

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyleena 19,5 mg intrauterint inlägg.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Det intrauterina inlägget innehåller 19,5 mg levonorgestrel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

För information om frisättningshastigheter, se avsnitt 5.2.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intrauterint inlägg.

Det intrauterina inlägget består av en vitaktig eller svagt gul läkemedelskärna som omges av ett halvgenomskinligt membran, som är fäst på den vertikala stammen av ett T-format plasticskelett. Dessutom innehåller den vertikala stammen en silverring som är placerad nära de horisontella armarna. Det vita T-skelettet har en ögla vid den ena änden av den vertikala stammen och två horisontella armar vid den andra änden. De blå uttagstrådarna är fästade i ögla. Den vertikala stammen på inlägget är laddad inuti insättningsröret vid införarens topp. Införaren består av ett handtag och en glidare som är integrerade med ring/markör, lås, förböjt insättningsrör och kolv. Utdragstrådarna är placerade inuti insättningsröret och handtaget.

Kyleenas dimensioner: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception i upp till 5 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kyleena sätts in i livmoderkaviteten och är effektiv i upp till 5 år.

Insättning och uttagande/utbyte

Det rekommenderas att Kyleena endast sätts in av behörig sjukvårdspersonal med tidigare erfarenhet av att sätta in intrauterina inlägg och/eller som har genomgått utbildning för insättning av Kyleena.

Kyleena bör sättas in i livmoderkaviteten inom 7 dagar efter menstruationens början. Kyleena kan bytas ut mot ett nytt inlägg när som helst i menstruationscykeln. Kyleena kan också sättas in omedelbart efter en abort i första trimestern.

Insättning postpartum bör skjutas upp tills livmodern återgått till normal storlek, dock tidigast 6 veckor efter förlossningen. Om livmoderns återgång till normal storlek är väsentligt fördröjd bör man överväga att vänta till 12 veckor efter förlossningen.

Vid besvärlig insättning och/eller om svåra smärtor eller blödningar inträffar under eller efter insättningen bör eventuell perforation övervägas och lämpliga åtgärder vidtas, som gynekologisk undersökning och ultraljud. En gynekologisk undersökning är eventuellt inte tillräcklig för att utesluta partiell perforation.

Kyleena kan urskiljas från andra intrauterina inlägg genom en kombination av att silverringen är synlig vid ultraljud och utdragstrådarnas blå färg. Kyleenas T-skelett innehåller baryumsulfat, vilket gör det synligt vid röntgenundersökning.

Kyleena tas ut genom att man försiktigt drar i trådarna med en tång eller liknande instrument. Om trådarna inte syns, och inlägget vid ultraljundsundersökning visar sig vara kvar i livmoderkaviteten, kan det tas ut med en smal peang. Det kan bli nödvändigt att vidga cervikalkanalen eller göra andra kirurgiska ingrepp.

Inlägget bör tas ut senast vid utgången av det femte året. Om kvinnan önskar fortsätta med samma preventivmetod, kan ett nytt inlägg sättas in omedelbart efter avlägsnandet av det tidigare inlägget.

För att undvika graviditet bör inlägget tas ut inom 7 dagar efter menstruationens början, förutsatt att kvinnan har regelbundna menstruationer. Om inlägget tas ut vid någon annan tidpunkt under menstruationscykeln eller om kvinnan inte har regelbunden menstruation och har haft samlag under den senaste veckan, finns risk för graviditet. För att säkerställa kontinuerligt preventivt skydd bör ett nytt inlägg sättas in omedelbart efter att det gamla tagits ut.

Sedan Kyleena avlägsnats, bör man kontrollera att inlägget är intakt.

Äldre

Kyleena är inte indicerat för användning hos postmenopausala kvinnor.

Nedsatt leverfunktion

Kyleena har inte studerats hos kvinnor med nedsatt leverfunktion. Kyleena är kontraindicerat till kvinnor med akut leversjukdom eller levertumör (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Kyleena har inte studerats hos kvinnor med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Det finns ingen indikation för användning av denna produkt före menarke. För uppgifter avseende säkerhet och effekt hos ungdomar, se avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Ska insättas av behörig sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Kyleena tillhandahålls i en steril förpackning, inuti en integrerad införare, som möjliggör laddning med en hand. Förpackningen ska inte öppnas förrän den ska användas. Ska ej steriliseras på nytt. Endast avsedd för engångsbruk. Används ej om blistret är skadat eller öppet. Insättes före utgångsdatum som anges på förpackningen och blistret efter EXP.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokalt gällande regler.

Kyleena levereras med ett patientkort i ytterförpackningen. Fyll i patientkortet och ge det till patienten efter insättningen.

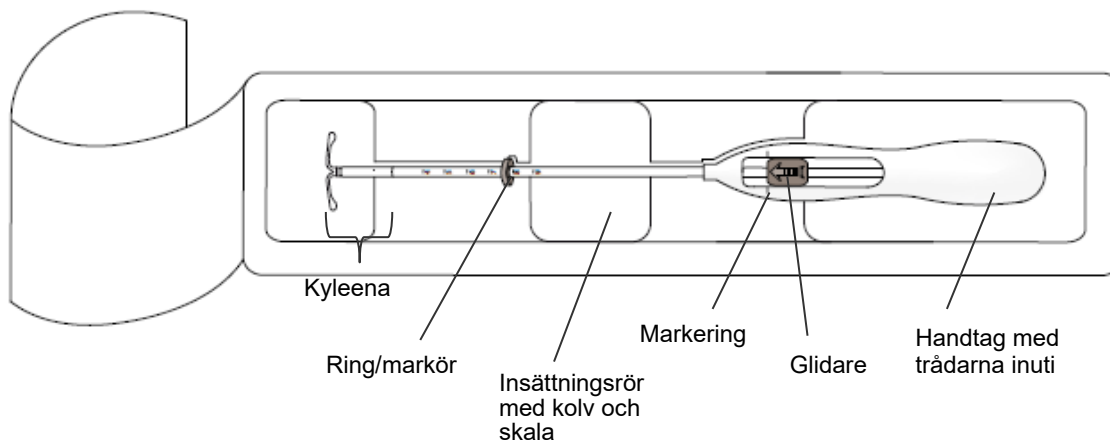
Förberedelser innan insättning

- Undersök patienten för att bedöma storlek och position på uterus för att upptäcka eventuella tecken på akuta genitala infektioner eller andra gynekologiska kontraindikationer för insättning av Kyleena. Om det finns några tvivel beträffande graviditet bör ett graviditetstest utföras.
- Synliggör portio med ett spekulum och tvätta omsorgsfullt med lämplig antiseptisk lösning.
- Vid behov, använd assistans vid insättningen.
- Fatta tag i portio med en klotång eller annan pincett för att stabilisera uterus. Om uterus är retroflektad kan det vara lämpligare att fatta tag i den bakre delen av cervix. För att räta ut vinkeln mellan cervix och corpus kan man dra lätt i klotången. Klotången skall hållas kvar i sitt läge och en försiktig dragning av cervix ska bibehållas när man sätter in inlägget.
- För en uterussond genom cervikalkanalen upp till fundus för att mäta uteruskavitets längd och bestämma dess riktning samt för att utesluta tecken på intrauterin abnormalitet (t.ex. septum, submukösa myom) eller ett tidigare insatt intrauterint preventivmedel som inte har avlägsnats. Skulle svårigheter uppstå, överväg en dilatation av kanalen. Om en cervikal dilatation krävs, överväg att ge smärtstillande läkemedel och/eller en paracervikal blockad.

Insättning

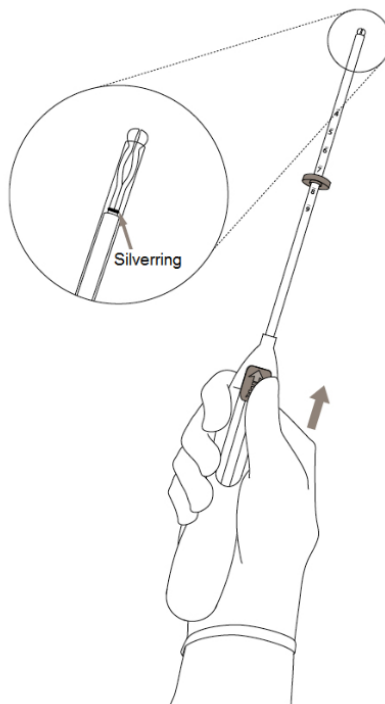
1. Öppna den sterila förpackningen helt (bild 1). Använd därefter aseptisk teknik och sterila handskar.

Bild 1



2. Skjut glidaren maximalt **framåt** i pilens riktning (toppläget) för att ladda insättningsröret med Kyleena. (bild 2).

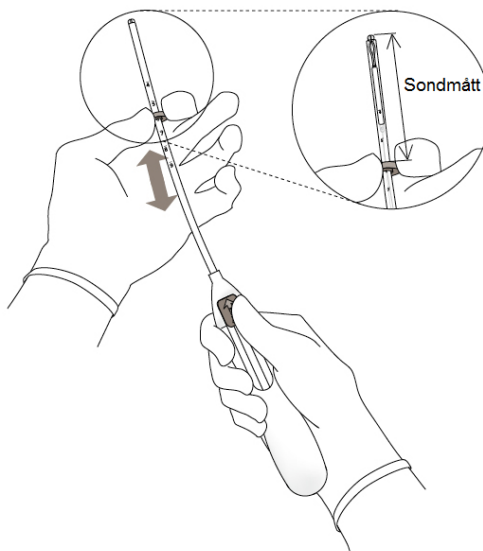
Bild 2



VIKTIGT! Dra inte glidaren nedåt eftersom Kyleena då kan frigöras för tidigt. Kyleena kan inte laddas på nytt efter att ha frigjorts.

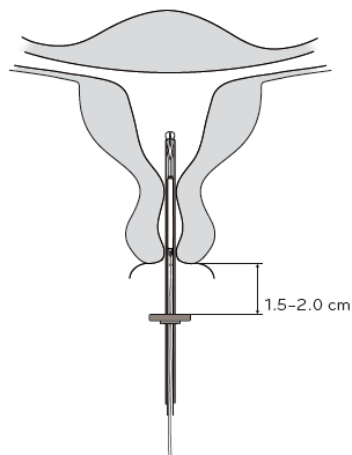
3. Medan glidaren hålls i sitt toppläge, justera den **övre** delen av ringen/markören så att den motsvarar uteruskaviteten's sondmått (bild 3).

Bild 3



4. Medan glidaren hålls i sitt **toppläge**, för insättningsröret genom cervix tills ringen/markören är ca 1,5 - 2 cm från cervix/portio (bild 4).

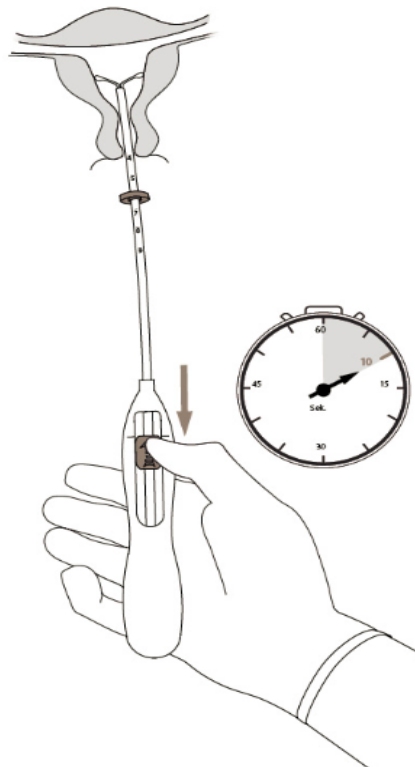
Bild 4



VIKTIGT! Forcera inte vid stort motstånd. Dilatera cervikalkanalen vid behov.

5. Medan insättningsröret hålls stadigt på plats, **dra glidaren till markeringen** för att öppna Kyleenas horisontella armar (bild 5). Vänta i 5-10 sekunder så att de horisontella armarna öppnas helt.

Bild 5



6. För försiktigt in
insättningsröret mot
fundus **tills
ringen/markören
ligger mot
portio/cervix.**
Kyleena bör nu
vara vid fundus
(bild 6).

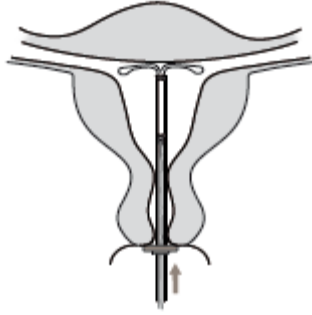


Bild 6

7. Håll
insättningsröret
stadigt på plats och
frigör Kyleena
genom att dra
**glidaren till dess
bottenläge** (bild 7).
Medan glidaren
hålls i bottenläget
avlägsna försiktigt
insättningsröret
genom att dra ut
det. **Klipp av
trådarna** så att ca
2-3 cm är synliga
utanför
cervix/portio.

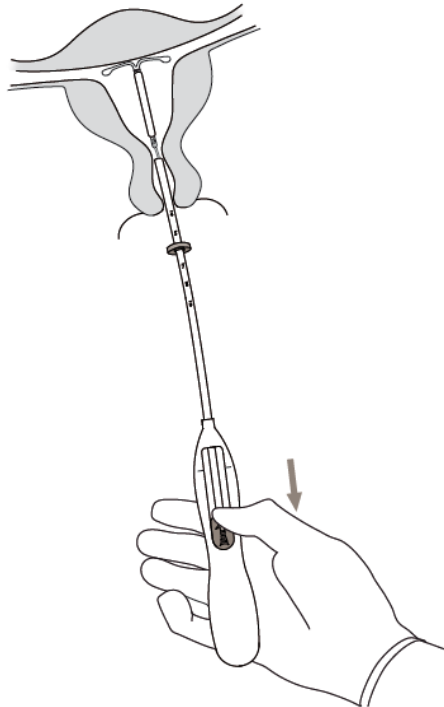


Bild 7

VIKTIGT! Vid misstanke om att inlägget inte befinner sig i rätt läge bör läget kontrolleras (t.ex. med ultraljud). Avlägsna inlägget om det inte befinner sig i helt rätt läge i uteruskaviteten. Ett uttaget inlägg får ej sättas in på nytt.

Uttagande/utbyte

Se avsnitt 4.2 *Insättning och uttagande/utbyte* angående uttagande/utbyte.

Kyleena tas ut genom att man drar i trådarna med en tång. (Figur 8).

En ny Kyleena kan sättas in direkt efter uttagandet.

När Kyleena tagits ut, bör man kontrollera att inlägget är intakt.

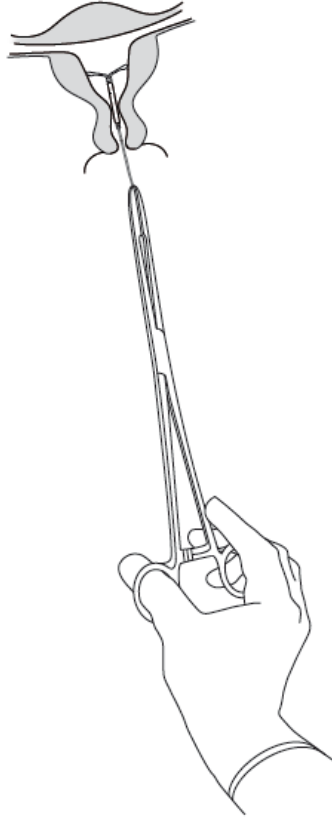


Bild 8

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Pågående eller recidiverande bäckeninflammation eller tillstånd associerade med en ökad risk för bäckeninfektioner
- Akut cervicit eller vaginit
- Endometrit postpartum eller infektion efter abort inom de tre senaste månaderna
- Cervikal intraepitelial neoplasi tills den har avhjälpas
- Malignitet i uterus eller cervix
- Gestagen-känsliga tumörer, t.ex. bröstcancer
- Onormal uterin blödning av okänd etiologi
- Medfödd eller förvärvad uterin anomali inklusive myom som skulle kunna påverka insättningen och/eller retentionen av inlägget (dvs. om de missformar livmoderkaviteten)
- Akut leversjukdom eller levertumör
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kyleena bör användas med försiktighet eller avlägsnas efter konsultation med specialist om något av följande tillstånd föreligger eller uppstår för första gången:

- migrän, fokala migrän med asymmetriskt synbortfall eller andra symtom som tyder på övergående cerebral ischemi

- mycket svår huvudvärk
- gulsot
- betydande stegring av blodtrycket
- allvarlig arteriell sjukdom såsom stroke eller hjärtinfarkt

Lågdos levonorgestrel kan påverka glukostoleransen, och blodsockernivån bör följas hos diabetiker som använder Kyleena. Normalt behöver man dock inte ändra dosering hos diabetiker som använder intrauterina inlägg som innehåller levonorgestrel.

Medicinsk undersökning/konsultation

Före insättning ska kvinnan informeras om fördelarna och riskerna med Kyleena, inklusive tecken och symtom på perforation och risken för ektopisk graviditet, se nedan. En fysisk undersökning som inkluderar en gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet bör göras. Cellprov bör tas vid behov, efter utvärdering av behörig sjukvårdspersonal. Graviditet och sexuellt överförbara sjukdomar ska uteslutas. Behandling av genitala infektioner ska vara avslutad före insättning. Livmoderns läge och livmoderkavitets storlek ska bestämmas. Det är viktigt att inlägget placeras i fundus för att åstadkomma maximal verkan och minska risken för utstötning. Instruktionerna för insättning bör följas noga.

Särskild tonvikt bör läggas på träning i korrekt införingsteknik.

Insättning och uttagning kan medföra viss smärta och blödning. Proceduren kan framkalla en vasovagal reaktion (t.ex. svimning eller krampanfall hos epileptiker).

Kvinnan bör undersökas igen 4-6 veckor efter insättningen för att kontrollera trådarna och säkerställa att inlägget sitter i rätt läge. Uppföljningsbesök rekommenderas därefter en gång om året, eller oftare om kliniskt indicerat.

Kyleena är inte lämpligt som postkoitalt antikoneptionsmedel.

Användningen av Kyleena för behandling av riklig menstruationsblödning eller som skydd mot endometriehyperplasi vid substitutionsbehandling med östrogen är inte fastställt. Därför är det inte rekommenderat som behandling av dessa tillstånd.

Ektopisk graviditet

I kliniska studier var den samlade förekomsten av ektopisk graviditet med Kyleena ca 0,20 per 100 kvinnoår. Ungefär hälften av de graviditeter som förekommer vid användning av Kyleena kommer sannolikt att vara ektopiska.

Kvinnor som överväger att låta sätta in en Kyleena bör informeras om tecken och symtom samt på risken för ektopisk graviditet. Om en kvinna blir gravid medan hon använder Kyleena ska ektopisk graviditet övervägas och utredas.

Kvinnor med anamnes på ektopisk graviditet, operation av äggledare eller bäckeninfektioner löper större risk för ektopisk graviditet. Ektopisk graviditet bör övervägas vid underlivssmärter, särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna med amenorré börjar blöda.

Eftersom en ektopisk graviditet kan påverka kvinnans framtida fertilitet bör fördelar och risker med att använda Kyleena noga övervägas för varje enskild kvinna.

Effekter på blödningsmönstret under menstruation

Effekter på blödningsmönstret förväntas hos de flesta kvinnor som använder Kyleena. Ändringarna är en följd av levonorgstrels direkta verkan på endometriet och behöver inte vara kopplad till ovarieaktivitet.

Oregelbundna blödningar och stänklödningar är vanliga under de första månaderna av behandlingen. Därefter medför den starka hämningen av endometriet kortare och sparsammare menstruationsblödningar. Sparsamma blödningar utvecklas ofta till oligomenorré eller amenorré.

I kliniska studier utvecklades blödningar med långt intervall och/eller amenorré gradvis. Vid utgången av det femte året utvecklade ungefär 26,4 % respektive 22,6 % av användarna blödningar med långt intervall och/eller amenorré. Gravitet bör övervägas om menstruation inte inträffar inom 6 veckor efter senast påbörjad menstruation. Upprepade gravitetstest är inte nödvändiga hos kvinnor med amenorré, såvida inte andra symtom som tyder på gravitet uppträder.

Om blödningarna blir kraftigare och/eller mer oregelbundna över tid bör lämpliga diagnostiska åtgärder vidtas, eftersom oregelbundna blödningar kan vara ett symptom på polyper i endometriet, hyperplasi eller cancer och kraftig blödning kan vara ett tecken på en oupptäckt utstötning av det intrauterina inlägget.

Bäckeninfektion

Bäckeninfektion har setts vid användning av alla intrauterina inlägg. Även om Kyleena och insättningsröret är sterila, kan de på grund av bakteriell kontaminering under insättningen bli ett transportmedel för mikroorganismer till de övre könsorganen. I kliniska studier kunde bäckeninfektion ses i större utsträckning i början av användningen med Kyleena, vilket stämmer överens med publicerade data för kopparspiraler, där den högsta andelen fall av bäckeninflammation uppträder under de 3 första veckorna efter insättning, varefter andelen avtar.

Innan kvinnan väljer Kyleena bör en fullständig utredning göras av riskfaktorer som förknippas med bäckeninfektion (t.ex. flera sexuella partners, sexuellt överförbara infektioner och tidigare bäckeninflammation i anamnesen). Bäckeninfektioner kan få allvarliga konsekvenser och leda till minskad fertilitet och ökad risk för ektopisk gravitet.

Som vid andra gynekologiska och kirurgiska ingrepp kan det förekomma svår infektion eller sepsis (inklusive sepsis orsakad av grupp A-streptokocker) efter insättning av ett intrauterint inlägg, även om detta är extremt sällsynt.

Om kvinnan upplever återkommande endometrit eller bäckeninfektioner eller om en akut infektion är allvarlig eller inte svarar på behandling, ska Kyleena tas ut.

Bakteriologiska undersökningar är indicerade och uppföljning rekommenderas, även vid lindriga infektionssymtom.

Utsättning

I kliniska studier med Kyleena var utsättningsfrekvensen låg och i samma storleksordning som setts för andra intrauterina inlägg. Symtom på partiell eller fullständig utsättning av Kyleena kan omfatta blödningar eller smärta. Inlägget kan även fullständigt eller partiellt stötas ut från livmoderkaviteten, utan att kvinnan märker det, och leda till minskat preventivt skydd eller avsaknad av skydd. Då Kyleena normalt minskar blödningsmängden över tid, kan en ökad blödningsmängd vara ett tecken på utsättning.

En partiellt utstött Kyleena måste tas ut. Ett nytt inlägg kan sättas in vid samma tillfälle förutsatt att en graviditet har uteslutits.

Kvinnan bör informeras om hur hon ska kontrollera Kyleenas trådar, och kontakta behörig sjukvårdspersonal om trådarna inte känns.

Perforation

Inlägget kan, oftast under insättningen, perforera eller penetrera livmodern eller livmoderhalsen, även om det kanske inte upptäcks förrän senare. Detta kan minska effekten av Kyleena. Vid en svår insättning och/eller vid exceptionell smärta eller blödning under eller efter insättningen, bör lämpliga åtgärder vidtas omedelbart för att utesluta perforation, som t.ex. fysisk undersökning och ultraljud. Ett sådant inlägg måste tas ut och kirurgi kan bli nödvändig.

Förekomsten av perforation har undersökts hos spiralanvändare i en stor prospektiv, jämförande, icke-interventions-, kohortstudie (n=61448 kvinnor) med en 1-årig observationsperiod. Förekomsten av perforation var 1,3 (95 % KI:1,1-1,6) per 1000 insättningar i hela studiekohorten; 1,4 (95% KI: 1,1-1,8) per 1000 insättningar i kohorten med ett annat levonorgestrel-innehållande intrauterint inlägg och 1,1 (95 % KI:0,7-1,6) per 1000 insättningar i kopparspiralkohorten.

Studien visade att både amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen var associerade med en ökad risk för perforation (se tabell 1). Båda riskfaktorerna var oberoende av vilken typ av spiral som sattes in.

Tabell 1: Förekomst av perforation per 1000 insättningar för hela studiekohorten observerat under 1 år, stratifierad efter amning och tid efter förlossning vid insättning (kvinnor som fött barn)

	Ammar vid tidpunkten för insättning	Ammar inte vid tidpunkten för insättning
Insättning ≤ 36 veckor efter förlossning	5,6 (95 % KI 3,9-7,9; n=6047 insättningar)	1,7 (95 % KI 0,8-3,1; n=5927 insättningar)
Insättning > 36 veckor efter förlossning	1,6 (95 % KI 0,0-9,1; n=608 insättningar)	0,7 (95 % KI 0,5-1,1; n=41910 insättningar)

Vid förlängning av observationsperioden till 5 år i en subgrupp av denna studie (N = 39 009 kvinnor som använder ett annat levonorgestrel-innehållande intrauterint inlägg eller kopparspiral, där data fanns tillgängliga för 73 % av kvinnorna under hela den 5-åriga uppföljningsperioden), var förekomsten av perforation som observerats när som helst under hela 5-årsperioden 2,0 (95 % KI: 1,6-2,5) per 1000 insättningar. Amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen bekräftades som riskfaktorer även i subgruppen som följdes upp i 5 år.

Risken för perforation kan vara ökad hos kvinnor med retroflektad livmoder.

En förnyad undersökning efter insättning bör följa instruktionerna givna ovanför, under rubriken ”Medicinsk undersökning/konsultation”. Dessa kan anpassas efter kliniskt behov hos kvinnor med riskfaktorer för perforation.

Försvunna trådar

Om trådarna vid en uppföljande undersökning inte syns vid livmoderhalsen, måste en eventuell utstötning och graviditet uteslutas. Trådarna kan ha dragits in i livmodern eller cervikalkanalen och

kan bli synliga igen under nästa menstruation. Om graviditet har uteslutits, kan trådarna vanligtvis lokaliseras genom försiktig sondering med ett lämpligt instrument. Går de inte att hitta, bör möjligheten för utstötning eller perforation övervägas. Ultraljudsundersökning kan användas för att bekräfta inläggets läge. Om ultraljudsundersökning inte går att utföra, eller om man vid ultraljudsundersökning inte lokaliserat inlägget, kan röntgen användas för att lokalisera inlägget.

Ovarialcystor/förstorade folliklar

Eftersom den preventiva effekten av Kyleena huvudsakligen beror på dess lokala effekt i uterus, sker det i allmänhet ingen förändring av den ovulatoriska funktionen, inklusive regelbunden follikelutveckling, ägglossning och follikelatresi hos kvinnor i fertil ålder. Ibland fördröjs follikelatresin och follikelutvecklingen fortsätter. Dessa förstorade folliklar kan inte skiljas kliniskt från ovarialcystor. Ovarialcystor (omfattar blödande ovarialcystor och brustna ovarialcystor) har i kliniska studier rapporterats som biverkning, åtminstone en gång, hos ca 22,2% av kvinnorna som använder Kyleena. De flesta av dessa cystor är asymtomatiska, men några kan medföra underlivssmärta eller dyspareuni.

I de flesta fall försvinner de förstorade folliklarna spontant inom två till tre månader. Om så inte skulle ske, kan fortsatta ultraljudsundersökningar och andra diagnostiska/terapeutiska åtgärder vara lämpliga. I sällsynta fall kan kirurgisk intervention vara nödvändig.

Psykiska störningar

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra, samtidigt använda läkemedel, ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Andra läkemedels effekt på Kyleena

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner.

Ämnen som ökar clearance av levonorgestrel, t ex:

Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin, och möjligen även oxkarbazepin, topiramet, felbamet, griseofulvin och produkter som innehåller Johannesört).

Inverkan av dessa läkemedel på Kyleenas preventiva effekt är inte känd, men den anses inte vara av stor betydelse på grund av inläggets lokala verkningsmekanism.

Ämnen med varierande effekt på levonorgestrels clearance, t ex:

När könshormoner administreras samtidigt som HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, kan plasmakoncentrationen av progestin öka eller minska.

Substanser som minskar clearance av levonorgestrel (enzymhämmare):

Starka och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t ex flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (t ex klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av progestin.

Magnetisk resonanstomografi

Prekliniska undersökningar av ett annat levonorgestrel-innehållande intrauterint inlägg med samma storlek på silverring och T-skelett har visat att en patient kan bli skannad på ett säkert sätt efter placering av Kyleena när följande förhållanden är uppfyllda:

- Statiskt magnetfält på 3-Tesla eller lägre
- Spatial gradient på 36000 Gauss/cm (360 T/m) eller lägre
- Maximal genomsnittlig specifik absorptionsnivå (SAR) för hela kroppen är 4 W/kg i "First Level Controlled"-läge vid 15 minuters kontinuerlig skanning.

I prekliniska undersökningar gav det tidigare nämnda levonorgestrel-inlägget en temperaturhöjning lika med eller mindre än 1,8 °C vid en maximal genomsnittlig specifik absorptionsnivå (SAR) för hela kroppen på 2,9 W/kg, vid 15 minuters MR-skanning vid 3T när en sändar/mottagar-spole användes på kroppen.

Det kan förekomma en liten mängd skanningsartefakter, om området av intresse är i exakt samma område eller relativt nära Kyleenas position.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Användningen av ett intrauterint inlägg, som frisätter levonorgestrel, ändrar inte framtida fertilitet. Efter att inlägget har avlägsnats återgår kvinnan till sin normala fertilitet (se avsnitt 5.1).

Graviditet

Insättning av Kyleena är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Om en kvinna blir gravid medan hon använder Kyleena bör ektopisk graviditet uteslutas och inlägget avlägsnas så snart som möjligt eftersom intrauterina antikonceptionsmedel som lämnas kvar in situ kan öka risken för spontan abort eller för tidig förlossning. Avlägsnande av Kyleena eller sondering av livmodern kan resultera i spontan abort. Om inlägget inte går att få ut och om kvinnan önskar fortsätta graviditeten, bör hon informeras om riskerna och eventuella konsekvenser för barnet i händelse av för tidig förlossning. Förloppet av en sådan graviditet bör noga övervakas. Kvinnan ska instrueras att rapportera alla symtom som tyder på komplikationer från graviditeten, som smärtsamma kramper i underlivet med feber.

Dessutom kan en ökad risk för viriliserande effekter hos kvinnliga foster inte uteslutas efter intrauterin exponering för levonorgestrel. Det har förekommit enstaka fall med maskulinisering av de yttre könsorganen hos kvinnliga foster efter lokal exponering för levonorgestrel under graviditet med en hormonspiral på plats.

Amning

Generellt verkar det inte finnas någon skadlig effekt på spädbarnets tillväxt och utveckling vid användning av gestagen, efter 6 veckor post partum. Ett intrauterint inlägg, som utsöndrar levonorgestrel, påverkar inte modersmjölkens kvantitet eller kvalitet. Små mängder gestagen (ca 0,1 % av levonorgestreldosen) överförs till modersmjölken hos ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kyleena har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De flesta kvinnor upplever förändringar i menstruationens blödningsmönster efter insättning av Kyleena. Med tiden ökar frekvensen av amenorré och blödningar med långt intervall, och frekvensen av långa, oregelbundna och täta blödningar minskar. Följande blödningsmönster sågs i kliniska studier:

Tabell 2: Blödningsmönster rapporterade för Kyleena i kliniska studier

Kyleena	Första 90 dagarna	Följande 90 dagar	Slutet av år 1	Slutet av år 3	Slutet av år 5
Amenorré	<1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Blödning med långt intervall	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Frekvent blödning	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Förlängd blödning*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Oregelbunden blödning	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Kvinnor med förlängd blödning kan också ingå i en av de andra kategorierna (bortsett från amenorré)

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar som rapporterats med Kyleena sammanfattas i tabellen nedan. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)
vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$)
mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar		Nedstämdhet/ depression Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän	
Blodkärl		Yrsel	
Magtarmkanalen	Buksmärta/ bäckensmärta	Illamående	
Hud och subkutan vävnad	Akne/seborré	Alopeci	Hirsutism
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Blödningsstörningar inklusive ökad och minskad menstruell blödning, spotting, blödning med	Infektion i övre genitalier Dysmenorré Bröstsmärtor/obehag Utstötning av intrauterint inlägg (helt eller delvis)	Perforation av livmodern**

	långt intervall och amenorré Ovarialcysta* Vulvovaginit	Flytning	
Undersökningar		Viktökning	

* I kliniska studier är ovarialcystor redovisade som biverkningar om de var onormala, icke-funktionella cystor och/eller hade en diameter > 3 cm på ultraljudsundersökning.

** Denna frekvens är baserad på en stor prospektiv, jämförande, icke-interventions kohortstudie med kvinnor som använde ett annat levonorgestrel- innehållande intrauterint inlägg och kopparspiraler. Studien visade att amning vid tiden för insättning samt insättning upp till 36 veckor efter förlossningen är oberoende riskfaktorer för perforation (se avsnitt 4.4 under Perforation). I kliniska studier med Kyleena, som exkluderade ammande kvinnor, var frekvensen för perforation ”sällsynt”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid användning av intrauterina inlägg, som frisätter levonorgestrel, har fall av överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria och angioödem rapporterats.

Om en kvinna blir gravid med Kyleena in situ, är den relativa risken för ektopisk graviditet ökad (se avsnitt 4.4 under Ektopisk graviditet).

Partnern kan känna utdragstrådarna vid samlag.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med insättning eller avlägsnande av Kyleena: Smärta och blödning vid insättning och avlägsnande, vasovagal reaktion med yrsel eller svimning relaterat till insättning. Förfarandet kan utlösa krampanfall hos patienter med epilepsi.

Fall av sepsis (inkluderande sepsis orsakad av grupp A-streptokocker) har rapporterats efter insättning (se avsnitt 4.4 under Bäckinfektion).

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för Kyleena förväntas vara densamma för ungdomar under 18 år som för användare 18 år och äldre. För data avseende säkerhet hos ungdomar, se avsnitt 5.1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Intrauterint inlägg av plast med gestagener ATC kod: G02BA03

Farmakodynamiska effekter

Kyleena har huvudsakligen en lokal gestagen effekt i livmoderkaviteten.

Den höga koncentrationen av levonorgestrel i endometriet nedreglerar östrogen- och gestagenreceptorerna i endometriet. Detta gör endometriet relativt okänsligt för cirkulerande östradiol och en uttalad antiproliferativ effekt kan ses. Morfologiska förändringar i endometriet och en svag, lokal främmande kroppsreaktion observeras i samband med användning. Förtjockning av cervixsekretet förhindrar spermernas passage genom cervikalkanalen. Den lokala miljön i livmoder och äggledare hämmar spermie mobiliteten och funktionen och förhindrar implantation. I kliniska studier med Kyleena observerades ägglossning hos de flesta av den studerade delmängden kvinnor. Bevis på ägglossning observerades hos 23 av 26 kvinnor under det första året, hos 19 av 20 kvinnor under det andra året, och hos alla 16 kvinnor under det tredje året. Under det fjärde året observerades bevis på ägglossning hos den enda kvinnan kvar i delmängden och under det femte året fanns inga kvinnor kvar i denna undergrupp.

Klinisk effekt och säkerhet

Den antikonceptionella effekten hos Kyleena har studerats i en klinisk studie med 1452 kvinnor i åldrarna 18-35, varav 39,5 % (574) var nullipara kvinnor. Av dessa var 84,0% (482) nulligravida. 1-årigt Pearl Index var 0,16 (95 % konfidensintervall 0,02 – 0,58) och 5-årigt Pearl Index var 0,29 (95 % konfidensintervall 0,16 – 0,50). Under ett år misslyckades det preventiva skyddet i 0,2 % av fallen medan den kumulativa frekvensen under fem år uppgick till 1,4 % av fallen. Detta innefattar också graviditeter orsakade av oupptäckta utsötningar och perforationer. Användningen av intrauterina inlägg som frisätter levonorgestrel påverkar inte den framtida fertiliteten. En 5-års studie med Kyleena visade att 116 av 163 (71,2 %) kvinnor som avbröt studien på grund av en önskan att bli gravida, blev gravida under de uppföljande 12 månaderna.

En studie med 304 ungdomar visade att säkerhetsprofilen för ett annat intrauterint inlägg med lägre dos levonorgestrel överensstämde med den som observerats hos vuxna. Effekten förväntas vara densamma hos ungdomar under 18 år som hos användare 18 år eller äldre.

Med Kyleena är förändringarna i blödningsmönstret ett resultat av levonorgestrels direkta verkan på endometriet och avspeglar inte nödvändigtvis menstruationscykeln. Det finns ingen klar skillnad i follikelutveckling, ovulation eller östradiol- och progesteronproduktion hos kvinnor med olika blödningsmönster. Initialt kan det förekomma en ökning av spotting under de första månadernas användning till följd av hämningen av proliferationen i endometriet. Därefter ger den kraftiga endometriesuppressionen kortare och sparsammare menstruationsblödningar vid användning av Kyleena. Sparsamma blödningar utvecklas ofta till oligomenorré eller amenorré. Ovariefunktionen är ofta normal och östradiolnivåerna bibehålls, även när användaren av Kyleena har amenorré.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levonorgestrel frisätts lokalt i livmoderkaviteten. Frisättningskurvan *in vivo* kännetecknas av ett initialt kraftigt fall, som successivt minskar, och resulterar i små förändringar efter 1 år fram till slutet av den avsedda 5-åriga användningsperioden. De beräknade frisättningsfrekvenserna *in vivo* vid olika tidpunkter anges i tabell 3.

Tabell 3: Beräknade frisättningshastigheter *in vivo* baserade på observation av innehåll *ex vivo*.

Tid	Beräknad <i>in vivo</i> frisättningshastighet [mikrogram/24 timmar]
24 dagar efter insättning	17,5
60 dagar efter insättning	15,3
1 år efter insättning	9,8
3 år efter insättning	7,9
5 år efter insättning	7,4
Genomsnitt över 1 år	12,6
Genomsnitt över 5 år	9,0

Absorption

Efter insättning sker frisättningen av levonorgestrel från inlägget till livmoderkaviteten utan fördröjning. Mer än 90 % av frisatt levonorgestrel är systemiskt tillgängligt. Maximal serumkoncentration av levonorgestrel uppnås inom de två första veckorna efter insättning av Kyleena. Sju dagar efter insättningen blev en genomsnittlig levonorgestrelkoncentration på 162 pg/ml (5:e percentilen: 81 pg/ml - 95:e percentilen: 308 pg/ml) bestämd. Därefter avtar serumkoncentrationen med tiden för att nå en genomsnittlig koncentration av 91 pg/ml (5:e percentilen: 47 pg/ml - 95:e percentilen: 170 pg/ml) efter 3 år och 83 pg/ml (5:e percentilen: 45 pg/ml - 95:e percentilen: 153 pg/ml) efter 5 år. Den höga lokala läkemedelsexponeringen i livmoderkaviteten leder till en stor koncentrationsgradient via endometriet till myometriet (gradienten endometriet till myometriet >100-faldigt) och till låga koncentrationer av levonorgestrel i serum (gradienten endometriet till serum >1000-faldigt).

Distribution

Levonorgestrel är ospecifikt bundet till serumalbumin och specifikt till SHBG. Mindre än 2 % av cirkulerande levonorgestrel förekommer som fri steroid. Levonorgestrel binder sig med hög affinitet till SHBG. Därför medför ändringar i koncentrationen av SHBG i serum en ökning (vid högre SHBG-koncentrationer) eller en minskning (vid låga koncentrationer SHBG) av den totala levonorgestrelkoncentrationen i serum. Koncentrationen av SHBG sjönk med i genomsnitt ca 30 % under de första 3 månaderna efter insättning av Kyleena och förblev relativt stabil under den 5-åriga användningsperioden. Den uppskattade genomsnittliga distributionsvolymen för levonorgestrel är ca. 106 liter.

Biotransformation

Levonorgestrel metaboliseras till stor del. De viktigaste metaboliseringsvägarna är reduktionen av $\Delta 4$ -3-oxo-gruppen och hydroxyleringar vid positionerna 2 α , 1 β and 16 β , följt av konjugering. CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet som är involverat i levonorgestrels oxidativa metabolism. Tillgängliga *in vitro* data tyder på att CYP-medierade biotransformationsreaktioner kan vara av mindre betydelse för levonorgestrel jämfört med reduktion och konjugering.

Elimination

Totalt clearance för levonorgestrel i plasma är ca 1,0 ml/min/kg. Endast spårmängder av levonorgestrel utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i feces och urinen i ett förhållande på ca 1. Utsöndringens halveringstid är ca 1 dygn.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för levonorgestrel är beroende på koncentrationen av SHBG, som i sin tur påverkas av östrogener och androgener. En minskning av koncentrationen av SHBG leder till en minskning av den totala koncentrationen levonorgestrel i serum, detta tyder på en icke-linjär farmakokinetik för levonorgestrel med avseende på tiden. Eftersom Kyleena huvudsakligen verkar lokalt, förväntas effekten av Kyleena inte påverkas.

Pediatrisk population

I en ettårig fas III-studie med unga kvinnor efter menarke (genomsnittlig ålder 16,2 år, i intervallet 12-18 år) som använt ett annat intrauterint inlägg med lägre dos levonorgestrel visade farmakokinetiska analyser hos 283 ungdomar att beräknade koncentrationer levonorgestrel i serum är något högre (ca. 10 %) hos ungdomar jämfört med vuxna. Detta korrelerar med en generellt lägre kroppsvikt hos ungdomar. De beräknade värdena för ungdomar ligger dock inom samma intervall som för vuxna, vilket visar på stor likhet.

Inga farmakokinetiska skillnader för ungdomar och vuxna förväntas med Kyleena.

Etniska skillnader

En treårig fas III-studie i Asien-Stillahavsområdet (93 % asiatiska kvinnor, 7 % andra etniska grupper) har genomförts med ett annat intrauterint inlägg med lägre dos levonorgestrel. En jämförelse av farmakokinetiska egenskaper hos levonorgestrel mellan den asiatiska befolkningen i denna studie med den kaukasiska befolkningen från en annan fas III-studie visade ingen kliniskt relevant skillnad i systemisk exponering och andra farmakokinetiska parametrar. Dessutom så var den dagliga frisättningshastigheten av det levonorgestrel-innehållande intrauterina inlägget densamma i båda befolkningsgrupperna.

Inga farmakokinetiska skillnader hos kvinnor i olika etniska grupper förväntas med Kyleena.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på studier av levonorgestrels säkerhetsfarmakologi, farmakokinetik och toxicitet, inklusive genotoxicitet och carcinogena potential. Studier på apa med intrauterin tillförsel av levonorgestrel i 9 till 12 månader bekräftade lokal farmakologisk aktivitet med god lokal tolerans utan tecken på systemisk toxicitet. Ingen embryotoxicitet observerades hos kanin efter intrauterin tillförsel av levonorgestrel.

Säkerhetsutvärderingen för elastomer-komponenterna i hormonbehållaren, polyetylen- och polypropylenmaterialet samt silverringen i produkten, och kombinationen av elastomer och levonorgestrel är baserad på både en utvärdering av genetisk toxikologi generellt med *in vitro*- och *in vivo*-tester och på biokompatibilitetstester på mus, råtta, marsvin och kanin och *in vitro*-tester har inte påvisat någon biologisk inkompatibilitet.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att levonorgestrel kan utgöra en risk mot vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polydimetylsiloxan elastomer
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Polyeten
Bariumsulfat
Polypropen

Kopparftalocyanin
Silver

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten är individuellt förpackad i en termoformad tryckförpackning (PETG) med ett avdragbart lock (PE).

Förpackningsstorlekar: 1x1 och 5x1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten levereras i en steril förpackning som inte får öppnas förrän Kyleena ska sättas in. Varje inlägg ska hanteras under aseptiska förhållanden. Om förseglingen av det sterila kuvertet bryts ska inlägget kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall. Likaså ska en uttagen Kyleena och införare kasseras på samma sätt.

Ska insättas av behörig sjukvårdspersonal med aseptisk teknik (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53746

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-11/ 2021-10-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-01