

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kyleena 19,5 mg intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem enthält 19,5 mg Levonorgestrel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Details zu Freisetzungsraten siehe Abschnitt 5.2

3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS).

Das Arzneimittel besteht aus einem weißlichen oder blassgelben, mit einer halb durchsichtigen Membran umhüllten Arzneimittelkern, der auf dem vertikalen Schaft eines T-förmigen Körpers befestigt ist. Zusätzlich enthält der vertikale Schaft nahe den horizontalen Armen einen Silberring. An dem einen Ende des vertikalen Schafts des weißen T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen Ende zwei horizontale Arme. An der Öse sind blau gefärbte Rückholfäden angebracht. Der vertikale Schaft des IUS befindet sich im Insertionsrohr an der Spitze des Inserters. Der Inserter besteht aus Handgriff und Schieber zusammen mit Ring, Verschluss, gebogenem Insertionsrohr und Kolben. Die Rückholfäden befinden sich innerhalb des Insertionsrohrs und des Handgriffs.

Abmessungen von Kyleena: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Empfängnisverhütung für eine Dauer von bis zu 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kyleena wird in das *Cavum uteri* eingelegt und ist bis zu fünf Jahre lang wirksam.

Insertion und Entfernen/Austausch

Es wird empfohlen, dass die Insertion von Kyleena nur durch einen in der Insertion von IUS erfahrenen und/oder für die Insertion von Kyleena geschulten Arzt vorgenommen wird.

Kyleena ist innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Menstruation in das *Cavum uteri* einzulegen. Kyleena kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt während des Zyklus durch ein neues IUS ersetzt werden. Kyleena kann auch nach einem Abort im ersten Trimester sofort eingelegt werden.

Postpartale Insertionen sind erst dann durchzuführen, wenn sich der Uterus wieder vollständig rückgebildet hat, allerdings nicht früher als sechs Wochen nach der Geburt. Wenn die Rückbildung wesentlich verzögert ist, ist zu erwägen, bis zu 12 Wochen nach der Geburt zu warten.

Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, sollte die Möglichkeit einer Perforation bedacht werden und unverzüglich geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden. Eine körperliche Untersuchung alleine ist möglicherweise nicht ausreichend, um eine partielle Perforation auszuschließen.

Kyleena kann durch den im Ultraschall sichtbaren Silberring und die blau gefärbten Rückholfäden von anderen IUS unterschieden werden. Der T-förmige Rahmen von Kyleena enthält Bariumsulfat, wodurch er bei einer Röntgenuntersuchung sichtbar ist.

Kyleena wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Pinzette 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 eine Operation erforderlich machen.

Das System muss spätestens am Ende des fünften Jahres entfernt werden. Wenn die Frau bei derselben Methode bleiben möchte, kann sofort nach dem Entfernen des bisherigen ein neues System eingelegt werden.

Ist eine Schwangerschaft nicht erwünscht, ist Kyleena innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation zu entfernen, sofern ein regelmäßiger Menstruationszyklus besteht. Wenn das System zu einem anderen Zeitpunkt des Zyklus entfernt wird oder die Frau keine reguläre Menstruation hat und die Frau innerhalb der letzten Woche (ungeschützten) Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko. Um eine fortwährende Kontrazeption zu gewährleisten, ist unmittelbar ein neues System einzulegen oder eine alternative kontrazeptive Methode zu verwenden.

Nach dem Entfernen von Kyleena ist das System auf seine Intaktheit zu untersuchen.

Ältere Patientinnen

Die Anwendung von Kyleena bei postmenopausalen Frauen ist nicht angezeigt.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Kyleena wurde bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Kyleena ist bei Frauen mit akuter Lebererkrankung oder Lebertumor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kyleena wurde bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung dieses Arzneimittels vor der Menarche ist nicht angezeigt.
Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit siehe Abschnitt 5.1

Art der Anwendung

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von Fachärzten eingelegt werden.

Kyleena wird in einem Inserter in einer sterilen Verpackung geliefert, die ein Einlegen mit einer Hand erlaubt. Die Verpackung darf erst unmittelbar vor der Insertion geöffnet werden. Nicht resterilisieren.

In der gelieferten Form ist Kyleena nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwenden, wenn der Blister beschädigt oder geöffnet ist. Nicht nach dem auf der Faltschachtel und dem Blister nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum einlegen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Der Außenkarton von Kyleena enthält eine Patienten-Erinnerungskarte. Füllen Sie die Patienten-Erinnerungskarte aus und geben Sie sie Ihrer Patientin nach der Insertion.

Vorbereitung zur Insertion

- Untersuchen Sie die Patientin, um die Größe und Lage des Uterus zu bestimmen und akute Genitalinfektionen oder andere Kontraindikationen für die Insertion von Kyleena festzustellen. Bei jeglichen Zweifeln hinsichtlich einer Schwangerschaft ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.
- Führen Sie ein Spekulum ein, stellen Sie die Zervix dar und reinigen Sie anschließend sorgfältig Zervix und Vagina mit einer geeigneten antiseptischen Lösung.
- Wenn notwendig, lassen Sie sich von einer Assistentin/einem Assistenten unterstützen.
- Ergreifen Sie die vordere Zervixlippe mit einer intrauterinen Faszange oder anderen Zange um den Uterus zu stabilisieren. Wenn ein retrovertierter Uterus vorliegt, kann es zweckmäßiger sein, die hintere Zervixlippe 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 vorsichtig durch den Zervikalkanal bis zum Fundus vor, um die Tiefe zu messen und die Ausrichtung des Cavum uteri zu bestimmen und intrauterine Missbildungen (z. B. Septum, submuköse Myome) oder ein früher eingelegtes und nicht entferntes Intrauterinpressar auszuschließen. Bei Schwierigkeiten erwägen Sie eine Dilatation des Kanals. Wenn eine Dilatation des Zervikalkanals erforderlich ist, ziehen Sie die Anwendung von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung.

Einlage

1. Öffnen Sie zunächst die sterile Verpackung vollständig (Abbildung 1).
Anschließend aseptisch und mit sterilen Handschuhen arbeiten.

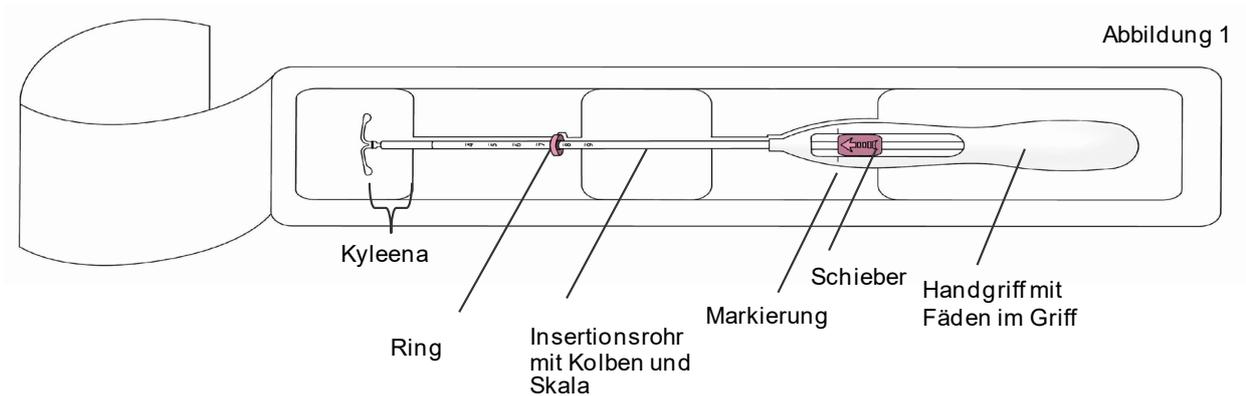


Abbildung 1

2. Schieber in Pfeilrichtung **nach vorne** in die vorderste Position schieben, um Kyleena in das Insertionsrohr zu laden (Abbildung 2)

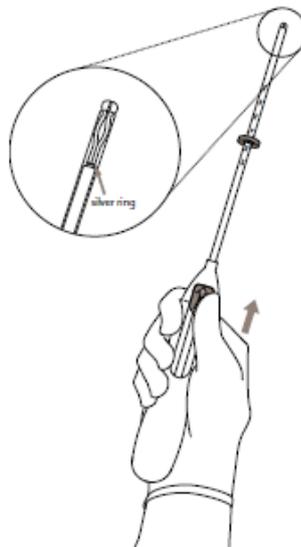


Abbildung 2

WICHTIG! Schieber nicht nach unten ziehen, da dies zu einer vorzeitigen Freigabe von Kyleena führen könnte. Nach der Freigabe kann Kyleena nicht erneut geladen werden.

3. Halten Sie den Schieber in der **vordersten Position**, stellen Sie den **oberen Rand** des Ringes entsprechend der zuvor ermittelten Uterussondenlänge ein (Abbildung 3).

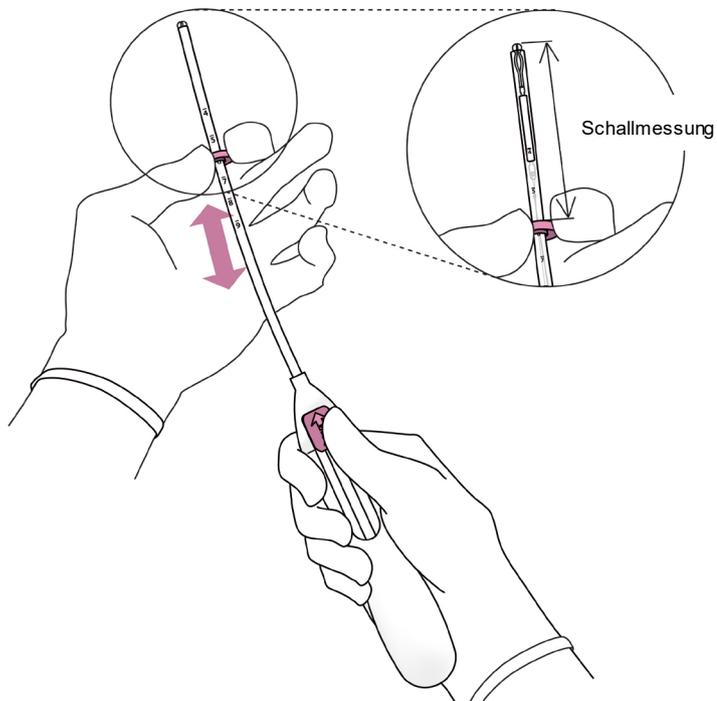


Abbildung 3

4. Während Sie den Schieber in der **vordersten Position** halten, führen Sie den Inserter vorsichtig durch die Zervix ein, bis der Ring ca. 1,5-2,0 cm von der Cervix uteri entfernt ist (Abbildung 4)

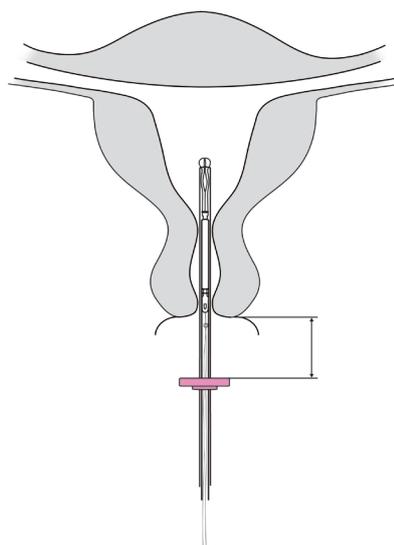


Abbildung 4

1,5–2,0 cm

WICHTIG! Föhren Sie den Inserter nicht mit Gewalt ein. Dilatieren Sie bei Bedarf den Zervixkanal.

5. Während Sie den Insertor stabil halten, **ziehen Sie den Schieber bis zur Markierung**, um die horizontalen Arme von Kyleena zu entfalten (Abbildung 5).

Warten Sie 5-10 Sekunden, bis sich die horizontalen Arme vollständig entfaltet haben.

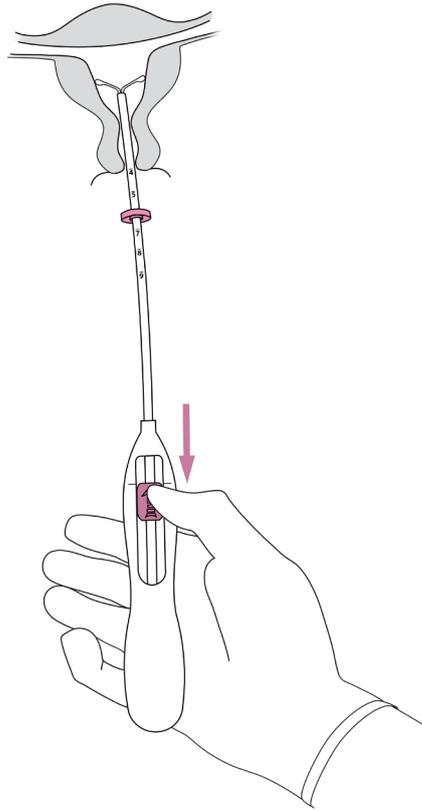


Abbildung 5

6. Schieben Sie den Insertor vorsichtig in Richtung Fundus uteri vor, **bis der Ring die Zervix berührt**. Kyleena befindet sich nun in der Fundusposition (Abbildung 6).

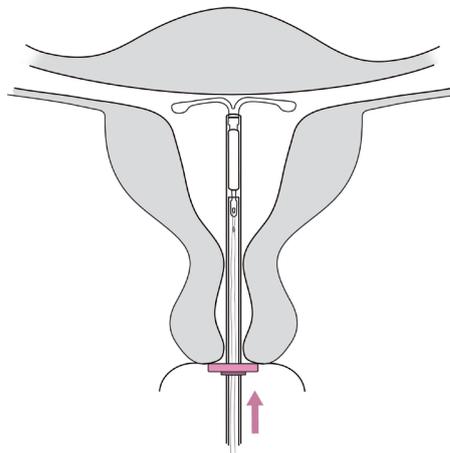
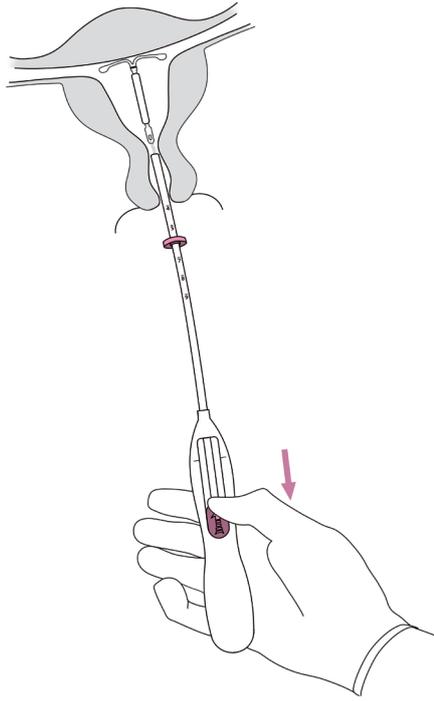


Abbildung 6

Abbildung 7

7. Halten Sie weiterhin den Inserter stabil und setzen Sie Kyleena frei, indem Sie den Schieber ganz nach unten hinunterziehen (Abbildung 7). Während Sie den Schieber ganz nach unten halten, entfernen Sie den Inserter durch vorsichtiges Herausziehen. **Schneiden Sie die Fäden** so ab, dass sie ca. **2-3 cm** außerhalb der Zervix sichtbar sind.



WICHTIG! Wird vermutet, dass sich das System nicht in korrekter Position befindet, überprüfen Sie die Lage von Kyleena (z. B. mit Ultraschall). Entfernen Sie das System, wenn es nicht korrekt im Cavum uteri positioniert ist. **Ein entferntes System darf nicht erneut eingeführt werden.**

Entfernen/Austausch

Zum Entfernen/Austauschen siehe Abschnitt 4.2, „*Insertion und Entfernen/Austausch*“.

Kyleena wird durch Ziehen an den Fäden mit einer Zange entfernt (Abbildung 8).

Unmittelbar nach dem Entfernen kann eine neue Kyleena eingelegt werden.

Nach dem Entfernen ist das System zu untersuchen um sicherzustellen, dass es vollständig ist.

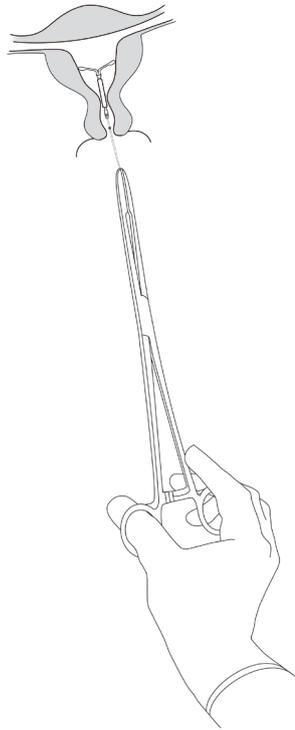


Abbildung 8

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- akute oder rezidivierende entzündliche Beckenerkrankung (PID) oder Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für Beckeninfektionen verbunden sind;
- akute Zervizitis oder Vaginitis;
- postpartale Endometritis oder septischer Abort in den vorangegangenen drei Monaten;
- zervikale intraepitheliale Neoplasie bis zur Rückbildung;
- maligne Erkrankung von Uterus oder Zervix;
- gestagen-sensitive Tumoren, z. B. Mammakarzinom;
- anomale vaginale Blutung unbekannter Ätiologie;
- angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus einschließlich Uterusmyome, die die Einlage und/oder Retention des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems behindern würden (d. h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen würden);
- akute Lebererkrankung oder Lebertumor;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kyleena ist mit besonderer Vorsicht nach Konsultation eines Facharztes anzuwenden oder gegebenenfalls zu entfernen, wenn eine der folgenden Erkrankungen vorliegt oder zum ersten Mal auftritt:

- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine transitorische zerebrale Ischämie hinweisen
- außergewöhnlich starke Kopfschmerzen
- Ikterus
- deutliche Blutdrucksteigerung
- schwere arterielle Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Niedrig dosiertes Levonorgestrel kann die Glucosetoleranz beeinflussen, deshalb ist bei Diabetikerinnen, die Kyleena anwenden, der Blutzuckerspiegel zu überwachen. Im Allgemeinen ist jedoch eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen, die ein IUS mit Levonorgestrel anwenden, nicht notwendig.

Medizinische Untersuchungen/Konsultationen

Vor der Insertion muss die Patientin über Nutzen und Risiken von Kyleena einschließlich der Anzeichen und Symptome einer Perforation und über das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft (siehe unten) aufgeklärt werden. Es ist eine körperliche Untersuchung einschließlich Becken und Brüste durchzuführen. Ein Zervikalabstrich ist, wenn vom Arzt für notwendig befunden, vorzunehmen. Eine Schwangerschaft und sexuell übertragbare Krankheiten sind auszuschließen. Genitalinfektionen sind vor der Einlage mit nachweisbarem Therapieerfolg zu behandeln. Die Lage des Uterus und die Größe des Cavum uteri müssen bestimmt werden. Die korrekte Positionierung von Kyleena im Fundus ist wichtig für die verlässliche Wirksamkeit und um das Risiko einer Expulsion zu senken. Deshalb sind die Anleitungen zur Insertion genau zu befolgen.

Dem Training der korrekten Insertionstechnik ist besondere Beachtung zu schenken.

Insertion und Entfernen können mit Schmerzen und Blutungen einhergehen. Das Verfahren kann eine vasovagale Reaktion hervorrufen (z. B. Synkope oder bei Epileptikerinnen ein Krampfanfall).

Die Patientin ist 4 bis 6 Wochen nach der Insertion noch einmal zu untersuchen, um die Rückholfäden zu kontrollieren und sicherzustellen, dass das System korrekt sitzt. Danach werden einmal jährliche oder bei klinischem Bedarf häufigere Nachuntersuchungen empfohlen.

Kyleena ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Die Anwendung von Kyleena zur Behandlung von starken Menstruationsblutungen oder zum Schutz vor endometrialer Hyperplasie während einer Estrogen-Substitutionstherapie ist nicht belegt und wird deshalb auch nicht zur Anwendung empfohlen.

Ektopische Schwangerschaft

In klinischen Studien lag die Gesamtinzidenz der ektopischen Schwangerschaften unter Kyleena bei ca. 0,2 pro 100 Frauenjahre. Ungefähr die Hälfte der Schwangerschaften, die unter Kyleena auftreten, ist wahrscheinlich ektopisch.

Frauen, die Kyleena in Erwägung ziehen, sind über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufzuklären. Bei Frauen, die während der Anwendung von Kyleena schwanger werden, ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen und abzuklären.

Frauen mit einer früheren ektopischen Schwangerschaft, Eileiteroperationen oder Beckeninfektionen tragen ein erhöhtes Risiko für ektopische Schwangerschaften. Bei

Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, besonders in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhöischen Frau eine Blutung auftritt.

Da eine ektopische Schwangerschaft Einfluss auf die spätere Fertilität nehmen kann, sind der Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Kyleena in jedem individuellen Fall sorgfältig abzuwägen.

Auswirkungen auf das Blutungsmuster

Bei den meisten Anwenderinnen von Kyleena sind Auswirkungen auf das menstruale Blutungsmuster zu erwarten. Diese Veränderungen sind durch die direkte Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium bedingt und korrelieren unter Umständen nicht mit der ovariellen Aktivität.

In den ersten Anwendungsmonaten treten häufig unregelmäßige Blutungen und Schmierblutungen auf. Danach führt die starke Unterdrückung des Endometriums zu kürzeren und schwächeren Menstruationsblutungen. Eine schwache Blutung entwickelt sich häufig zu einer Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe.

In klinischen Studien traten bei Anwenderinnen allmählich seltenere Menstruationsblutungen und/oder eine Amenorrhoe auf. Am Ende des 5. Jahres traten bei ca. 26,4 % der Anwenderinnen seltene Blutungen und/oder bei 22,6% eine Amenorrhoe auf. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss in Betracht gezogen werden, sollte innerhalb von sechs Wochen nach Beginn der letzten Menstruation keine Blutung einsetzen. Wiederholte Schwangerschaftstests sind bei amenorrhöischen Frauen nicht erforderlich, sofern nicht andere Zeichen auf eine Schwangerschaft hindeuten.

Wenn die Blutungen mit der Zeit stärker und/oder unregelmäßiger werden, sind geeignete diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, da unregelmäßige Blutungen ein Symptom für Endometriumpolypen, eine Hyperplasie oder einen Tumor und starke Blutungen ein Zeichen einer unbemerkten Expulsion des IUS sein können.

Beckeninfektion

Bei allen IUS oder Intrauterinpressaren wurde von Beckeninfektionen berichtet. Obwohl Kyleena und der Insertor selbst steril sind, können sie bei einer bakteriellen Kontamination während der Einlage Mikroorganismen in den oberen Genitaltrakt befördern. In klinischen Studien wurden entzündliche Beckenerkrankungen (pelvic inflammatory disease, PID) häufiger zu Beginn der Anwendung von Kyleena beobachtet, was mit den veröffentlichten Daten für Kupfer-Intrauterinpressare übereinstimmt, bei denen die Häufigkeit von PID in den ersten 3 Wochen nach der Einlage am größten ist und danach abnimmt.

Vor der Wahl der Anwendung von Kyleena sind die Patientinnen vollständig auf Risikofaktoren für Beckenentzündungen (z. B. mehrere Geschlechtspartner, sexuell übertragene Infektionen, Vorgeschichte einer PID) zu untersuchen. Beckenentzündungen wie z. B. PID können schwerwiegende Folgen haben und die Fertilität beeinträchtigen sowie das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöhen.

Wie bei anderen gynäkologischen oder operativen Eingriffen kann nach einer IUS-Insertion eine schwere Infektion oder eine Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A), wenn auch äußerst selten, auftreten.

Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder Unterleibsinfektionen auftreten oder wenn eine akute Infektion schwerwiegend verläuft oder nicht auf die Behandlung anspricht, muss Kyleena entfernt werden.

Auch bei nur schwachen Symptomen einer Infektion sind bakteriologische Untersuchungen und eine Beobachtung der Patientin angezeigt.

Expulsion

In klinischen Studien mit Kyleena war die Inzidenz einer Expulsion niedrig (<4% der Insertionen) und lag im selben Bereich wie bei anderen Intrauterinpressaren und intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen. Symptome einer teilweisen oder vollständigen Expulsion von Kyleena können Blutungen oder Schmerzen sein. Eine teilweise oder vollständige Expulsion kann jedoch auch vorkommen, ohne dass es die Frau bemerkt, was zu einer verminderten oder einem vollständigen Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führt. Da Kyleena normalerweise im Laufe der Zeit die Menstruationsstärke verringert, kann eine verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Das Risiko einer Expulsion ist erhöht bei:

- Frauen mit Hypermenorrhoe in der Vorgeschichte
- Frauen mit einem zum Zeitpunkt der Insertion über dem Normalwert liegenden BMI; das Risiko steigt sukzessiv mit steigendem BMI

Die Anwenderin ist über mögliche Anzeichen einer Expulsion, sowie das Überprüfen der Rückholfäden von Kyleena aufzuklären. Wenn die Rückholfäden nicht zu ertasten sind, ist ein Arzt aufzusuchen. Eine Barrieremethode (z.B. Kondom) sollte verwendet werden, bis die Position von Kyleena bestätigt wurde.

Eine teilweise ausgestoßene Kyleena ist zu entfernen. Nach dem Entfernen kann sofort ein neues System eingelegt werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Perforation

Perforation oder Penetration des Corpus uteri oder der Zervix durch ein intrauterines Kontrazeptivum können auftreten, am häufigsten während der Insertion, auch wenn es möglich ist, dass sie erst etwas später entdeckt werden, und können die Wirksamkeit von Kyleena verringern. Wenn die Insertion mit Komplikationen verbunden ist und/oder während oder nach der Insertion außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen auftreten, müssen unverzüglich geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle ergriffen werden, um eine Perforation auszuschließen. In einem solchen Fall ist das System unverzüglich zu entfernen; ein operativer Eingriff kann erforderlich sein.

In einer groß angelegten prospektiven vergleichenden non-interventionellen Kohortenstudie bei Anwenderinnen anderer IUS (N=61.448 Frauen) lag die Perforations-Inzidenz im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, bei 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 Insertionen in der gesamten Studien-Kohorte; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 Insertionen in der Kohorte eines anderen LNG-IUS und 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 Insertionen in der Kupfer-IUS-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass das Risiko einer Perforation sowohl bei stillenden Frauen zum Zeitpunkt der Insertion als auch bis 36 Wochen nach der Entbindung erhöht ist (siehe Tabelle 1). Beide Risikofaktoren sind unabhängig vom Typ des eingesetzten IUS.

Tabelle 1: Perforations-Inzidenz per 1000 Insertionen für die gesamte Studien-Kohorte im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, gegliedert nach zum Zeitpunkt der Insertion stillenden/nichtstillenden Frauen und der Zeitspanne zwischen Entbindung und Insertion (stillende Frauen)

	Stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion	nicht stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion
Insertion ≤ 36 Wochen nach 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	1,6 (95% CI 0,0 – 9,1;	0,7 (95% CI 0,5 – 1,1;

nach Entbindung	n=608 Insertionen)	n=41.910 Insertionen)
-----------------	--------------------	-----------------------

Das Perforationsrisiko kann bei Frauen mit fixiertem retrovertiertem Uterus erhöht sein.

Bei einer Untergruppe dieser Studie (N=39.009 Frauen mit einem anderen Levonorgestrel-IUS oder Kupfer IUS, bei 73% dieser Frauen waren Informationen über die gesamten 5 Jahre der Nachbeobachtung verfügbar) lag die Perforationsinzidenz in dem auf 5 Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum bei 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) per 1000 Insertionen. Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und Insertion bis zu 36 Wochen nach der Entbindung wurden auch in der Subgruppe, die 5 Jahre nachverfolgt wurde, als Risikofaktoren bestätigt.

Eine Kontrolluntersuchung nach der Insertion soll gemäß den Anweisungen des Abschnittes „Medizinische Untersuchung/Konsultation“ durchgeführt werden, die bei Frauen mit Risikofaktoren für eine Perforation als klinisch indiziert, angepasst werden können.

Nicht auffindbare Fäden

Sind bei Nachkontrollen die Rückholfäden an der Zervix nicht sichtbar, muss eine unbemerkte Expulsion oder eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Rückholfäden können sich in die Gebärmutter oder in den Zervikalkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Liegt keine Schwangerschaft vor, so lassen sich die Fäden meist durch vorsichtiges Sondieren des Zervikalkanals mit einem geeigneten Instrument lokalisieren. Sind die Fäden nicht auffindbar, ist die Möglichkeit einer Expulsion oder Perforation in Erwägung zu ziehen. Durch eine Ultraschalluntersuchung kann die Lage des Systems ermittelt werden. Ist eine Ultraschalluntersuchung nicht möglich oder erfolglos, lässt sich Kyleena durch eine Röntgenuntersuchung lokalisieren.

Ovarialzysten/vergrößerte Follikel

Da die empfängnisverhütende Wirkung von Kyleena hauptsächlich auf lokalen Wirkungen im Uterus beruht, läuft die Ovulation bei Frauen im gebärfähigen Alter im Allgemeinen unverändert ab, einschließlich normaler Follikelentwicklung, Ovulation und Follikelatresie. Manchmal ist die Atresie der Follikel verzögert und die Follikulogenese dauert an. Solche vergrößerten Follikel sind klinisch nicht von Ovarialzysten zu unterscheiden. Ovarialzysten (einschließlich hämorrhagische Ovarialzysten und rupturierte Ovarialzysten) wurden in klinischen Studien mindestens einmal bei ca. 22,2 % der Frauen, die Kyleena anwenden, als Nebenwirkung berichtet. Meist verursachen diese Zysten keine Beschwerden, sie können jedoch in einigen Fällen von Beckenschmerzen oder Dyspareunie begleitet sein.

In den meisten Fällen bilden sich die vergrößerten Follikel im Laufe eines zwei- bis dreimonatigen Beobachtungszeitraums von selbst zurück. Ist dies nicht der Fall, sind fortlaufende Ultraschallkontrollen sowie andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen angebracht. 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sind auf mögliche Wechselwirkungen hin zu überprüfen.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Kyleena

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, woraus eine gesteigerte Clearance von Sexualhormonen resultiert.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel erhöhen, z.B.:

Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamat, Griseofulvin und Johanneskraut enthaltende Arzneimittel. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Kyleena ist nicht bekannt, aber aufgrund des lokalen Wirkmechanismus misst man ihm keine große Bedeutung zu.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Levonorgestrel, z.B.:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele HIV/HCV Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse Transcriptase-Hemmer die Plasmakonzentrationen des Progestins erhöhen oder senken.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel verringern (Enzyminhibitoren):

Starke und moderate CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol) Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Progestins erhöhen.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Nichtklinische Tests an einem anderen Levonorgestrel-haltigen IUS mit einem gleich großen Silberring und T-Körper haben gezeigt, dass eine Patientin nach der Einlage von Kyleena (MRT abhängig) unter folgenden Bedingungen ohne Gefahr einer MR-Untersuchung unterzogen werden kann:

- Statisches Magnetfeld von 3 Tesla oder weniger,
- räumliches Gradientenfeld von 36.000 Gauss/cm (360T/m) oder weniger,
- maximale durchschnittliche Ganzkörper-spezifische Absorptionsrate (SAR) von 4 W/kg im First Level Controlled Mode über 15 Minuten fortwährenden Scannings.

In nichtklinischen Tests erzielte das erwähnte Levonorgestrel-haltige IUS während einer 15-minütigen MR-Untersuchung bei 3T unter Verwendung eines transit/receive Spulenkörpers einen Temperaturanstieg von gleich oder weniger 1,8°C bei einer maximalen durchschnittlichen Ganzkörper-spezifischen Absorptionsrate (SAR) von 2,9 W/kg.

Ein geringer Anteil an Bildgebungsartefakten kann vorkommen, wenn sich das zu untersuchende Areal im selben Abschnitt oder relativ nahe zur Position von Kyleena befindet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems hat keine Auswirkungen auf den Verlauf der zukünftigen Fertilität. Nach dem Entfernen des intrauterinen Systems erlangen Frauen wieder die gleiche Fertilität wie zuvor (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft

Die Einlage von Kyleena bei schwangeren Frauen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kommt es während der Anwendung von Kyleena zu einer Schwangerschaft, so ist eine ektopische Schwangerschaft auszuschließen und Kyleena sollte so bald wie möglich entfernt werden, da bei jedem *in situ* belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder vorzeitiger Wehentätigkeit erhöht sein kann. Das Entfernen von Kyleena oder die Untersuchung des Uterus

kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen. Falls der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und das System nicht entfernt werden kann, ist die Frau über die Risiken und möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt für das Kind zu informieren. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft ist engmaschig zu überwachen. Die Frau ist anzuweisen, alle Symptome einer Schwangerschaftskomplikation wie Bauchkrämpfe mit Fieber zu berichten. Darüber hinaus kann ein erhöhtes Risiko für virilisierende Effekte bei einem weiblichen Fötus aufgrund der intrauterinen Exposition mit Levonorgestrel nicht ausgeschlossen werden. Vereinzelt hat es Fälle von Maskulinisierung der äußeren Genitalien des weiblichen Fötus nach lokaler Exposition mit Levonorgestrel während der Schwangerschaft mit einem LNG-IUS gegeben.

Stillzeit

Im Allgemeinen scheint es keine nachteiligen Auswirkungen auf Wachstum oder Entwicklung des Säuglings zu geben, wenn sechs Wochen nach der Geburt eine rein Gestagen-haltige Verhütungsmethode zur Anwendung kommt. Ein Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System hat keinen Einfluss auf die Quantität oder Qualität der Muttermilch. Bei stillenden Müttern treten geringe Gestagenmengen (ca. 0,1 % der Levonorgestrel-dosis) in die Muttermilch über.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten Frauen kommt es nach der Einlage von Kyleena zu Veränderungen im Blutungsmuster. Die Häufigkeit von Amenorrhoe und von seltenen Blutungen nimmt mit der Zeit zu, während die Häufigkeit von längeren, unregelmäßigen und häufigen Blutungen abnimmt. In klinischen Studien wurden folgende Blutungsmuster beobachtet:

Tabelle 2: In klinischen Studien unter Kyleena beobachtete Blutungsmuster

Kyleena	Erste 90 Tage	Zweite 90 Tage	Ende des 1. Jahres	Ende des 3. Jahres	Ende des 5. Jahres
Amenorrhoe	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Seltene Blutung	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Häufige Blutung	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Längere Blutung*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Unregelmäßige Blutung	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Probanden mit längerer Blutung können auch in einer der anderen Kategorien (außer Amenorrhoe) aufgeführt sein.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die unter Kyleena berichteten Häufigkeiten von Nebenwirkungen zusammengefasst. Für jede Häufigkeit werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad angegeben. Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 Sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung/Depression verringerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Gefäßerkrankungen		Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-/Beckenschmerzen	Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne/Seborrhoe	Alopezie	Hirsutismus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungsveränderungen einschließlich vermehrte und verminderte Menstruationsblutungen, Schmierblutungen, seltene Menstruationsblutungen und Amenorrhoe Ovarialzyste* Vulvovaginitis	Infektionen des oberen Genitaltrakts Dysmenorrhoe Brustschmerzen/-beschwerden Ausstoßung des Pessars (vollständig und teilweise) Genitalausfluss	Uterusperforation**
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

* In klinischen Studien mussten Ovarialzysten als Nebenwirkungen gemeldet werden, wenn sie anomal oder nicht funktionell waren und/oder im Ultraschall einen Durchmesser > 3 cm aufwiesen.

** Diese Häufigkeit basiert auf einer groß angelegten prospektiven komparativen nicht-interventionellen Kohortenstudie bei Anwenderinnen anderer Levonorgestrel-haltigen IUS oder Kupfer-IUS die zeigte, dass Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und eine Insertion innerhalb von 36 Wochen nach der Entbindung unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation sind (siehe Abschnitt 4.4 unter "Perforation"). In klinischen Studien mit Kyleena, in denen stillende Frauen ausgeschlossen waren, war die Häufigkeit der Perforation „selten“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Anwendung eines Levonorgestrel-haltigen IUS wurden Fälle von Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag, Urtikaria und Angioödem berichtet.

Wird eine Frau während der Anwendung von Kyleena schwanger, ist hierbei die relative Wahrscheinlichkeit für eine ektopische Schwangerschaft erhöht (siehe Abschnitt 4.4, „Ektopische Schwangerschaft“).

Die Rückholfäden könnten beim Geschlechtsverkehr vom Partner gespürt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit dem Insertionsverfahren oder dem Entfernen von Kyleena berichtet: Schmerzen oder Blutung während des Eingriffs, durch die Insertion bedingte vasovagale Reaktion mit Schwindel oder Synkope. Der Eingriff kann bei Epileptikerinnen einen Krampfanfall hervorrufen.

Fälle einer Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) wurden nach der IUS-Insertion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 unter „Beckeninfektion“).

Pädiatrische Population

Es wird ein gleiches Sicherheitsprofil von Kyleena bei Jugendlichen unter 18 Jahren wie bei Anwenderinnen mit 18 Jahren und älter erwartet. Zur Sicherheit bei Jugendlichen siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Kyleena hat hauptsächlich lokale Gestagen-Wirkungen im Cavum uteri.

Die hohe Levonorgestrel-Konzentration im Endometrium führt zu einer Abnahme der endometrialen Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren. Das Endometrium wird dem zirkulierenden Estradiol gegenüber relativ unempfindlich und es wird eine starke antiproliferative Wirkung beobachtet. Während der Anwendung werden morphologische Veränderungen des Endometriums und eine schwache lokale Fremdkörperreaktion beobachtet. Die Verdickung des Zervixschleims verhindert die Passage von Spermien durch den Zervikalkanal. Das lokale Milieu im Uterus und in den Tuben hemmt die Mobilität und Funktion der Spermien und verhindert dadurch die Befruchtung. In klinischen Studien mit Kyleena wurde bei der Mehrzahl der untersuchten Teilnehmerinnen eine Ovulation beobachtet. Nachweise für eine Ovulation wurden im ersten Jahr bei 23 von 26 Frauen, im zweiten Jahr bei 19 von 20 Frauen und im dritten Jahr bei allen 16 Frauen gefunden. Im vierten Jahr wurde bei der letzten Teilnehmerin der Subgruppe eine Ovulation nachgewiesen; im fünften Jahr verblieb keine Teilnehmerin in dieser Subgruppe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Kyleena wurde in einer klinischen Studie mit 1.452 Frauen im Alter von 18-35 Jahren einschließlich 39,5 % (574) nulliparen Frauen, von denen 84 % (482), die Kyleena anwendeten, nulligravid waren untersucht.

Der 1-Jahres-Pearl-Index betrug 0,16 (95 %-Konfidenzintervall 0,02 - 0,58) und der 5-Jahres-Pearl-Index lag bei 0,29 (95 %-Konfidenzintervall 0,16-0,50). Die Versagerquote betrug nach einem Jahr ungefähr 0,2 %, die kumulative Versagerquote lag nach 5 Jahren bei 1,4 %. Die Versagerquote umfasst auch Schwangerschaften, die nach nicht erkannten Expulsionen und Perforationen auftraten. Die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems hat keine Auswirkungen auf den Verlauf der zukünftigen Fertilität. In einer 5-Jahresstudie mit Kyleena wurden 116 von 163 (71,2%) der Frauen, die die Anwendung aufgrund eines Kinderwunsches abbrachen, während der 12-monatigen Follow up Phase schwanger.

Das Sicherheitsprofil eines anderen niedrig dosierten Levonorgestrel-haltigen IUS, das in einer Studie mit 304 adolescenten Studienteilnehmerinnen beobachtet wurde, stimmte mit dem der adulten Population überein. Es wird erwartet, dass die Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren jener der Anwenderinnen über 18 Jahren entspricht.

Die Veränderungen im Blutungsverhalten unter Kyleena beruhen auf der direkten Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium und können sich vom ovariellen Zyklus unterscheiden. Es gibt keinen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Follikelentwicklung, Ovulation oder Estradiol- und Progesteronproduktion bei Frauen mit unterschiedlichem Blutungsverhalten. Im Zuge der Hemmung der Endometriumproliferation kann es zunächst zu vermehrten Schmierblutungen während der ersten Anwendungsmonate kommen. Danach bewirkt die starke Suppression des Endometriums eine Abnahme der Dauer und Stärke der Menstruationsblutung während der Anwendung von Kyleena. Schwache Blutungen gehen häufig in eine Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe über. Die Funktion der Ovarien und die Estradiolspiegel bleiben selbst bei amenorrhoeischen Anwenderinnen von Kyleena unbeeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel wird lokal ins Cavum uteri freigesetzt. Die *in vivo* Freisetzungskurve ist durch einen initial steilen Abfall charakterisiert, der zunehmend nachlässt und zu geringen Änderungen nach einem Jahr bis zum Ende des vorgesehenen 5-jährigen Anwendungszeitraum führt. Tabelle 3 enthält die geschätzten Freisetzungsraten *in vivo* zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 3: Geschätzte Freisetzungsraten *in vivo* auf der Grundlage von Restgehalt Daten *ex vivo*

Zeitpunkt	Geschätzte Freisetzungsraten <i>in vivo</i> [Mikrogramm/24 h]
24 Tage nach Insertion	17,5
60 Tage nach Insertion	15,3
1 Jahr nach Insertion	9,8
3 Jahre nach Insertion	7,9
5 Jahre nach Insertion	7,4
Durchschnitt über erstes Jahr	12,6
Durchschnitt über 5 Jahre	9,0

Resorption

Nach der Insertion wird Levonorgestrel vom IUS unverzüglich in das Cavum uteri abgegeben. Mehr als 90% des freigesetzten Levonorgestrels ist systemisch verfügbar. Die maximalen Serumkonzentrationen von Levonorgestrel werden innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Insertion von Kyleena erreicht. Sieben Tage nach der Insertion wurde eine mittlere Levonorgestrel-Konzentration von 162 pg/ml (5 Perzentil: 81 pg/ml – 95 Perzentil: 308 pg/ml) ermittelt. Danach nehmen die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel ab und erreichen nach 3 Jahren eine mittlere Konzentration von 91 pg/ml (5 Perzentil: 47 pg/ml – 95 Perzentil: 170 pg/ml) und von 83 pg/ml (5 Perzentil: 45 pg/ml – 95 Perzentil: 153 pg/ml) nach 5 Jahren. Bei der Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzendem intrauterinen Systems führt die hohe lokale Wirkstoffexposition im Cavum uteri zu einem hohen Konzentrationsgradienten zwischen Endometrium und Myometrium (Gradient zwischen Endometrium und Myometrium > 100-fach) und zu niedrigen Levonorgestrel-Konzentrationen im Serum (Gradient zwischen Endometrium und Serum > 1.000-fach).

Verteilung

Levonorgestrel wird unspezifisch von Serumalbumin und spezifisch von SHBG gebunden. Weniger als 2 % des zirkulierenden Levonorgestrels liegen als ungebundenes Steroid vor. Levonorgestrel bindet mit hoher Affinität an SHBG.

Dementsprechend haben Änderungen der SHBG-Konzentration im Serum einen Anstieg (bei höheren SHBG-Konzentrationen) oder eine Abnahme (bei niedrigeren SHBG-Konzentrationen) des Gesamtserumgehalts von Levonorgestrel zur Folge. Während der ersten 3 Monate nach Insertion von Kyleena nahm die SHBG-Konzentration durchschnittlich um ca. 30 % ab und blieb über den 5-Jahresanwendungszeitraum relativ stabil. Das durchschnittliche offensichtliche Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt ungefähr 106 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird in erheblichem Maß metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion der $\Delta 4$ -3-oxo Gruppe und Hydroxylationen an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von Konjugation. CYP3A4 ist das Hauptenzym, das beim oxidativen Metabolismus von Levonorgestrel beteiligt ist. Die vorhandenen in vitro Daten lassen vermuten, dass CYP vermittelte Biotransformationsreaktionen im Vergleich zu Reduktion und Konjugation von geringerer Relevanz für Levonorgestrel sind.

Elimination

Die Gesamtplasmaclearance von Levonorgestrel beträgt ungefähr 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1 über Faeces und Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungshalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Tag.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel ist von der SHBG-Konzentration abhängig, die ihrerseits durch Estrogene und Androgene beeinflusst wird. Eine Abnahme der SHBG-Konzentration führt zu einer Abnahme der gesamten Levonorgestrel-Konzentration im Serum und deutet auf eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Levonorgestrel in Bezug auf die Zeit hin. Aufgrund der überwiegend lokalen Wirkung von Kyleena ist kein Einfluss auf die Wirksamkeit von Kyleena zu erwarten.

Pädiatrische Population

In einer 1-jährigen Phase III-Studie mit postmenarchalen weiblichen Jugendlichen (Durchschnittsalter 16,2, Bereich von 12 bis 18 Jahre) an einem anderen niedrig dosierten Levonorgestrel-haltigen IUS zeigte die pharmakokinetische Analyse bei 283 Studienteilnehmerinnen geschätzte LNG Serumkonzentrationen, die geringfügig höher waren

(ungefähr 10%) als bei Erwachsenen. Dies korreliert mit dem allgemein niedrigeren Körpergewicht von Jugendlichen. Die für die Jugendlichen geschätzten Bereiche liegen dennoch innerhalb der Bereiche für Erwachsene und zeigten eine hohe Ähnlichkeit. Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Jugendlichen und Erwachsenen sind mit Kyleena keine Unterschiede zu erwarten.

Ethnische Unterschiede

Eine 3-jährige Phase III-Studie wurde im asiatisch-pazifischen Raum (93% asiatische Frauen, 7% andere Ethnien) mit einem anderen niedrig dosierten Levonorgestrel-haltigen IUS durchgeführt. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Charakteristika von Levonorgestrel der asiatischen Population in dieser Studie mit der kaukasischen Population aus einer anderen Phase III-Studie zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied bezüglich der systemischen Exposition und anderen pharmakokinetischen Parametern. Darüberhinaus war die tägliche Freisetzungsrates des Levonorgestrel-haltigen IUS in beiden Populationen gleich.

Es werden keine pharmakokinetischen Unterschiede bei Frauen unterschiedlicher Ethnien mit Kyleena erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Toxizität einschließlich Genotoxizität und kanzerogenem Potential von Levonorgestrel ergaben keine Hinweise auf eine besondere Gefahr für den Menschen. Studien an Affen, denen intrauterin ein Levonorgestrel-freisetzendes Hormonreservoir über die Dauer von 9 bis 12 Monaten eingesetzt wurde, bestätigten eine lokale pharmakologische Wirkung mit guter lokaler Verträglichkeit ohne Zeichen einer systemischen Toxizität. Bei Kaninchen wurde nach der intrauterinen Anwendung von Levonorgestrel keine Embryotoxizität beobachtet.

Untersuchungen zur Unbedenklichkeit der Elastomerkomponenten des Hormonreservoirs, der Polyethylenmaterialien des Arzneimittels, des Silberrings und der Kombination aus Elastomer und Levonorgestrel zeigten basierend sowohl auf der Beurteilung der Genotoxikologie in Standardtestsystemen *in vitro* und *in vivo* Testsystemen als auch auf Biokompatibilitätstests an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und in *in vitro* Testsystemen keine Bioinkompatibilität.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Levonorgestrel ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polydimethylsiloxan-Elastomer
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Polyethylen
Bariumsulfat
Polypropylen
Kupferphthalocyanin
Silber

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist einzeln in eine thermogeformte Blisterpackung (PETG) mit abziehbarem Deckel (PE) verpackt.

Packungsgrößen: 1 x 1 und 5 x 1.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kyleena wird in einem Inserter in einer sterilen Verpackung geliefert, die vor der Insertion nicht geöffnet werden darf.

Jedes System ist mit aseptischen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Ist die Versiegelung des sterilen Umschlags gebrochen, ist das darin liegende System gemäß den nationalen Anforderungen zur Beseitigung von umweltschädlichem Abfall zu entsorgen. Entsprechend sind ein entferntes Kyleena und ein benutzter Inserter auf dieselbe Weise zu entsorgen.

Das System muss unter aseptischen Bedingungen von Fachärzten eingelegt werden. (siehe Abschnitt 4.2).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 137280

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

09.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig