimmung<br>Nervosität<br>Verminderte Libido | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen<br>Migräne<br>Präsynkope | Synkope | |
| Gefäßerkrankun-gen | | Schwindel | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | | Bauchschmer-zen/abdominale Beschwerden<br>Übelkeit<br>Bauch aufgetrieben<br>Erbrechen | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Akne | | Alopezie<br>Hirsutismus<br>Pruritus<br>Ekzem<br>Chloasma/ Hyperpigmen-tierung der Haut | Hautausschlag<br>Urtikaria |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen | | Rückenschmer-zen | | |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | | | Schwangerschaft ektopisch | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Uterus-/ Vaginal-blutungen einschließlich Schmier-blutungen, Oligomenorrhö, Amenorrhö | Becken-schmerzen<br>Dysmenorrhö<br>Genitalausfluss<br>Vulvovaginitis<br>Brustspannen<br>Brustschmerzen<br>Dyspareunia | Uterusperforation*<br>Entzündliche Beckenerkrankung<br>Endometritis<br>Zervizitis<br>Normaler Papanicolaou-Abstrich, | |

| 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)** |
| | Gutartige Ovarialzysten | Uterusspasmen | Klasse II | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen während des Eingriffs Eingriffsbe-dingte Blutung | Expulsion des Intrauterin-pessars | Ödem | |
| Untersuchungen | | Gewichts-zunahme | | |

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

*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 Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*
Bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-IUS wurde über Fälle von Brustkrebs berichtet (Häufigkeit nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Levonorgestrel ist ein Gestagen, das in der Gynäkologie in verschiedener Weise eingesetzt wird: als die Gestagen-Komponente in oralen Kontrazeptiva sowie bei der Hormonersatztherapie oder als

Einzelsubstanz zur Kontrazeption in der Minipille und subdermalen Implantaten. Levonorgestrel kann ebenfalls direkt in Form eines IUS in das Cavum uteri eingesetzt werden. Dies ermöglicht eine sehr niedrige Tagesdosierung, da das Hormon direkt im Zielorgan freigesetzt wird. Der kontrazeptive Wirkmechanismus des Levonorgestrel-IUS beruht hauptsächlich auf hormonellen Wirkungen, die die folgenden Veränderungen erzeugen:

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

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

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

Klinische Wirksamkeit

*Kontrazeptive Studie*

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

*Tabelle 4: Kumulativer und jährlicher Pearl-Index in der primären Wirksamkeitsgruppe (16 bis 35 Jahre alt bei Studienbeginn)*

| **Jahr** | **Schwanger-schaften** | **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*

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 One amenorrhoisch, am Ende des zweiten Jahres der Anwendung 27 %, am Ende des dritten Jahres der Anwendung 36 %, am Ende des vierten Jahres der Anwendung 37 %, am Ende des fünften Jahres der Anwendung 40 %, am Ende des sechsten Jahres der Anwendung 40 %, am Ende des siebten Jahres der Anwendung 39 % und am Ende des achten Jahres der Anwendung 39 %.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die initiale *in-vivo*-Freisetzungsrate von 20,4 Mikrogramm/Tag Levonorgestrel aus Levosert One reduziert sich während des ersten Jahres auf 17,7 Mikrogramm/Tag, während des zweiten Jahres auf 15,3 Mikrogramm/Tag, während des dritten Jahres auf 13,3 Mikrogramm/Tag, während des vierten Jahres auf 11,5 Mikrogramm/Tag, während des fünften Jahres auf 10,0 Mikrogramm/Tag, während des sechsten Jahres auf 8,7 Mikrogramm/Tag, während des siebten Jahres auf 7,5 Mikrogramm/Tag und während des achten Jahres auf 6,5 Mikrogramm/Tag. Die Freisetzung von Levonorgestrel erfolgt direkt in das Cavum uteri, mit geringen Plasmakonzentrationen (252 ± 123 pg/ml 7 Tage nach Insertion und 88 ± 37 pg/ml nach 8 Jahren), die nur geringfügige systemische Wirkungen zur Folge haben.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Membran
α-Hydro-ω-hydroxypolydimethylsiloxan-Siliciumdioxid

T-Körper
Polyethylen niedriger Dichte (T-Körper) mit Bariumsulfat

Rückholfaden
Polypropylen
Ciaftalan-Kupfer

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Levosert-One-IUS mit Insertionssystem ist einzeln in eine thermogeformte Plastik-Blisterpackung mit abziehbarer Folie verpackt. Die sterile Blisterpackung ist in einem Umkarton verpackt, zusammen mit der Gebrauchsinformation und der Patientinnenkarte.

Packungsgrößen:
Ein intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem mit Insertionssystem.
Fünf intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme mit Insertionssystem.
Bündelpackung mit fünf Packungen mit je einem intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystem mit Insertionssystem.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2204982.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Dezember 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

04.2026

## 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.