

17. august 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Kyleena, intrauterint indlæg

0. D.SP.NR.
30077

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Kyleena

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Det intrauterine indlæg indeholder 19,5 mg levonoregestrel.
Detaljer om frigivelsesfrekvenser er anført i pkt. 5.2.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Intrauterint indlæg

Indlægget består af en hvidlig eller bleggul hormonkerne, der er dækket af en uigennemsigtig membran, som er monteret på den vertikale del af det T-formede indlæg. Desuden har den vertikale del en sølvring tæt ved de horisontale arme. Det hvide T-formede indlæg har et øje for enden af den vertikale del og to horisontale arme i den anden ende.

Til øjet er fastgjort blå tråde til fjernelsen af indlægget.

Indlæggets vertikale del er placeret i indføringsrøret øverst i indføreren. Indføreren består af et håndtag og skyder, der er integreret med markør, lås, bøjet indføringsrør og stempel. Trådene til fjernelse af indlægget er placeret inden i indfører og håndtag.

Kyleena's dimensioner: 28×30×1,55 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svangerskabsforebyggelse i op til 5 år.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Kyleena oplægges i livmoderkaviteten og er virksom i op til 5 år.

Oplægning og fjernelse/udskiftning

Det anbefales, at Kyleena kun oplægges af læger, som har erfaring med oplægning af intrauterine indlæg og/eller har gennemgået træning i oplægning af Kyleena.

Kyleena skal oplægges i livmoderkaviteten inden for 7 dage efter menstruationens begyndelse. Kyleena kan udskiftes med et nyt indlæg når som helst i cyklus. Kyleena kan også lægges op umiddelbart efter abort i første trimester.

Oplægninger post partum bør udsættes indtil uterus er tilbage til normal tilstand, dog ikke tidligere end 6 uger efter fødslen. Hvis involutionen er væsentligt forsinket, bør det overvejes at vente til 12 uger post partum.

I tilfælde af besværlig oplægning og/eller usædvanlig smerte eller blødning under eller efter oplægningen, bør muligheden for perforation overvejes og der skal tages passende forholdsregler, f.eks. fysisk undersøgelse og ultralydsundersøgelse. Fysisk undersøgelse er muligvis ikke tilstrækkelig for at udelukke delvis perforation.

Kyleena kan skelnes fra andre indlæg ved en kombination af sølvringen, der er synlig ved ultralydsundersøgelse, og den blå farve til fjernelsen af indlægget. Kyleena's T-stykke indeholder bariumsulfat, som gør det synligt ved røntgenundersøgelse.

Kyleena fjernes ved forsigtigt at trække i trådene med en tang. Hvis trådene ikke er synlige og indlægget ligger i livmoderkaviteten ved ultralydsundersøgelsen, kan det fjernes ved at anvende en slank pean. Dette kan kræve dilatation af cervikalkanalen eller et kirurgisk indgreb.

Indlægget bør fjernes senest ved udgangen af det 5. år. Ønsker kvinden at fortsætte med samme metode, kan et nyt indlæg oplægges samtidig med fjernelsen af det gamle indlæg.

Hvis kvinden ikke ønsker at blive gravid, skal indlægget fjernes inden 7 dage fra menstruations start, forudsat at kvinden har regelmæssig menstruation. Hvis indlægget bliver fjernet på et andet tidspunkt under cyklus, eller hvis kvinden ikke har regelmæssig menstruation og har haft samleje inden for en uge, er der risiko for graviditet. For at sikre fortsat svangerskabsforebyggelse skal et nyt indlæg straks oplægges, eller alternativ svangerskabsforebyggelse skal være påbegyndt.

Når Kyleena er fjernet, skal det kontrolleres, at systemet er intakt.

Ældre kvinder

Kyleena er ikke godkendt til brug hos postmenopausale kvinder.

Nedsat leverfunktion

Kyleena er ikke blevet undersøgt hos kvinder med nedsat leverfunktion. Kyleena er kontraindiceret til kvinder med akut leversygdom eller levertumor (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Kyleena er ikke blevet undersøgt hos kvinder med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Kyleena er ikke godkendt til brug inden menarchen. Lægemidlets sikkerhed og virkning hos unge er beskrevet i pkt 5.1.

Administration

Skal oplægges af en læge under aseptiske forhold.

Kyleena leveres i en steril pakning inden i en integreret indfører, der tillader ladning med én hånd. Pakningen må først åbnes, når Kyleena skal lægges op. Må ikke gensteriliseres. Kyleena er kun til engangsbrug. Anvend ikke Kyleena, hvis blisterpakken er beskadiget eller åben. Må ikke oplægges efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterpakken efter EXP.

Et ikke anvendt indlæg eller dele deraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kyleena leveres med et patientkort i den ydre karton. Udfyld patientkortet, og giv det til patienten efter oplægningen.

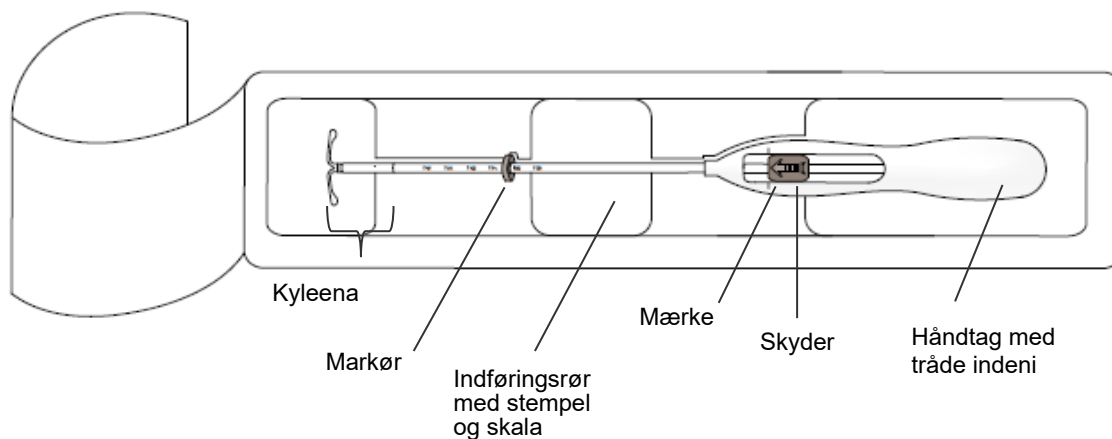
Forberedelser inden oplægningen

- Undersøg patienten for at bedømme størrelse og stilling på uterus, og for at konstatere, om der er tegn på akut genital infektion eller andre kontraindikationer for at oplægge Kyleena. Hvis der er tvivl om graviditet, skal der foretages en graviditetstest.
- Synliggør cervix med et speculum, og vask omhyggeligt cervix og vagina med en passende antiseptisk opløsning.
- Hvis nødvendigt, kan en assistent bistå under oplægningen.
- Tag fat i den forreste del af portio med en klotang eller en anden pincet for at stabilisere uterus. Hvis uterus er bagoverbøjet, kan det være mere hensigtsmæssigt at tage fat i den bageste del af portio. Vinklen mellem cervikalkanalen og corpus kan udjævnes ved at trække let i klotangen. Tangen skal holdes på plads, og et forsigtigt træk i cervix skal bevares under hele oplægningsproceduren.
- Før en uterinsonde gennem cervikalkanalen til fundus for at måle livmoderkavitetens dybde og bestemme dens retning, og for at udlukke tegn på intrauterine anormaliteter (f.eks. septum, submukøse fibromer) eller et tidligere oplagt intrauterint præventionsmiddel, der ikke er blevet fjernet. Hvis der opstår vanskeligheder, så overvej dilatation af kanalen. Hvis cervikaldilatation er nødvendig, så overvej at anvende analgetica og/eller paracervikal blokade.

Oplægning

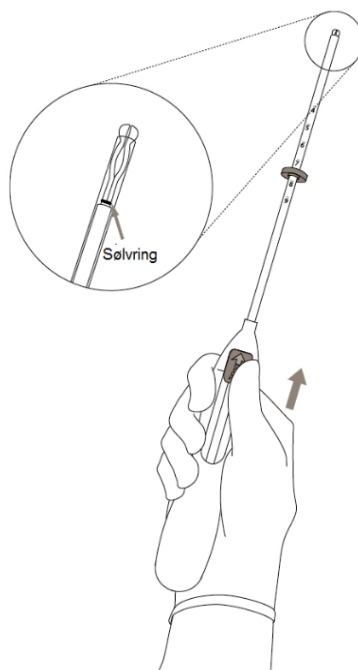
1. Åbn først den sterile pakning fuldstændigt (fig. 1). Anvend derefter aseptisk teknik og sterile handsker.

Fig. 1



2. Skub skyderen helt **fremad** i retning mod pilen for at lade Kyleena ind i indførringsrøret (fig. 2).

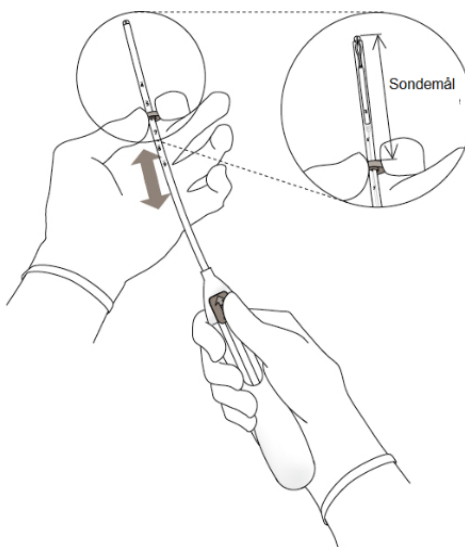
Fig. 2



VIGTIGT! Træk ikke skyderen nedad, da det kan frigøre Kyleena for tidligt. Når Kyleena først er frigjort, kan den ikke lades igen.

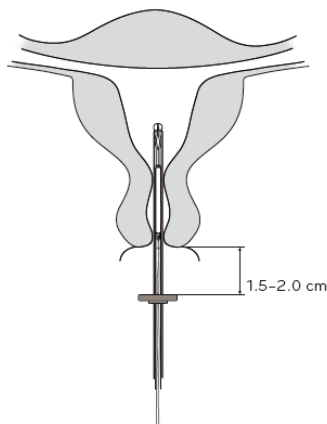
3. Hold skyderen i den yderste stilling, og juster den **øverste** kant på markøren, så den svarer til dybden af uterinkavitets sondemål (fig. 3).

Fig. 3



4. Hold skyderen i den **yderste** stilling, og før indføringen gennem cervix, indtil markøren er ca. 1,5-2,0 cm fra cervix (fig. 4).

Fig. 4



VIGTIGT! Tving ikke indføringen igennem. Dilatér om nødvendigt cervikalkanalen.

5. Hold indførelsen fast på plads og **skub skyderen tilbage til mærket** for at åbne Kyleena's horisontale arme (fig. 5). Vent 5-10 sek. til de horisontale arme har foldet sig helt ud.

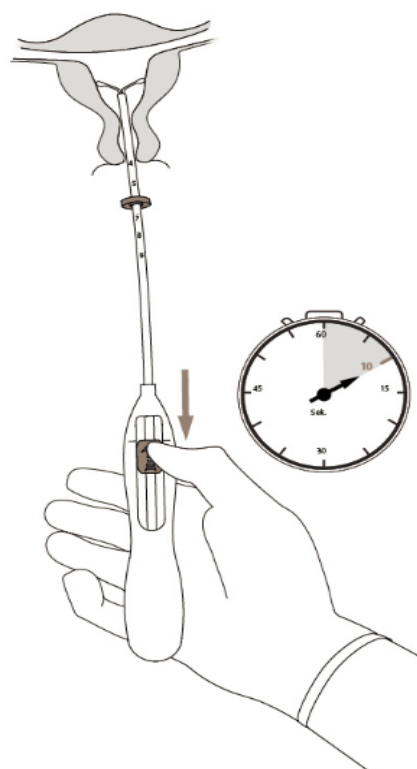


Fig. 5

6. Før forsigtigt indførelsen op mod fundus, **til markøren ligger mod cervix**. Kyleena er nu ved fundus (fig. 6).

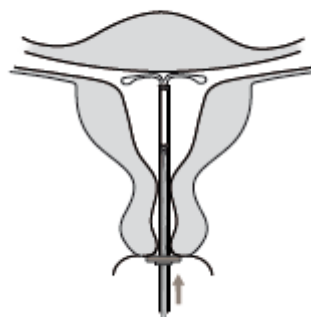


Fig. 6

7. Hold indføreren på plads og frigør Kyleena ved at trække **skyderen helt tilbage** (fig. 7). Hold skyderen i den nederste position, og træk forsigtigt indføreren ud. **Klip trådene**, så ca. 2-3 cm er synlig udenfor cervix.

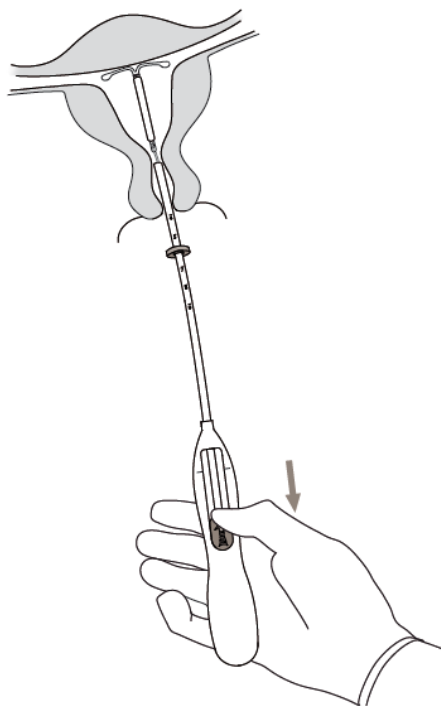


Fig. 7

VIGTIGT! Ved mistanke om, at indlægget ikke ligger korrekt, skal placeringen kontrolleres (f.eks. med ultralyd). Fjern indlægget, hvis det ikke sidder korrekt i livmoderkaviteten. Et udtaget indlæg må ikke lægges op igen.

Se punkt 4.2 *Oplægning og fjernelse/udskiftning* omkring fjernelse/udskiftning.

Kyleena udtages ved at trække i trådene med en pincet (fig. 8).

En ny Kyleena kan oplægges umiddelbart efter udtagningen.

Efter udtagningen af Kyleena skal indlægget undersøges for at sikre, at det er intakt.

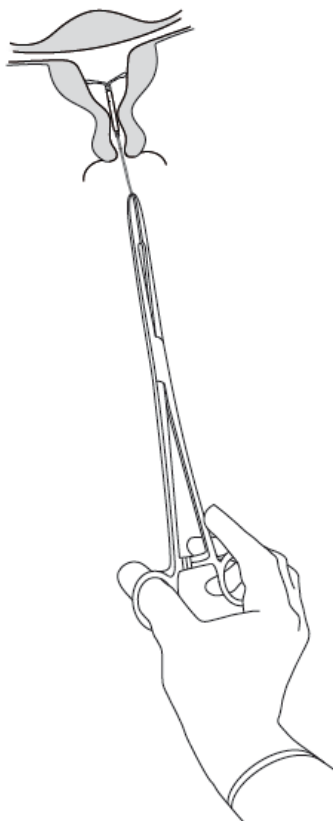


Fig. 8

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se pkt. 4.6);
- Aktuell eller recidiverende underlivsinfektion eller tilstande forbundet med øget risiko for underlivsinfektioner;
- Akut cervicitis eller vaginitis;
- Post partum endometritis eller infektion efter abort inden for de sidste tre måneder;
- Cervikale celleforandringer indtil de er afhjulpet;
- Uterin eller cervikal malignitet;
- Gestagen-sensitive tumorer, f.eks. brystcancer
- Unormal uterin blødning af ukendt ætiologi;
- Medfødt eller erhvervet livmodermisdannelse inklusiv fibromer, hvis de påvirker oplægning og udtagning af indlægget (f.eks. hvis de forandrer uterinkaviteten);
- Akut leversygdom eller levertumor;
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hvis en eller flere af følgende tilstande eksisterer eller opstår for første gang, bør Kyleena anvendes med forsigtighed efter konsultation hos specialist. Ellers bør fjernelse af indlægget overvejes:

- Migræne, fokal migræne med asymmetriske synsforstyrrelser eller andre symptomer der indikerer transitorisk cerebral iskæmi;
- Usædvanlig kraftig hovedpine;
- Icterus;
- Væsentlig blodtryksstigning;
- Svær arteriel sygdom såsom slagtilfælde eller myokardieinfarkt.

Lavdoseret levonorgestrel kan påvirke glucosetolerancen, og glucosekoncentrationen i blodet bør kontrolleres hos diabetikere, der anvender Kyleena. Imidlertid er det generelt ikke nødvendigt at ændre doseringen hos diabetikere, der anvender intrauterine indlæg, der indeholder levonorgestrel.

Lægeundersøgelse/konsultation

Før oplægning skal kvinden informeres om fordele og risici ved Kyleena, herunder tegn og symptomer på perforation og risikoen for ektopisk graviditet, se nedenfor. Der skal foretages en fysisk undersøgelse, der omfatter en gynækologisk undersøgelse og undersøgelse af brysterne. Smear bør foretages ved behov efter lægens vurdering. Graviditet og seksuelt overførte sygdomme skal udelukkes. Behandling af infektioner i genitalia skal være afsluttet før oplægningen. Livmoderens placering og livmoderkavitets størrelse skal fastslås. Placering af Kyleena i fundus er meget vigtig for at maksimere virkningen og reducere risikoen for udstødelse. Oplægningsinstruktionen bør følges nøje.

Der bør lægges megen vægt på træning i den rigtige oplægningsteknik.

Oplægning og fjernelse kan være forbundet med nogen smerte og blødning. Proceduren kan fremkalde en vasovagal reaktion (f.eks. synkope eller krampeanfald hos epileptikere).

Kvinden skal undersøges igen 4 til 6 uger efter oplægningen for at kontrollere trådene og sikre, at indlægget sidder korrekt. Opfølgningsbesøg anbefales derefter én gang årligt eller oftere, hvis der er klinisk indikation herfor.

Kyleena er ikke egnet som postcoital svangerskabsforebyggelse.

Anvendelse af Kyleena til behandling af kraftig menstruationsblødning eller beskyttelse mod endometriehyperplasi under substitutionsbehandling med østrogen er ikke klarlagt. Derfor anbefales brugen ikke under disse forhold.

Ektopisk graviditet

I kliniske studier var den samlede forekomst af ektopisk graviditet med Kyleena ca. 0,20 pr. 100 kvindeår. Ca. halvdelen af de graviditeter, der forekommer under brug af Kyleena vil sandsynligvis være ektopiske.

Kvinder, der overvejer Kyleena, bør rådgives om tegn på og risiko for ektopisk graviditet. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Kyleena, skal ektopisk graviditet overvejes og vurderes.

Kvinder med ektopisk graviditet, tuba-operationer eller underlivsinfektioner i anamnesen har en større risiko for ektopisk graviditet. Ektopisk graviditet bør overvejes ved underlivssmerter, især ved samtidig udebleven menstruation eller hvis en kvinde med amenorré begynder at bløde. Da en ektopisk graviditet kan påvirke den fremtidige fertilitet, bør fordele og risici ved at anvende Kyleena omhyggeligt vurderes hos den enkelte kvinde.

Virkning på blødningsmønstret under menstruation

Der forventes en virkning på blødningsmønstret hos de fleste brugere af Kyleena. Ændringerne skyldes den direkte virkning af levonorgestrel på endometriet, og stemmer ikke nødvendigvis overens med ovarieaktiviteten.

Uregelmæssig blødning og pletblødning er normal i de første behandlingsmåneder. Derefter medfører den stærke hæmning af endometriet en reduktion i varighed og mængde af menstruationsblødningen. En sparsom mængde udvikler sig ofte til oligomenoré eller amenorré.

I kliniske studier udviklede sjældent forekommende blødninger og/eller amenorré sig gradvist. Ved udgangen af det 5. år udviklede omkring 26,4 % og 22,6 % af kvinderne henholdsvis sjældent forekommende blødninger og/eller amenorré. Graviditet bør overvejes, hvis menstruationen ikke indtræder inden for 6 uger efter starten af den forudgående menstruation. Gentagne graviditetstests er ikke nødvendige hos amenorrhoeiske kvinder, med mindre der er andre tegn på graviditet.

Hvis blødningerne bliver kraftigere og/eller mere uregelmæssige over tid, bør der tages passende diagnostiske forholdsregler, da uregelmæssig blødning kan være et symptom på endometriepolypper, hyperplasi eller kræft, og kraftig blødning kan være et tegn på uopdaget udstødelse af indlægget.

Underlivsinfektion

Underlivsinfektion er set ved brug af et hvilket som helst intrauterint indlæg. Kyleena og indføringsrøret er sterile, men de kan, på grund af bakteriel kontaminering under oplægningen, blive et middel til mikrobiel overførsel til de øvre kønsorganer. I kliniske studier sås underlivsbetændelse hyppigere i begyndelsen af anvendelsen af Kyleena, hvilket stemmer overens med offentliggjorte data for kobberindlæg, hvor de fleste tilfælde af underlivsbetændelse opstår i løbet af de første 3 uger efter oplægningen, hvorefter hyppigheden aftager.

Før kvinden vælger Kyleena, bør der foretages en fuldstændig vurdering af risikofaktorer i forbindelse med underlivsinfektion (f.eks. flere seksualpartnere, seksuelt overførte infektioner, tidligere underlivsbetændelse i anamnesen). Underlivsinfektioner som underlivsbetændelse kan have alvorlige konsekvenser og kan forringe fertiliteten og øge risikoen for ektopisk graviditet.

Som ved andre gynækologiske eller kirurgiske indgreb kan der forekomme alvorlig infektion eller sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægning af et intrauterint indlæg, selv om det er meget sjældent, at det sker.

Hvis kvinden oplever tilbagevendende endometritis eller underlivsinfektioner, eller hvis en akut infektion er alvorlig eller ikke reagerer på behandling, skal Kyleena fjernes.

Bakteriologiske undersøgelser er indiceret og observation anbefales, selv ved milde symptomer på infektion.

Udstødelse

I kliniske studier med Kyleena var udstøelsesfrekvensen lav og i samme størrelsesorden som set ved andre intrauterine indlæg. Symptomer på delvis eller fuldstændig udstødelse af Kyleena kan omfatte blødninger eller smerte. Indlægget kan dog helt eller delvist blive udstødt af livmoderkaviteten, uden at kvinden opdager det. Det medfører nedsat kontraceptiv beskyttelse eller tab af samme. Da Kyleena typisk reducerer blødningsmængden over tid, kan en øgning af menstruationsblødningen være et tegn på udstødelse.

En delvist udstødt Kyleena skal fjernes. Et nyt indlæg kan oplægges umiddelbart efter forudsat af graviditet er blevet udelukket.

Kvinden skal informeres om, hvordan hun kan tjekke trådene på Kyleena, og kontakte sin læge, hvis hun ikke kan mærke trådene.

Perforation

Indlægget kan perforere eller penetrere livmoderen eller livmoderhalsen, oftest under oplægningen, selv om det måske ikke bliver opdaget før senere. Dette kan nedsætte virkningen af Kyleena. Ved en svær oplægning og/eller ved usædvanlig blødning under eller efter oplægningen skal der øjeblikkeligt tages passende forholdsregler for at udelukke perforation, som f.eks. fysisk undersøgelse og ultralyd. Sker dette skal indlægget fjernes, evt. via operation.

I et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos brugere af andre intrauterine indlæg (N = 61.448 kvinder) med en 1-årig observationsperiode var forekomsten af perforation 1,3 (95 % CI: 1,1- 1,6) pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten; 1,4 (95 % CI: 1,1-1,8) pr. 1000 oplægninger i kohorten for et andet intrauterint indlæg med levonorgestrel, og 1,1 (95 % CI: 0,7-1,6) pr. 1000 oplægninger i kohorten med kobber-indlæg.

Studiet viste, at både amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter en fødsel var forbundet med en øget risiko for perforation (se tabel 1). Begge risikofaktorer var uafhængige af den type intrauterint indlæg, der blev lagt op.

Tabel 1: Forekomst af perforation pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten observeret i 1 år, stratificeret efter amning og tid siden fødsel ved oplægningen (kvinder, der har født)

	Ammer på oplægningstidspunktet	Ammer ikke på oplægningstidspunktet
Oplægning ≤ 36 uger efter fødsel	5,6 (95 % CI 3,9-7,9; n=6047 oplægninger)	1,7 (95 % CI 0,8-3,1; n=5927 oplægninger)
Oplægning > 36 uger efter fødsel	1,6 (95 % CI 0,0-9,1; n=608 oplægninger)	0,7 (95 % CI 0,5-1,1; n=41910 oplægninger)

Ved forlængelse af observationsperioden til 5 år hos en undergruppe i dette studie (N = 39.009 kvinder med andre levonorgestral-intrauterine indlæg eller kobber-indlæg, 73 % af kvinderne havde information i alle 5 år med kontrolundersøgelser), var forekomsten af

opdaget perforation på ethvert tidspunkt under hele perioden på 5 år 2,0 (95 % CI: 1,6 – 2,5) pr. 1000 oplægninger.

Amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 ugers efter fødsel blev bekræftet som risikofaktorer også i undergruppen med opfølgning i 5 år.

Risikoen for perforation kan være øget hos kvinder med retroflektet uterus.

Undersøgelse igen efter oplægningen skal følge vejledningen ovenfor under overskriften “Lægeundersøgelse/konsultation” hvor det er klinisk indiceret for kvinder med risikofaktorer for perforation.

Tabte tråde

Hvis trådene ikke er synlige i livmoderhalsen ved kontrolundersøgelser, skal uopdaget udstødelse og graviditet udelukkes. Trådene kan være blevet trukket op i livmoderen eller i cervikalkanalen og vil eventuelt komme til syne igen i løbet af den næste menstruation. Hvis graviditet er udelukket, kan trådene som regel findes ved at foretage en forsigtig sondering med et egnet instrument. Hvis de ikke kan findes, skal muligheden for udstødning eller perforation overvejes. Ultralydsundersøgelse kan eventuelt anvendes for at sikre, at indlægget er korrekt placeret. Hvis ultralydsundersøgelse ikke kan gennemføres, eller hvis ultralydsundersøgelse ikke kan lokalisere indlægget, kan røntgenundersøgelse anvendes til at lokalisere Kyleena.

Ovariecyster/forstørrede folikler

Da Kyleena's svangerskabsforebyggende virkning hovedsageligt skyldes dens lokale virkning i uterus, er der normalt ingen ændring i den ovulatoriske funktion, herunder regelmæssig follikeludvikling, ægløsning og follikelatresi hos fertile kvinder. Nogle gange er follikelatresi forsinket, og follikeludviklingen kan evt. fortsætte. Disse forstørrede follikler kan ikke klinisk skelnes fra ovariecyster. Ovariecyster (herunder hæmorrhagiske ovariecyster og bristede ovariecyster) og er mindst én gang indberettet som en bivirkning under de kliniske studier hos ca. 22,2 % af de kvinder, der anvender Kyleena. De omfatter ovariecyster, blødende ovariecyster og bristede ovariecyster. De fleste af disse cyster er symptomfrie. Dog kan nogle af dem være forbundet med underlivssmerter eller smerter ved samleje.

I de fleste tilfælde forsvinder de forstørrede folikler spontant i løbet af 2 til 3 måneder. Hvis det ikke sker, kan fortsat ultralydsundersøgelse og andre diagnostiske/terapeutiske forholdsregler være hensigtsmæssige. Tilstanden kan i sjældne tilfælde kræve kirurgisk indgreb.

Psykkiske forstyrrelser

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bemærk: Produktinformationen for andre samtidigt indgivne lægemidler skal kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Andre lægemidlers indvirkning på Kyleena

Der kan forekomme interaktion med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer hvilket kan medføre en øget clearance af kønshormoner.

Stoffer, der øger clearance af levonorgestrel, f.eks.

Phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og produkter, der indeholder naturlægemidlet perikum (*Hypericum perforatum*).

Påvirkningen af disse lægemidler på den svangerskabsforebyggende virkning af Kyleena kendes ikke, men det tillægges ikke stor betydning på grund af indlæggets lokale virkningsmekanisme.

Stoffer med variabel virkning på clearance af levonorgestrel, f.eks.

Når det indgives samtidig med kønshormoner, kan mange hiv/hcv-proteasehæmmere og non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmere øge eller sænke plasmakoncentrationerne af progestin.

Stoffer, der sænker clearance af levonorgestrel (enzymhæmmere)

Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (f.eks. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin), diltiazem og grapefruitjuice kan øge plasmakoncentrationerne af progestin.

MR-scanning

Prækliniske undersøgelser af et andet levonorgestrel-indlæg med samme størrelse sølvring og T-formede indlæg har vist, at en patient kan blive scannet sikkert efter placeringen af Kyleena under følgende forhold:

- Statisk magnetfelt på 3-Tesla eller derunder
- Felt med rumlig gradient på 36000 gauss/cm (360 T/m) eller derunder
- Maksimal gennemsnitlig specifik absorptionshastighed (SAR) for hele kroppen på 4 W/kg i "First Level Controlled"-modus ved 15 minutters fortsat scanning

Ved prækliniske undersøgelser producerede førnævnte levonorgestrel-indlæg en temperaturstigning der er lig med eller mindre end 1,8°C ved en maksimal gennemsnitlig specifik absorptionshastighed (SAR) for hele kroppen på 2,9 W/kg ved 15 minutters MR-scanning ved 3 T ved hjælp af en transit/receive body coil.

Der kan forekomme en lille mængde scanningsartefakter, hvis scanningsstedet er i samme område eller relativt tæt på Kyleena's position.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Brugen af et intrauterint indlæg, der frigør levonorgestrel, ændrer ikke fremtidig fertilitet. Efter udtagning af indlægget får kvinden sin normale fertilitet tilbage (se pkt. 5.1).

Graviditet

Oplægning af Kyleena er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis kvinden bliver gravid, mens hun anvender Kyleena, bør ektopisk graviditet udelukkes, og rettidig fjernelse af indlægget anbefales, da tilstedeværelsen af ethvert intrauterint indlæg *in situ* kan øge risikoen for abort og præmatur fødsel. Fjernelse af Kyleena eller sondering af livmoderen kan også resultere i spontan abort. Hvis kvinden

ønsker at fortsætte graviditeten, og indlægget ikke kan fjernes, skal hun informeres om risici og mulige konsekvenser for barnet i form af en for tidlig fødsel. Forløbet af en sådan graviditet skal nøje overvåges. Kvinden skal informeres om, at hun skal rapportere alle symptomer, der tyder på komplikationer ved graviditeten som f.eks. underlivssmerter med kramper og feber.

På grund af den intrauterine administration og den lokale optagelse af levonorgestrel, bør den mulige virilisation af pigefostre tages med i betragtning. Klinisk erfaring med resultater af graviditeter under brug af Kyleena er begrænset på grund af den høje kontrceptive virkning. Kvinden skal informeres om, at der hidtil ikke er fundet bevis for medfødte defekter forårsaget af brugen af et intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, i de tilfælde, hvor graviditeten fortsætter med levonorgestrel-indlægget på plads.

Amning

Generelt forekommer der ikke at være nogen skadelige virkninger på spædbarnets vækst eller udvikling, når der anvendes et hvilken som helst intrauterint indlæg, der kun afgiver gestagen, 6 uger post partum. Et intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, påvirker ikke modermælken kvalitet eller kvantitet. Små mængder gestagen (ca. 0,1 % af levonorgestreldosen) overføres til barnet under amningen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Kyleena påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De fleste kvinder oplever ændringer i deres blødningsmønster efter oplægning af Kyleena. Over tid stiger hyppigheden af amenorré og sjældent forekomne blødninger, og hyppigheden af både forlænget, uregelmæssig og hyppig blødning falder. Følgende blødningsmønstre sås i kliniske studier:

Tabel 2: Blødningsmønstre set med Kyleena i kliniske studier

Kyleena	Første 90 dage	Følgende 90 dage	Slutningen af år 1	Slutningen af år 3	Slutningen af år 5
Amenorré	<1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Sjældent forekommende blødning	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Hyppig blødning	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Forlænget blødning*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Uregelmæssig blødning	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Kvinder med forlænget blødning kan også være omfattet i en af de andre kategorier (bortset fra amenorré)

Skematisk oversigt over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger, der er set med Kyleena, er opsummeret i tabellen nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter faldende alvorlighed.

Hyppighederne er:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Psyriske forstyrrelser		Depression Nedsat libido	
Nervesystemet	Hovedpine	Migræne	
Vaskulære sygdomme		Svimmelhed	
Mave-tarm-kanalen	Mave-/underlivssmerter	Kvalme	
Hud og subkutane væv	Akne/seborré	Alopecia	Hirsutisme
Det reproduktive system og mammae	Blødningsændringer herunder øget og formindsket menstruationsblødning, pletblødning, sjældent forekommende blødning og amenorré Ovariecyster* Vulvovaginitis	Øvre genitale infektioner Dysmenoré Brystmerter/ubehag Udstødning af det intrauterine indlæg (helt og delvist) Udflåd	Perforering af livmoderen**
Undersøgelser		Vægtforøgelse	

* I kliniske studier er ovariecyster indberettet som bivirkninger, hvis de var unormale, ikke-funktionelle og/eller havde en diameter på > 3 cm ved ultralydundersøgelse.

** Denne hyppighed er baseret på et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos kvinder, der brugte et andet intrauterint indlæg med levonorgestrel og kobberindlæg, som viste, at amning på oplægningstidspunktet for oplægning og oplægning op til 36 uger efter fødsel er uafhængige risikofaktorer for perforation (se pkt. 4.4. under Perforation). I kliniske studier med Kyleena, hvor ammende kvinder ikke deltog, var hyppigheden af perforation "Sjælden".

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ved anvendelse af et intrauterint indlæg med levonorgestrel, er overfølsomhed herunder udslæt, urticaria og angioødem set.

Hvis en kvinde bliver gravid med Kyleena in situ, er den relative risiko for ektopisk graviditet øget (se pkt. 4.4 under Ektopisk graviditet).

Udtagningstrådene kan eventuelt mærkes af partneren under samleje.

Følgende bivirkninger er set i forbindelse med oplægning eller udtagning af Kyleena: Proceduremæssige smerter, proceduremæssige blødninger, vasovagal reaktion med svimmelhed eller synkope i forbindelse med oplægningen. Proceduren kan fremskynde anfald hos en epilepsipatient.

Der er set tilfælde med sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægningen af intrauterine indlæg (se pkt. 4.4 under Underlivsinfektion).

Pædiatrisk population

Kyleena' sikkerhedsprofil forventes at være den samme for unge under 18 år som for kvinder på 18 år og derover. For data om sikkerhed hos unge, se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: G 02 BA 03. Plast IUD med progestogen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakodynamiske virkninger

Kyleena har hovedsageligt en lokal progestogen virkning i livmoderkaviteten.

Den høje koncentration af levonorgestrel i endometriet nedsætter funktionen af østrogen- og progesteronreceptorerne i endometriet. Dette gør endometriet relativt upåvirkeligt over for cirkulerende østradiol, og en stærk antiproliferativ virkning kan ses. Morfologiske ændringer i endometriet og en svag lokal reaktion på fremmedlegemet er observeret under brug. Fortykkelse af cervixslimen forhindrer sædceller i at passere cervikalkanalen. Det lokale miljø i livmoderen og æggeledeerne hæmmer sædcellernes bevægelighed og funktion og hæmmer befrugtning. I kliniske studier med Kyleena sås ægløsning hos de fleste i den undergruppe af kvinder, der blev undersøgt. Bevis på ægløsning sås hos 23 ud af 26 kvinder i det første år, hos 19 ud af 20 kvinder i det andet år, og hos alle 16 kvinder i det tredje år. I det fjerde år sås ægløsning hos den ene kvinde, der stadig var i undergruppen, og i det femte år var der ingen kvinder i denne undergruppe.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den svangerskabsforebyggende virkning af Kyleena er blevet undersøgt i et klinisk studie med 1452 kvinder i alderen 18-35 år. 39,5 % (574) af de kvinder, der deltog i studiet, havde aldrig født, og af dem havde 84 % (482) aldrig været gravide.

Det 1-årige Pearl Index var 0,16 (95 % konfidensinterval 0,13 – 0,96) og det 5-årige Pearl Index var 0,29 (95 % konfidensinterval 0,16 – 0,60). Frekvensen for svigt var ca. 0,2 % ved år 1, og den kumulative frekvens for svigt var ca. 1,4 % ved år 5. Frekvensen for svigt omfatter graviditeter efter uopdaget udstødning og perforationer. Anvendelsen af et intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, påvirker ikke den fremtidige fertilitet. I et 5-årigt studie med Kyleena blev 116 ud af 163 (71,2 %) kvinder, der ophørte med Kyleena, fordi de ønskede at blive gravide, gravide i løbet af den efterfølgende 12 måneders opfølgning.

I et studie med 304 unge med et andet lavdosis intrauterint indlæg med levonorgestrel var sikkerhedsprofilen den samme som hos den voksne population. Virkningen forventes at være den samme hos unge under 18 år som hos kvinder på 18 år og derover.

Med Kyleena er ændringer i blødningsmønstret et resultat af den direkte virkning af levonorgestrel på endometriet og afspejler ikke nødvendigvis ovariecyklus. Der er ingen tydelig forskel i follikeludvikling, ægløsning eller østradiol- og progesteronproduktion hos kvinder med forskellige blødningsmønstre. Under de første måneders brug kan der være en stigning i antallet af pletblødninger som følge af hæmningen af endometrieproliferationen. Den stærke hæmning af endometriet resulterer herefter i en reduktion af varighed og omfang af blødningen under brugen af Kyleena. Svage blødninger udvikler sig ofte til oligomenoré eller amenorré. Ovariefunktionen er normal og østradiol-koncentrationerne bevares, selv når brugere af Kyleena har amenorré.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Levonorgestrel frigives lokalt i livmoderkaviteten. Frigivelseskurven *in vivo* af levonorgestrel viser initialt et kraftigt fald, som progressivt bliver mindre, og resulterer i en lille ændring efter 1 år og indtil slutningen af den beregnede 5-årige anvendelsesperiode. De anslåede *in vivo*-frigivelsesfrekvenser på forskellige tidspunkter ses i tabel 3.

Tabel 3: Anslået *in vivo*-frigivelsesfrekvenser baseret på observerede data omkring *ex vivo*-restindhold

Tid	Anslået <i>in vivo</i>-frigivelsesfrekvens [mikrogram/24 timer]
24 dage efter oplægning	17,5
60 dage efter oplægning	15,3
1 år efter oplægning	9,8
3 år efter oplægning	7,9
5 år efter oplægning	7,4
Gennemsnit over 1. år	12,6
Gennemsnit over 5 år	9,0

Absorption

Efter indsættelse frigives levonorgestrel fra indlægget i livmoderkaviteten uden forsinkelse. Mere end 90 % af den frigivne levonorgestrel er tilgængelig systemisk. Maksimale serumkoncentrationer af levonorgestrel nås inden for de første to uger efter oplægningen af Kyleena. Syv dage efter oplægning blev en gennemsnitlig

levonorgestrelkoncentration på 162 pg/ml (5. percentil: 81 pg/ml – 95. percentil: 308 pg/ml) bestemt. Derefter falder serumkoncentrationerne af levonorgestrel over tid indtil der opnås en gennemsnitlig koncentration på 91 pg/ml (5. percentil: 47 pg/ml – 95. percentil: 170 pg/ml) efter 3 år og 83 pg/ml (5. percentil: 45 pg/ml – 95. percentil: 153 pg/ml) efter 5 år. Ved anvendelsen af et intrauterint indlæg, der frigiver levonorgestrel, medfører den høje lokale eksponering for lægemidlet i livmoderkaviteten en stærk koncentrationsgradient fra endometriet til myometriet (gradient endometrie til myometrie >100-gange), og til lave koncentrationer af levonorgestrel i serum (gradient endometrie til serum >1000-gange).

Fordeling

Levonorgestrel bindes uspecifikt til serumalbumin og specifikt til SHBG. Mindre end 2 % af det cirkulerende levonorgestrel findes som frit steroid. Levonorgestrel binder sig med høj affinitet til SHBG. Derfor medfører ændringer i koncentrationen af SHBG i serum en stigning (ved højere SHBG-koncentrationer) eller et fald (ved lavere SHBG-koncentrationer) i den totale levonorgestrelkoncentration i serum. Koncentrationen af SHBG faldt med gennemsnitligt ca. 30 % i de første 3 måneder efter oplægning af Kyleena, og forblev relativt stabil under de 5 års brug. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af levonorgestrel er ca. 106 l.

Biotransformation

Levonorgestrel metaboliseres ekstensivt. De vigtigste metaboliseringsveje er reduktionen i Δ -3-oxo-gruppen og hydroxyleringer ved positionerne 2α , 1β og 16β efterfulgt af konjugering. CYP3A4 er det hovedenzym, der er involveret i levonorgestrels oxidative metabolisme. Tilgængelige *in vitro*-data antyder, at CYP-medierede biotransformationsreaktioner kan være af mindre relevans for levonorgestrel sammenlignet med reduktion og konjugation.

Elimination

Total plasmaclearance for levonorgestrel er ca. 1,0 ml/min/kg. Der udskilles kun spormængder af levonorgestrel i uændret form. Metabolitter udskilles i urin og fæces i omtrent lige store mængder. Udskillelseshalveringstiden er ca. 1 dag.

Linearitet/non-linearitet

Levonorgestrels farmakokinetik afhænger af koncentrationen af SHBG, som selv bliver påvirket af østrogen og androgen. Et fald i SHBG-koncentrationen medfører et fald i den samlede koncentration af levonorgestrel i serum, hvilket tyder på, at levonorgestrel har en ikke-lineær farmakokinetik med hensyn til tid. Da Kyleena hovedsageligt virker lokalt, forventes der ikke nogen indvirkning på virkningen af Kyleena.

Pædiatrisk population

I et etårigt fase III-studie med unge kvinder, der var begyndt at menstruere (gennemsnitsalder 16,2 år, aldersspænd 12-18 år), og som anvendte et andet indlæg med levonorgestrel i en lavere dosis, viste de farmakokinetiske analyser blandt 283 unge, at de estimerede serumkoncentrationer af levonorgestrel er en smule højere (ca. 10 %) hos unge sammenlignet med voksne. Dette korrelerer med den typisk lavere kropsvægt hos unge. De estimerede intervaller hos unge ligger dog inden for de estimerede intervaller hos voksne, og er næsten ens.

Der forventes ingen forskelle i farmakokinetiken for Kyleena hos unge og voksne.

Etniske forskelle

Der er udført et 3-årigt fase III-studie i Asien og Stillehavsområdet (93 % asiatiske kvinder, 7 % med anden etnisk baggrund) med et andet indlæg med en lavere dosis af levonorgestrel. En sammenligning af levonorgestrels farmakokinetiske karakteristika hos den asiatiske population i studiet med den kaukasiske population i et andet fase 3-studie viste ingen klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering og andre farmakokinetiske parametre. Desuden var den daglige frigivelsesfrekvens fra indlægget med levonorgestrel den samme i begge populationer.

Der forventes ingen farmakokinetiske forskelle med Kyleena hos kvinder med forskellig etnisk baggrund.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker baseret på studier af levonorgestrels sikkerhedsfarmakologi, farmakokinetik og toksicitet, herunder genotoksicitet og cancerogent potentiale. Studier med aber med intrauterin tilførsel af levonorgestrel i 9-12 måneder bekræftede lokal farmakologisk aktivitet med god lokal tolerance og viste ingen tegn på systemisk toksicitet. Embryotoksicitet blev ikke observeret i kaniner efter intrauterin administration af levonorgestrel.

Sikkerhedsvurderingen af elastomer-komponenterne i hormonbeholderen, polyethylenstofferne og polypropylenstofferne samt sølvringen i produktet, samt kombinationen af elastomer og levonorgestrel er baseret både på en vurdering af genetisk toksikologi med *in vitro*- og *in vivo*-testsystemer og af biokompatibilitetstests udført på mus, rotter, marsvin og kaniner. *In vitro*-testsystemer har ikke kunnet påvise bioinkompatibilitet.

Miljøriskovurdering

Studier af risikoen for miljøet har vist, at levonorgestrel kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polydimetylsiloxanelastomer
Silica, kolloid vandfri
Polyethylen
Bariumsulfat
Polypropylen
Kobberphthalocyanin
Sølv

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Termoformet blisterpakning (PETG) med aftageligt låg (PE).

Pakningsstørrelser: 1x1 og 5x1 stk., pakket enkeltvist.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Produktet leveres i en steril pakning, der ikke bør åbnes før det skal oplægges. Der skal tages aseptiske forholdsregler ved behandlingen af hvert indlæg. Hvis seglet på den sterile kuvert er brudt, skal indlægget i pakken bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk farligt affald. En udtaget Kyleena og indfører bortskaffes på samme måde.

Skal oplægges af en læge under aseptiske forhold (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette lægemiddel kan udgøre en fare for miljøet (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

56994

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

17. oktober 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

17. august 2020