

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels muss die Patientin im Rahmen eines Einverständnisverfahrens über die Risiken bei der Anwendung aufgeklärt werden. Im Rahmen dieser Aufklärung muss der Patientin ein spezieller Einverständnisbogen und die Gebrauchsinformation ausgehändigt werden. Der Einverständnisbogen muss von der Patientin und dem Arzt vor der Insertion von Levosert unterschrieben werden (siehe Einverständnisbogen).

**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 verringert sich schrittweise um ca. 50 % nach 5 Jahren.

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. An der Öse 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**

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.

Levosert ist in den Anwendungsgebieten Kontrazeption und Hypermenorrhö fünf Jahre wirksam. Daher sollte es nach 5-jähriger Liegedauer entfernt werden.

Falls die Patientin wünscht, diese Methode fortzusetzen, kann sofort ein neues System eingesetzt werden. In diesem Fall ist kein zusätzlicher Kontrazeptionsschutz erforderlich.

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 auf der Verpackung angegebenen Monat einlegen.

Levosert wird mittels der beigefügten Insertionsvorrichtung (Abbildung 1) unter sorgfältiger Befolgung der Insertionsanleitung in das Cavum uteri eingelegt.

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

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.

**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.**

Beschreibung

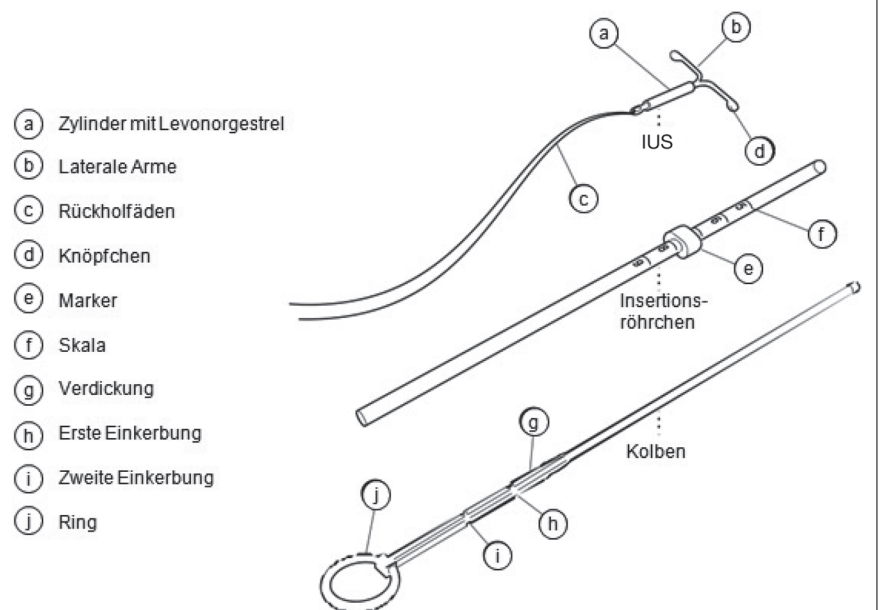
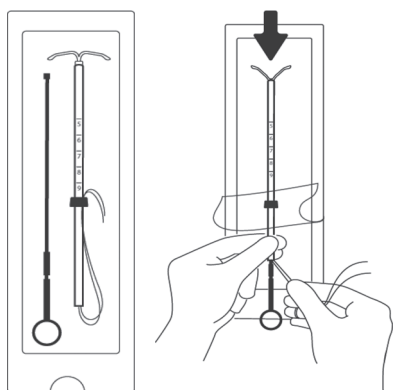


Abbildung 1

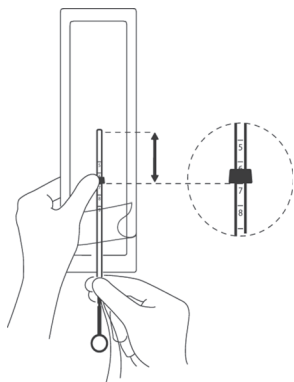
4. Bestimmen Sie mittels einer gynäkologischen Untersuchung die Lage (Anteversion, Retroversion) und Größe des Uterus. Schließen Sie eine Schwangerschaft und Kontraindikationen aus.
5. Führen Sie ein Spekulum ein, benutzen Sie eine geeignete antiseptische Lösung, um Vagina und Zervix zu reinigen.
6. Benutzen Sie Zervixdilatoren, falls eine Zervixstenose festgestellt wird. Setzen Sie keine Gewalt ein, um einen etwaigen Widerstand zu überwinden.
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**



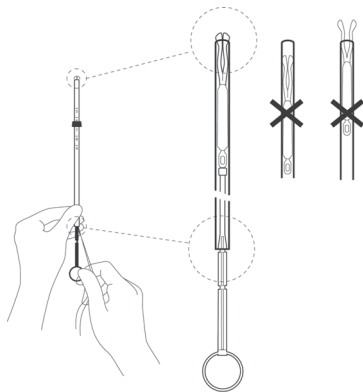
**Führen Sie den Kolben und das IUS in das Insertionsröhrchen ein.**

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.

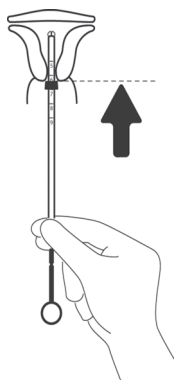


**Justieren Sie die Position des IUS im Insertionsröhrchen.**

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.

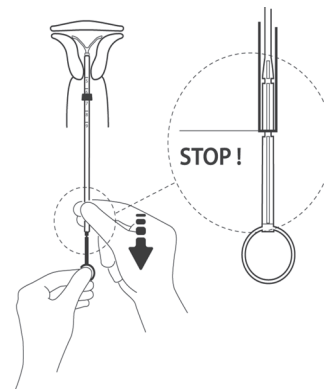
**Insertion**



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

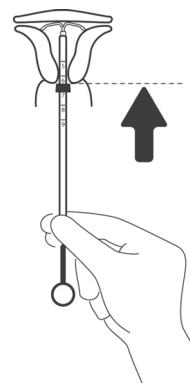
Entnehmen Sie das gesamte System der Blisterpackung, halten Sie dabei Kolben und Röhrchen in der korrekt justierten Position fest.

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



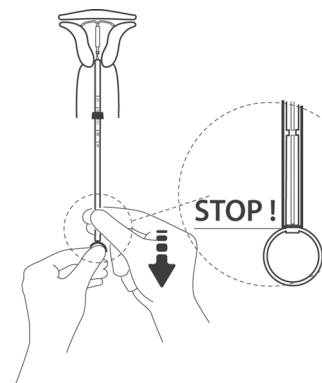
**Entfalten Sie die Arme des intrauterinen Systems.**

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.



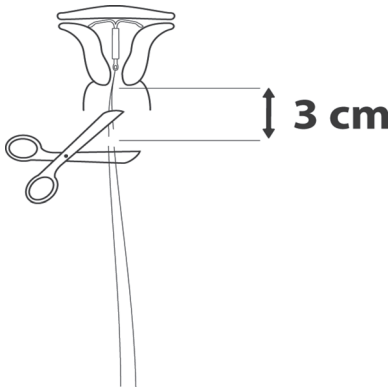
**Drücken Sie das IUS gegen den Fundus.**

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.

#### 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. 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](http://www.bfarm.de).

#### Wie Levosert zu entfernen ist

Levosert wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Zange entfernt. Wenn die Fäden nicht sichtbar sind und sich das Pessar im Cavum uteri befindet, kann es mit Hilfe einer schmalen Zange 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, es sei denn, unmittelbar nach dem Entfernen wird ein neues System eingelegt.

Nach dem Entfernen von Levosert sollte das Pessar auf seine Intaktheit untersucht werden. 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 Lösung 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 Sympto-

me, 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 wieder herzustellen. Die Atemwege müssen frei gehalten 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 % CI: 1,1–1,6) pro 1.000 Insertionen für die gesamte Studienkohorte; 1,4 (95 % CI: 1,1–1,8) pro 1.000 Insertionen für die Studienkohorte mit einem anderen LNG-IUS und 1,1 (95 % CI: 0,7–1,6) pro 1.000 Insertionen in der Kupfer-IUD-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass sowohl Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und 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.

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-Intrauterinpessar (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:** Zu den Symptomen einer partiellen oder kompletten Expulsion jedes IUS gehören Blutungen und Schmerzen. Ein System kann jedoch auch aus dem Cavum uteri ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin merkt, und damit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirksamkeit von Levonorgestrel vermindert sein. Da das Pessar die Menstruationsblutung vermindert, kann eine verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein. Ein disloziertes Levosert sollte entfernt und durch ein neues ersetzt werden. Der Patientin sollte erklärt werden, wie sie das Vorhandensein der Rückholfäden von Levosert überprüft und dass sie unverzüglich ihren Arzt aufsuchen sollte, falls sie die Rückholfäden nicht mehr erfühlen kann.

**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 extrateruterin. Eine Ultraschalluntersuchung sollte zur Lokalisierung des Pessars durchgeführt werden, und bis dahin sollte zu alternativen Methoden der Kontrazeption geraten werden. Im Falle, dass eine Ultraschalluntersuchung das Pessar nicht lokalisieren kann und keine Anzeichen für eine Expulsion festgestellt wurden, sollte eine röntgenologische Abdomenleeraufnahme gemacht werden, um ein extrauterines Pessar auszuschließen.

**Blutungsunregelmäßigkeiten**

**Irrreguläre 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 amenorrhoeischen 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.

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

**Andere Risiken während der Anwendung**

**Ektopische Schwangerschaft:** Das absolute Risiko für eine ektopische Schwangerschaft bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-IUS ist gering. Wenn eine Frau jedoch unter Anwendung von Levosert *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. 0,13 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 anamnesticen 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

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 % CI 3,9–7,9; n = 6.047 Insertionen)	1,7 (95 % CI 0,8–3,1; n = 5.927 Insertionen)
Insertion > 36 Wochen nach der Entbindung	1,6 (95 % CI 0,0–9,1; n = 608 Insertionen)	0,7 (95 % CI 0,5–1,1; n = 41.910 Insertionen)



verwenden, ist unbekannt. Bei Unterleibschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, insbesondere in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhöischen Frau wieder eine Blutung auftritt. Ektopische Schwangerschaften können einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen und den Verlust der Fertilität zur Folge haben.

**Ovarialzysten:** Bei Frauen im gebärfähigen Alter kommt es normalerweise zu ovulatorischen Zyklen mit Follikelruptur. Manchmal ist die 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 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.

#### **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 Gestagen-haltigen 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-P<sub>450</sub>-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), das System zu entfernen sowie ein Abbruch der Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, da ein hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Abort, Infektion und Sepsis) besteht. Das Entfernen von Levosert oder die Untersuchung des Uterus kann 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**

Aufgrund der intrauterinen Anwendung und der lokalen Hormonexposition sollte das mögliche Auftreten virilisierender Effekte beim Fetus in Erwägung gezogen werden. Klinische Erfahrungen über den Verlauf von Schwangerschaften unter Anwendung von Levonorgestrel-IUS *in situ* sind aufgrund der hohen kontrazeptiven Wirksamkeit begrenzt, aber die Patientin sollte darüber informiert werden, dass in den Fällen, in denen die Schwangerschaft mit liegendem IUS ausgetragen wurde, bis heute keine Hinweise auf Missbildungen vorliegen, die

durch ein Levonorgestrel-haltiges IUS *in situ* verursacht wurden.

##### **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**

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

Zu den sehr häufigen unerwünschten Wirkungen (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 Tabelle auf Seite 6 werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen nach MedDRA SOCs 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 Entfer-

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	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen/abdominale Beschwerden Übelkeit Bauch aufgetrieben Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne		Alopezie Hirsutismus Pruritus Ekzem Chloasma/Hyperpigmentierung der Haut	Hautausschlag Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterus-/Vaginalblutungen einschließlich Schmierblutungen, Oligomenorrhö, Amenorrhö Gutartige Ovarialzysten	Beckenschmerzen Dysmenorrhö Genitalausfluss Vulvovaginitis Brustspannen Brustschmerzen Dyspareunia Uterusspasmen	Entzündliche Beckenerkrankung Endometritis Zervicitis Normaler Papanicolaou-Abstrich, Klasse II	Uterusperforation*
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Schwangerschaft ektopisch	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen während des Eingriffs Eingriffsbedingte Blutung	Expulsion des Intrauterin-pessars	Ödem	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

\* Diese Häufigkeit basiert auf klinischen Studien, in denen stillende Frauen ausgeschlossen waren. In einer groß angelegten prospektiven, vergleichenden, nicht-interventionellen Kohortenstudie bei IUS-/IUD-Anwenderinnen war die Häufigkeit von Perforationen bei Frauen, die stillten oder bei denen eine Insertion bis zu 36 Wochen nach der Entbindung vorgenommen wurde, „gelegentlich“ (siehe Abschnitt 4.4).

nung 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 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 das Cavum uteri eingesetzt werden in Form eines IUS. 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
- Viskositäts-erhöhung 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.

##### Klinische Wirksamkeit **Kontrazeptive Studie**

Levosert bietet, wenn es unter Befolgung der Insertionsanleitung eingelegt wird, kon-

trazeptiven 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 0,15 (95 % CI: 0,02, 0,55) am Ende des ersten Jahres und 0,20 (95 % CI: 0,09, 0,37) am Ende des fünften Jahres. 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 37 %, am Ende des vierten Jahres der Anwendung 37 % und am Ende des fünften Jahres der Anwendung 42 %.

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

#### **Starke Menstruationsblutung**

In einer klinischen Studie, in der Frauen mit starker Menstruationsblutung ( $\geq 80$  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 starker Menstruationsblutung um 88 % verringert, und eine Verringerung von 82 % wurde während der Dauer der Studie (12 Monate) aufrechterhalten. Eine starke Menstruationsblutung, die durch submuköse Myome verursacht wird, könnte weniger gut auf die Behandlung ansprechen. Die Verminderung des Blutverlustes bei Frauen mit starker Menstruationsblutung begünstigt einen Anstieg des Hämoglobins.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die initiale *in-vivo*-Freisetzungsrate von 19,5 Mikrogramm/Tag Levonorgestrel aus Levosert reduziert sich während des ersten Jahres auf 17,0 Mikrogramm/Tag und während des fünften Jahres auf 9,8 Mikrogramm/Tag. Die Freisetzung von Levonorgestrel erfolgt direkt in das Cavum uteri, mit geringen Plasmakonzentrationen ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 Tage nach Insertion und  $113 \pm 50$  pg/ml nach 5 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 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.

#### **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**

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.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

##### **Örtlicher Vertreter**

Gedeon Richter Pharma GmbH  
Eiler Straße 3W  
51107 Köln  
Tel.: 0221 888 90444  
Fax: 01803433366  
E-Mail: [service@gedeonrichter.de](mailto:service@gedeonrichter.de)  
[www.gedeonrichter.de](http://www.gedeonrichter.de)

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

91463.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juli 2015

#### **10. STAND DER INFORMATION**

16.11.2018

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt