

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyleena 19,5 mg intrauterint innlegg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Det intrauterine innlegget inneholder 19,5 mg levonorgestrel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

For detaljer om frigjøringshastigheter, se pkt. 5.2.

3. LEGEMIDDELFORM

Intrauterint innlegg.

Det intrauterine innlegget består av en hvit, eller svak gul legemiddelkjerne som er dekket med en halvt gjennomsiktig membran festet på den vertikale delen av et T-formet skjelett. I tillegg har den vertikale delen en sølvring plassert nær de horisontale armene. Det hvite T-formede skjelettet har et øye i den ene vertikale enden og to horisontale armer i den andre. De blå uttakstrådene er festet i øyet. Den vertikale delen av det intrauterine innlegget klargjøres ved at den dras inn i tuppen av innføringshylsen. Innføringssystemet består av et håndtak og glideknapp som er integrert sammen med målering, lås og ferdig bøyd innføringshylse og stempel. Uttakstrådene er plassert inne i innføringshylsen og håndtaket.

Dimensjonene for Kyleena er: 28 x 30 x 1,55 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon i opptil 5 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kyleena settes inn i livmorhulen og har effekt i opptil fem år.

Innsetting

Det anbefales at Kyleena kun settes inn av helsepersonell som har erfaring med innsetting av intrauterine innlegg og/eller har gjennomgått opplæring i innsettingsprosedyren for Kyleena.

Før innsetting skal pasienten undersøkes grundig for å oppdage eventuelle kontraindikasjoner mot innsetting av et intrauterint innlegg. Utelukk graviditet før innsetting. Vurder muligheten for eggløsning og unnfangelse før bruk av dette produktet. Kyleena er ikke egnet for prevensjon etter samleie (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4 under Medisinsk undersøkelse/konsultasjon).

Tabell 1: Når skal Kyleena settes inn hos kvinner i fertil alder

Starte med Kyleena	- Kyleena settes inn i livmorhulen innen 7 dager etter første dag i menstruasjonen. Kyleena vil da gi prevensjonsbeskyttelse fra innsetting, og ingen ytterligere prevensjonsmetode trengs.
--------------------	---

	- Hvis innsetting innen 7 dager etter første dag i menstruasjonen ikke er mulig, eller kvinnen ikke har regelmessig menstruasjon, kan Kyleena settes inn når som helst i menstruasjonssyklusen, forutsatt at helsepersonell pålitelig kan utelukke muligheten for graviditet. Imidlertid vil da prevensjonsbeskyttelsen umiddelbart etter innsetting ikke være pålitelig sikret. Derfor bør en barrieremetode for unnfangelse brukes, eller pasienten må avstå fra å ha vaginalt samleie i de neste 7 dagene, for å hindre graviditet.
Innsetting post partum	I tillegg til instruksjonene over (Starte med Kyleena): Innsetting post partum bør utsettes inntil fullstendig involusjon av uterus er oppnådd, men ikke tidligere enn seks uker etter fødsel. Hvis involusjonen er betydelig forsinket, må det vurderes å vente i opptil 12 uker post partum.
Innsetting etter abort i første trimester	Kyleena kan settes inn umiddelbart etter abort i 1. trimester. I så fall trengs det ingen ytterligere prevensjon.
Bytte ut Kyleena	Kyleena kan erstattes med et nytt innlegg når som helst under menstruasjonssyklusen. I så fall trengs det ingen ytterligere prevensjon.
Bytte fra en annen prevensjonsmetode (f.eks. kombinert hormonprevensjon, implantat)	- Kyleena kan settes inn umiddelbart hvis det er rimelig sikkert at kvinnen ikke er gravid. - Behov for ytterligere prevensjon: Hvis det har gått mer enn 7 dager siden siste menstruasjonsblødning begynte, skal kvinnen avstå fra å ha vaginalt samleie, eller hun må bruke ytterligere prevensjon, i de neste 7 dagene.

Hvis innsettingen er vanskelig og/eller ved uvanlig sterk smerte eller blødning under eller etter innsetting, skal mulig perforasjon vurderes og passende tiltak igangsettes, slik som fysisk undersøkelse og ultralyd.

Etter innsetting skal kvinnen undersøkes på nytt etter 4 til 6 uker for å kontrollere trådene og sikre at enheten er riktig plassert. Det kan hende at en fysisk undersøkelse (inkludert sjekking av trådene) ikke er tilstrekkelig for å utelukke delvis perforasjon.

Kyleena skiller seg fra andre intrauterine innlegg både ved at sølvringen er synlig ved ultralyd og at uttakstrådene er blå. Det T-formete skjelettet hos Kyleena inneholder bariumsulfat som gjør det synlig ved røntgenundersøkelse.

Fjerning/erstatning

Kyleena tas ut ved å trekke forsiktig i trådene med en tang. Dersom trådene ikke er synlige og det er bekreftet med ultralyd at innlegget fortsatt er i livmorhulen, kan det tas ut med en smal tang. I så fall kan det være nødvendig med en dilatasjon av cervikalkanalen eller kirurgisk inngrep. Etter at Kyleena er tatt ut, bør innlegget undersøkes for å sjekke at det er intakt.

Innlegget bør tas ut senest mot slutten av det femte året.

Fortsatt prevensjon etter fjerning

- Dersom kvinnen ønsker å fortsette med samme prevensjonsmetode, kan det settes inn et nytt innlegg umiddelbart etter at det forrige er tatt ut.
- Dersom kvinnen ikke ønsker å fortsette å bruke samme metode, men ikke ønsker å bli gravid, bør innlegget tas ut i løpet av de første 7 dagene av menstruasjonen, forutsatt at kvinnen har regelmessige menstruasjoner. Dersom innlegget fjernes på en annen tid i syklusen eller kvinnen ikke har regelmessige menstruasjoner og kvinnen har hatt samleie i løpet av den siste uken, er det risiko for at hun kan bli gravid. For å sikre kontinuerlig prevensjonseffekt skal

barriereprevensjon brukes (som kondom), med oppstart minst 7 dager før fjerning. Etter fjerning skal den nye prevensjonsmetoden startes umiddelbart (følg bruksanvisningen for den nye prevensjonsmetoden).

Eldre

Kyleena er ikke indisert for bruk hos postmenopausale kvinner.

Nedsatt leverfunksjon

Kyleena er ikke undersøkt hos kvinner med nedsatt leverfunksjon. Kyleena er kontraindisert hos kvinner med akutt leversykdom eller levertumor (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Kyleena er ikke undersøkt hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Dette preparatet er ikke indisert for bruk før menarke. For data om sikkerhet og effekt hos ungdom, se pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Skal settes inn av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Kyleena leveres i en steril pakning og er integrert i et innføringssystem som gjør det mulig å klargjøre innlegget med én hånd. Pakningen skal ikke åpnes før umiddelbart før innsetting. Skal ikke steriliseres på nytt. Kyleena er kun til engangsbruk. Skal ikke brukes dersom blisteret er skadet eller åpnet. Skal ikke settes inn etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter henholdsvis "Utl.dato" og "EXP".

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kyleena ligger sammen med et pasientkort i ytteresken. Fyll ut pasientkortet og gi dette til pasienten etter innsettingen.

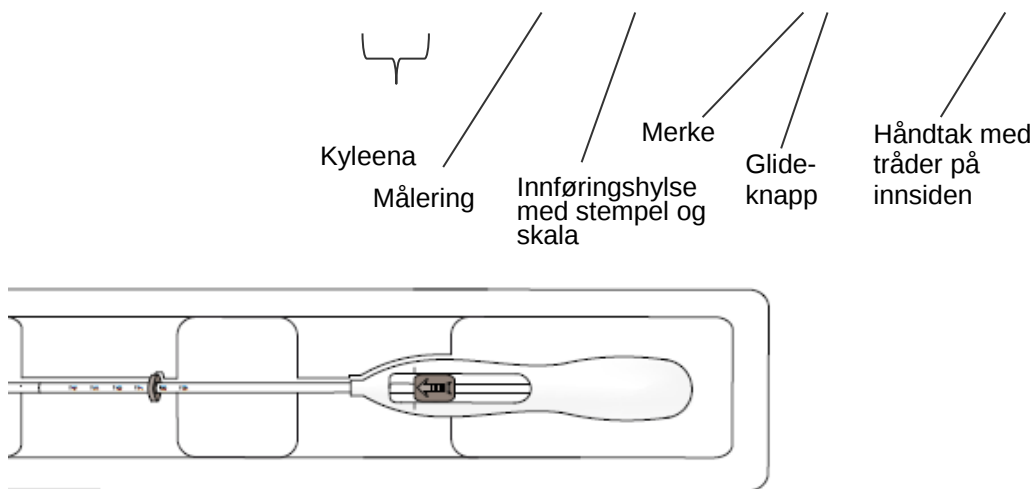
Forberedelser før innsetting

- Pasienten skal undersøkes for å utelukke kontraindikasjoner for innsetting av Kyleena (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4 under Medisinsk undersøkelse/konsultasjon).
- Sett inn et spekulum slik at cervix er synlig, og rengjør deretter cervix og vagina grundig med en egnet antiseptisk oppløsning.
- Ved behov benyttes hjelp fra en assistent.
- Ta tak i fremre del av cervix med et tenaculum eller en annen tang for å stabilisere uterus. Ved retrovert uterus kan det være mer hensiktsmessig å ta tak i bakre del av cervix. Ved å trekke forsiktig i tangen kan cervikalkanalen gjøres rett. Tangen bør holdes i samme posisjon og et forsiktig drag i cervix bør opprettholdes under innsettingsprosedyren.
- Før inn en uterinsonde i cervikalkanalen til fundus for å måle lengden og for å bekrefte livmorhulens retning, samt å utelukke tegn til intrauterine misdannelser (f.eks. septum, submukøse myomer) eller et intrauterint prevensjonsmiddel som er satt inn tidligere og som ikke er tatt ut. Dersom undersøkelsen er vanskelig å gjennomføre, bør dilatasjon av cervikalkanalen vurderes. Dersom cervixdilatasjon er nødvendig, bør bruk av analgetika/paracervikalblokk vurderes.

Innsetting

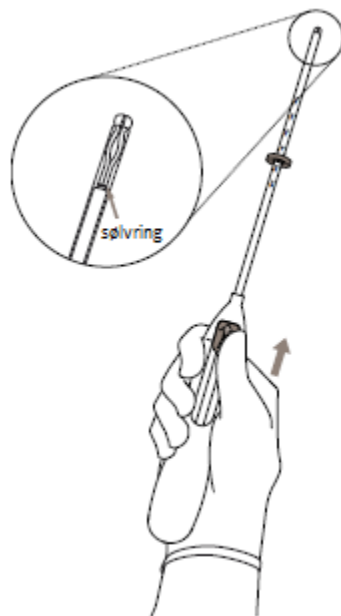
1. Åpne først den sterile pakningen helt (figur 1). Bruk aseptisk teknikk og ta på sterile hansker.

Figur 1



2. Skyv glideknappen **fremover** i pilens retning til ytterste posisjon for å klargjøre Kyleena i innføringshylsen (figur 2).

[Tekst figur 2:
"sølvring"]

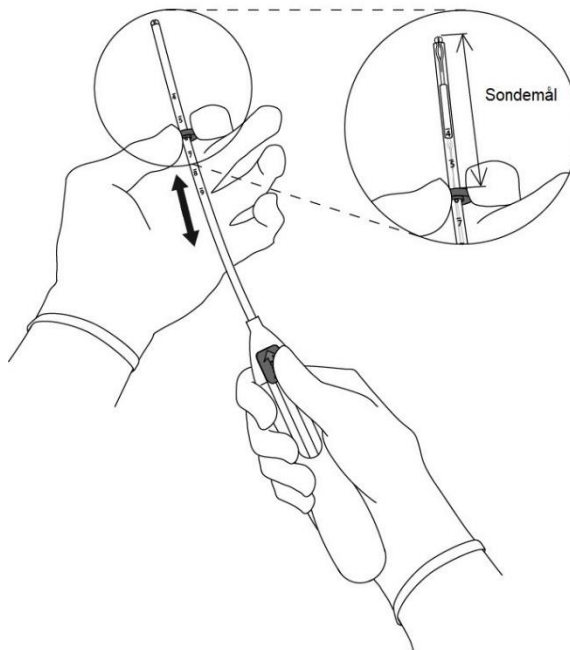


Figur 2

VIKTIG! Skyv ikke glideknappen tilbake da dette kan føre til at Kyleena frigjøres for tidlig. Når Kyleena først er frigjort kan den ikke klargjøres på nytt.

3. Mens glideknappen holdes i ytterste posisjon, plasseres **oversiden** av måleringen slik at lengden tilsvarer sondemålet av uterus (figur 3).

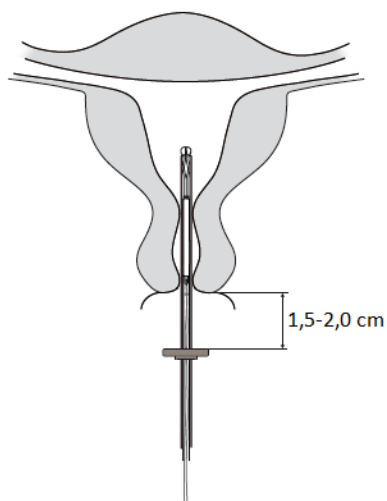
[Tekst figur 3:
"sondemål"]



Figur 3

4. Mens glideknappen holdes i **ytterste** posisjon, føres innføringshylsen inn i cervix inntil måleringen er ca. 1,5-2,0 cm fra uterin cervix (figur 4).

[Tekst til figur 4:
"1,5-2,0 cm"]

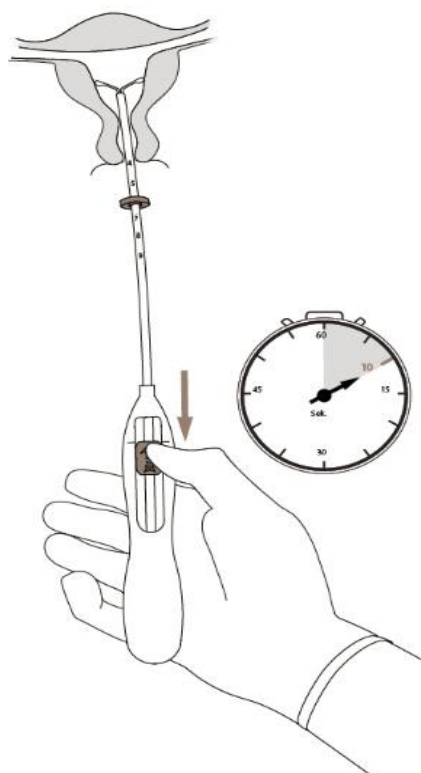


Figur 4

VIKTIG! Føres inn uten å bruke makt. Dilater cervikalkanalen ved behov.

5. Mens du holder innføringshylsen på plass, **skyves glideknappen tilbake til merket** for å folde ut de horisontale armene på Kyleena, (figur 5). Vent i 5–10 sekunder til de horisontale armene har foldet seg helt ut.

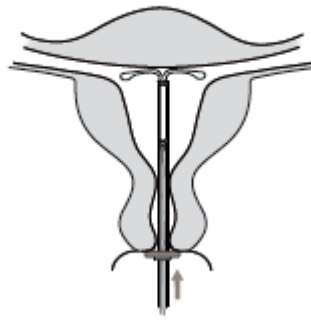
[Tekst til figur 5:
"Sekunder"]



Figur 5

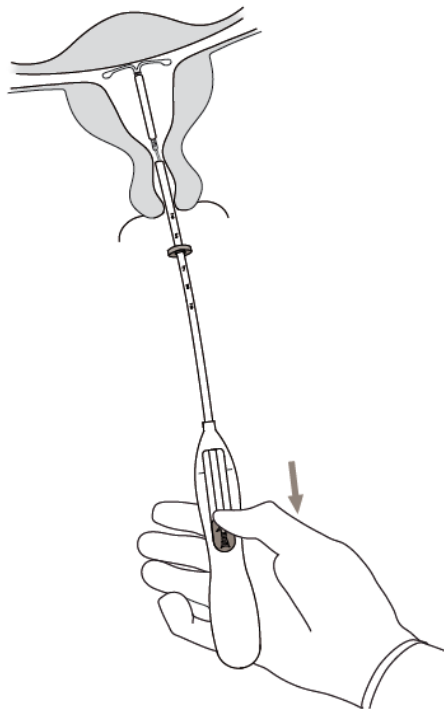
6. Før innføringshylsen forsiktig videre mot fundus i uterus **inntil måleringen berører cervix.** Kyleena er nå plassert ved fundus (figur 6).

Figur 6



7. Mens du holder innføringshylsen på plass, frigjøres Kyleena ved å skyve **glideknappen helt tilbake** (figur 7). Mens du fortsatt holder glideknappen helt tilbake, fjernes innføringshylsen forsiktig ved å trekke den ut. **Kutt trådene** slik at 2–3 cm er synlig utenfor cervix.

Figur 7



VIKTIG! Dersom du mistenker at innlegget ikke er korrekt plassert, må plasseringen kontrolleres (f.eks. med ultralyd). Innlegget tas ut dersom det ikke er riktig plassert i livmorhulen. Et innlegg som er tatt ut må ikke settes inn på nytt.

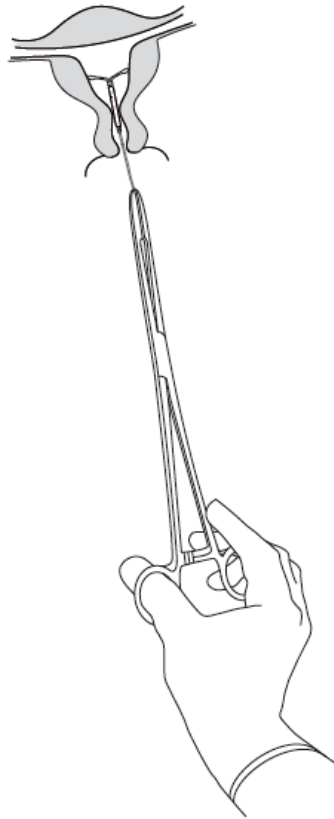
Uttak/bytte av innlegg

For informasjon om uttak/bytte, se pkt. 4.2 "Innsetting og uttak/bytte".

Kyleena tas ut ved å trekke i trådene med en tang (figur 8).

Et nytt Kyleena-innlegg kan settes inn umiddelbart etter uttak.

Etter at Kyleena er tatt ut, bør det sjekkes om innlegget er intakt.



Figur 8

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Akutt eller tilbakevendende bekkeninfeksjon eller tilstander som er forbundet med økt risiko for infeksjoner i øvre genitalier
- Akutt cervisitt eller vaginitt
- Post partum endometritt eller infeksjon etter abort i løpet av de tre siste månedene
- Cervikal intraepitelial neoplasi inntil tilstanden er bedret
- Malignitet i uterus eller cervix
- Progestogensensitive tumorer, f.eks. brystkreft
- Unormal uterin blødning med ukjent etiologi
- Medfødt eller ervervet uterin anomali, inkludert myomer som kan påvirke innsetting og/eller uttak av intrauterint innlegg (dvs. dersom disse påvirker livmorhulen)
- Akutt leversykdom eller levertumor
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kyleena bør brukes med forsiktighet etter konsultasjon med spesialist eller uttak av innlegget bør vurderes dersom en av følgende tilstander foreligger eller oppstår for første gang:

- migrene, fokal migrene med asymmetrisk synstap eller andre symptomer som tyder på forbigående cerebral iskemi
- svært alvorlig hodepine
- gulsott
- markert økning i blodtrykket
- alvorlig arteriesykdom, slik som slag eller myokardinfarkt

Lavdosepreparater med levonorgestrel kan påvirke glukosetoleransen, og blodglukosenivået bør overvåkes hos brukere av Kyleena med diabetes. Det er imidlertid vanligvis ikke behov for å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker intrauterine innlegg med levonorgestrel.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før innlegget settes inn skal kvinnen informeres om nytte og risiko ved bruk av Kyleena, inkludert tegn og symptomer på perforasjon og risikoen for ektopisk graviditet. Det skal utføres en fysisk undersøkelse, inkludert gynekologisk undersøkelse og undersøkelse av brystene. Cervikalutstryk skal utføres etter behov i henhold til helsepersonellens vurderinger. Graviditet og seksuelt overførbare infeksjoner skal utelukkes. Genitale infeksjoner skal være ferdigbehandlet før innsetting. Livmorens plassering og livmorhulens størrelse skal fastslås. Plassering av Kyleena i fundus er spesielt viktig for å gi maksimal effekt og redusere risikoen for utstøting. Instruksjonene for innsetting skal følges nøye.

Det bør legges spesiell vekt på opplæring i riktig innsettingsteknikk.

Innsetting og uttak kan være forbundet med noe smerte og blødning. Prosedyren kan fremkalle en vasovagal reaksjon (f.eks. synkope, eller et anfall hos en pasient med epilepsi).

En ny legeundersøkelse bør foretas 4-6 uker etter innsetting for å sjekke trådene og at innlegget er i riktig posisjon. Undersøkelser er deretter anbefalt én gang hvert år, eller hyppigere dersom dette er klinisk indisert.

Kyleena skal ikke brukes som postkoitalt prevensjonsmiddel.

Bruk av Kyleena til behandling av kraftige menstruasjonsblødninger eller som beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen er ikke fastslått. Bruk er derfor ikke anbefalt ved slike tilstander.

Ektopisk graviditet

I kliniske studier er total risiko for ektopisk graviditet med Kyleena ca. 0,2 per 100 kvinneår. Ca. halvparten av graviditetene som oppstår under bruk av Kyleena blir sannsynligvis ektopiske.

Kvinner som vurderer Kyleena bør informeres om tegn og symptomer på, og risiko for ektopisk graviditet. Hos kvinner som blir gravide under bruk av Kyleena skal muligheten for ektopisk graviditet vurderes og undersøkes.

Kvinner med tidligere ektopisk graviditet, kirurgiske inngrep i egglederne eller infeksjoner i øvre genitalier har økt risiko for ektopisk graviditet. Mulig ektopisk graviditet bør vurderes ved smerter i nedre abdomen, spesielt i forbindelse med uteblitte menstruasjoner eller dersom kvinner med amenoré får blødninger.

Fordi en ektopisk graviditet kan påvirke fremtidig fertilitet, bør fordeler og risiko ved bruk av Kyleena overveies nøye for hver enkelt kvinne.

Effekter på menstruasjonsmønstret

Effekter på menstruasjonsmønstret er forventet hos de fleste brukere av Kyleena. Disse forandringene er et resultat av den direkte virkningen levonorgestrel har på endometriet og er ikke nødvendigvis forbundet med ovarieaktiviteten.

Uregelmessige blødninger og sporblødninger er vanlig i løpet av de første månedene av behandlingen. Deretter medfører den sterke undertrykkningen av endometriet en reduksjon av menstruasjonsblødningens varighet og mengde. Sparsomme blødninger gir ofte oligomenoré og amenoré.

I kliniske studier ble sjeldne blødninger og/eller amenoré gradvis utviklet. Ved utgangen av det femte året hadde ca. 26,4 % og 22,6 % av brukerne utviklet henholdsvis sjeldne blødninger og/eller amenoré. Graviditet bør utelukkes dersom menstruasjon ikke inntreffer innen 6 uker etter starten på siste menstruasjon. Graviditetstesten behøver ikke gjentas hos kvinner som fortsetter å ha amenoré, dersom ikke andre symptomer tyder på graviditet.

Dersom blødningene blir kraftigere og/eller mer uregelmessige over tid må passende diagnostiske tiltak igangsettes, da uregelmessig blødning kan være et symptom på endometriepolypper, hyperplasi eller kreft, og kraftige blødninger kan være et tegn på at intrauterint innlegg er støtt ut uten at det er oppdaget.

Infeksjon i øvre genitalier

Infeksjon i øvre genitalier er rapportert ved bruk av alle intrauterine innlegg med hormoner eller kobber. Selv om Kyleena og innføringssystemet er sterile kan de, pga. forurensing av bakterier under innsetting, føre med seg mikrober til øvre genitalier. I kliniske studier er bekkeninfeksjon sett hyppigere i begynnelsen ved bruk av Kyleena. Dette stemmer overens med data som er publisert for intrauterine innlegg med kobber, der den høyeste raten av bekkeninfeksjon oppstår i løpet av de 3 første ukene etter innsetting og er deretter avtagende.

Før bruk av Kyleena bestemmes, må pasienten vurderes ut i fra risikofaktorene forbundet med infeksjon i øvre genitalier (f.eks. flere seksualpartnere, seksuelt overførbare infeksjoner, tidligere bekkeninfeksjon). Infeksjon i øvre genitalier slik som bekkeninfeksjon kan få alvorlige følger og kan påvirke fertilitet og øke risikoen for ektopisk graviditet.

Som ved andre gynekologiske eller kirurgiske inngrep kan alvorlig infeksjon eller sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) oppstå etter innsetting av intrauterine innlegg, selv om dette oppstår svært sjelden.

Ved tilbakevendende endometritt eller bekkeninfeksjon eller hvis en akutt infeksjon er alvorlig eller ikke lar seg behandle, må Kyleena tas ut.

Bakteriologiske undersøkelser må utføres og oppfølging anbefales, selv ved milde infeksjonssymptomer.

Utstøting

I kliniske studier med Kyleena var insidensen av utstøting lav (< 4 % av innføringer) og i samme område som rapportert for andre intrauterine innlegg. Symptomer på delvis eller fullstendig utstøting av Kyleena kan være blødninger eller smerter. Et innlegg kan imidlertid støtes ut av livmorhulen uten at kvinnen merker dette, og føre til manglende preventiv beskyttelse. Ettersom Kyleena reduserer blødningsmengden under menstruasjon, kan økt blødningsmengde være tegn på utstøting.

Faren for utstøting er større hos:

- kvinner med tidligere kraftige menstruasjonsblødninger
- kvinner med en større kroppsmasseindeks enn normalt på tidspunktet for innføring; denne risikoen øker gradvis med økende kroppsmasseindeks

Kvinner bør instrueres om mulige tegn på utstøting og hvordan hun skal kontrollere trådene til Kyleena, og rådes til å kontakte helsepersonell dersom hun ikke finner trådene. Et barriereprevensjonsmiddel (for eksempel kondom) bør brukes til plasseringen av Kyleena er bekreftet.

Delvis utstøting kan redusere effekten av Kyleena.

Et delvis utstøtt Kyleena skal tas ut. Et nytt innlegg kan settes inn samtidig som det andre tas ut, dersom graviditet har blitt utelukket.

Perforasjon

Ved bruk av intrauterin prevensjon kan perforasjon eller penetrering av uterus eller cervix skje, særlig under innsetting, selv om dette kanskje ikke oppdages før noe senere. Dette kan redusere effekten av Kyleena. Ved problemer ved innsetting og/eller uvanlig sterke smerter eller blødninger under eller etter innsetting, bør passende tiltak umiddelbart igangsettes for å utelukke perforasjon, slik som fysisk undersøkelse og ultralyd. Ved perforasjon må innlegg tas ut, og kirurgi kan være nødvendig.

I en stor prospektiv, sammenlignende, ikke-intervensjons-, kohortstudie med brukere av andre intrauterine innlegg (n = 61448 kvinner) var insidensen av perforasjon, i løpet av en 1-årig observasjonsperiode, 1,3 (95 % KI: 1,1–1,6) per 1000 innsetninger i hele kohorten; 1,4 (95 % KI: 1,1–1,8) per 1000 innsetninger i kohorten med et annet intrauterint innlegg med levonorgestrel og 1,1 (95 % KI: 0,7–1,6) per 1000 innsetninger i kohorten med intrauterint innlegg av kobber.

Studien viste at både amming på tidspunktet for innsetting og innsetting opptil 36 uker etter fødsel var forbundet med økt risiko for perforasjon (se Tabell 2). Begge disse risikofaktorene var uavhengig av type intrauterint innlegg som ble satt inn.

Tabell 2: Insidens av perforasjon per 1000 innsetninger for hele kohorten observert i løpet av 1 år, stratifisert på amming og tid siden fødsel (for kvinner som har født)

	Ammet ved innsetting	Ammet ikke ved innsetting
Innsetting ≤ 36 uker etter fødsel	5,6 (95 % KI 3,9–7,9, n=6047 innsetninger)	1,7 (95 % KI 0,8–3,1, n=5927 innsetninger)
Innsetting > 36 uker etter fødsel	1,6 (95 % KI 0,0–9,1, n=608 innsetninger)	0,7 (95 % KI 0,5–1,1, n=41910 innsetninger)

Ved forlengelse av observasjonsperioden til 5 år for en undergruppe i denne studien (N = 39 009 kvinner med et annet intrauterint innlegg med levonorgestrel eller kobber. For 73 % av disse kvinnene var informasjon tilgjengelig for hele oppfølgingsperioden på 5 år, var observert insidens av perforasjon ved ethvert tidspunkt i løpet av 5-årsperioden 2,0 (95 % KI: 1,6–2,5) per 1000 innsetninger. Amming på tidspunktet for innsetting og innsetting i opptil 36 uker etter fødsel ble bekreftet som risikofaktorer også i undergruppen som fikk oppfølging i 5 år.

Risikoen for perforasjon kan være økt hos kvinner med fiksert retrovertert uterus.

Ny undersøkelse etter innsetting bør gjøres iht. veiledningen som er angitt ovenfor, under "Medisinsk undersøkelse/konsultasjon". Denne kan tilpasses som klinisk indisert hos kvinner med risikofaktorer for perforasjon.

Tråder som forsvinner

Dersom uttakstrådene ikke er synlige i cervix ved en oppfølgingsundersøkelse, må uoppdaget utstøting og graviditet utelukkes. Trådene kan ha blitt trukket inn i uterus eller cervikalkanalen og kan bli synlige igjen ved neste menstruasjon. Dersom graviditet har blitt utelukket, kan trådene vanligvis lokaliseres ved forsiktig undersøkelse av cervikalkanalen med et egnet instrument. Dersom de ikke kan lokaliseres, bør muligheten for utstøting eller perforasjon vurderes. Ultralydundersøkelse kan brukes for å bekrefte innleggets posisjon. Dersom ultralydundersøkelse ikke kan utføres eller ikke er vellykket, kan røntgenundersøkelse brukes for å lokalisere Kyleena.

Cyster på eggstokkene/forstørrede ovariefollikler

Ettersom prevensjonseffekten av Kyleena hovedsakelig skyldes dets lokale effekt i uterus, er det vanligvis ingen endring i ovulasjon, samt vanlig follikkelutvikling, frigjøring av oocytter og follikkelatresi hos kvinner i fertil alder. Iblant forsinkes follikkelatresien, og follikkelutviklingen kan fortsette. Disse forstørrede folliklene kan ikke skilles klinisk fra cyster på eggstokkene. Cyster på eggstokkene (inkludert hemoragiske cyster på eggstokkene og cyster på eggstokkene med ruptur) er rapportert i løpet av de kliniske studiene som bivirkning minst én gang hos ca. 22,2 % av kvinnene som bruker Kyleena. De fleste av disse cystene er asymptomatiske, selv om noen kan medføre smerter i øvre genitalier eller dyspareuni.

I de fleste tilfellene forsvinner de forstørrede folliklene spontant i løpet av to til tre måneder. Dersom en forstørret follikkel ikke forsvinner spontant, kan det være nødvendig med fortsatt overvåking med ultralyd og andre diagnostiske/terapeutiske tiltak. I sjeldne tilfeller kan det være nødvendig med kirurgisk inngrep.

Psykiatriske lidelser

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte helsepersonell ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsinformasjon for samtidig brukte legemidler skal konsulteres for å påvise mulige interaksjoner.

Andre legemidlers effekt på Kyleena

Det kan forekomme interaksjoner med legemidler som induserer mikrosomale enzymer og som kan føre til økt clearance av kjønns hormoner.

Substanser som gir økt clearance av levonogestrel, f.eks.:

Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og preparater som inneholder Johannesurt/prikkperikum. Disse legemidlenes innvirkning på prevensjonseffekten av Kyleena er ukjent, men den er sannsynligvis ikke av stor betydning på grunn av den lokale virkningsmekanismen.

Substanser med ulike effekter på clearance av levonogestrel, f.eks.:

Samtidig administrering av kjønns hormoner, mange HIV/HVC-proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av progestiner.

Substanser som reduserer clearance av levonogestrel, (enzymhemmere):

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere, slik som soppmidler av azoltypen (f.eks. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonene av progestin.

Magnetisk resonanstomografi (MR)

Ikke-kliniske tester, av et annet intrauterint innlegg med levonorgestrel med samme type sølvring og T-formet skjelett, har vist at det er sikkert å skanne en pasient etter at Kyleena er satt inn dersom følgende forhold er oppfylt:

- Statisk magnetfelt er 3-Tesla eller mindre
- Felt ut fra romgradient er 36000 Gauss/cm (360 T/m) eller mindre.
- Maksimal gjennomsnittlig spesifikk absorpsjonsrate (SAR) for helkropp er 4 W/kg i "First Level Controlled"-modus ved 15 minutters kontinuerlig skanning

I ikke-kliniske tester ga tidligere nevnte livmorinnlegg med levonorgestrel en temperaturøkning $\leq 1,8$ °C ved maksimal gjennomsnittlig spesifikk absorpsjonsrate (SAR) for helkropp på 2,9 W/kg med 15 minutters MR-skanning ved 3 T ved bruk av en sender/mottaker-spole på kroppen. Det kan oppstå mindre artefakter på bildet dersom det aktuelle området befinner seg i samme område som, eller er i nærheten av posisjonen til Kyleena-innlegget.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel endrer ikke fremtidig fertilitet. Etter at det intrauterine innlegget er tatt ut, går kvinnes fertilitet tilbake til det normale (se pkt. 5.1).

Graviditet

Bruk av Kyleena er kontraindisert under pågående eller mistenkt graviditet, (se pkt. 4.3). Hvis kvinnen blir gravid ved bruk av Kyleena, bør innlegget tas ut så snart som mulig, ettersom intrauterine antikonsepsjonsmidler som blir sittende *in situ* øker risikoen for spontanabort eller prematur fødsel. Fjerning av innlegget eller sondering av livmoren kan også resultere i spontanabort. Ektopisk graviditet skal utelukkes.

Dersom kvinnen ønsker å fortsette graviditeten og innlegget ikke kan tas ut, bør hun informeres om risikoene og eventuelle konsekvenser for barnet i tilfelle prematur fødsel. En slik graviditet må følges nøye opp. Kvinnen må få beskjed om å rapportere alle symptomer på komplikasjoner i graviditeten, f.eks. smerter i abdomen med feber.

I tillegg kan ikke økt risiko for viriliserende effekter hos et jentefoster på grunn av intrauterin eksponering for levonorgestrel utelukkes. Det har vært isolerte tilfeller av maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostere etter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditet med intrauterint innlegg med levonorgestrel på plass.

Amming

Vanligvis sees ingen skadelige effekter på spedbarnets vekst eller utvikling ved bruk av en prevensjonsmetode med kun progestogen 6 uker post partum. Morsmelk påvirkes ikke kvantitativt eller kvalitativt av intrauterint innlegg med levonorgestrel. Små mengder med progestogen (ca. 0,1 % av levonorgestredosen) går over i morsmelk hos kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kyleena har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De fleste kvinnene opplever forandringer i blødningsmønsteret etter innsetting av Kyleena. Over tid øker frekvensen av amenoré og sjeldne blødninger, og frekvensen av forlenget, uregelmessig og hyppig blødning avtar. Følgende blødningsmønster ble observert i kliniske studier:

Tabell 3: Blødningsmønster rapportert med Kyleena i kliniske studier

Kyleena	Første 90 dager	Påfølgende 90 dager	Slutten av år 1	Slutten av år 3	Slutten av år 5
Amenoré	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Sjelden blødning	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Hyppig blødning	25 %	10 %	4 %	4 %	2 %
Forlenget blødning*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Uregelmessig blødning	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

* Personer med forlenget blødning kan også være inkludert i en av de andre kategoriene (ekskludert amenoré).

Sammendrag av bivirkningene i tabellform

Frekvensene av bivirkninger som er rapportert med Kyleena er oppsummert i tabellen nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som følger:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		Nedstemthet/depresjon Nedsatt libido	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene	
Karsykdommer		Svimmelhet	
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i abdomen/ bekken	Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer	Akne/seboré	Alopesi	Hirsutisme
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Blødningsforstyrrelser inkludert økt og redusert menstruasjonsblødning, sporblødninger, sjeldne blødninger og amenoré. Cyste på eggstokkene* Vulvovaginitt	Infeksjon i øvre genitalier Dysmenoré Brystsmerter og -ubehag Utstøting av intrauterint innlegg (helt eller delvis) Utflod fra skjeden	Perforasjon av uterus**
Undersøkelser		Vektøkning	

* I kliniske studier er cyster på eggstokkene rapportert som bivirkninger dersom de er unormale, ikke-funksjonelle og/eller har en diameter > 3 cm på ultralydundersøkelse.

** Denne frekvensen er basert på en stor prospektiv, sammenlignende, ikke-intervensjons-, kohortstudie med brukere av andre intrauterine innlegg med levonorgestrel eller kobber, og viste at amming ved tidspunktet for innsetting og innsetting i opptil 36 uker etter fødsel er risikofaktorer for perforasjon, som er uavhengige av hverandre (se pkt. 4.4 Perforasjon). I kliniske studier med Kyleena som ikke omfattet kvinner som ammet var frekvensen av perforasjon "sjeldne".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved bruk av intrauterine innlegg med levonorgestrel er det rapportert tilfeller av overfølsomhet, inkludert utslett, urtikaria og angioødem.

Dersom en kvinne blir gravid under bruk av Kyleena, er den relative sannsynligheten for ektopisk graviditet økt (se pkt. 4.4 "Ektopisk graviditet").

Partneren kan kjenne uttakstrådene ved samleie.

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med innsetting eller uttak av Kyleena: Smerter under prosedyren, blødninger under prosedyren, vasovagal reaksjon med svimmelhet eller synkope forbundet med innsetting. Prosedyren kan fremkalle anfall hos en pasient med epilepsi.

Tilfeller av sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) er sett etter innsetting av intrauterine innlegg (se pkt. 4.4 "Infeksjon i øvre genitalier").

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for Kyleena er forventet å være den samme for ungdom under 18 år som for brukere ≥ 18 år. For data vedrørende sikkerhet hos ungdom, se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverks: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Intrauterine antikonseptiva, livmorinnlegg av plast med progesteron, ATC-kode: G02B A03.

Farmakodynamiske effekter

Kyleena har hovedsakelig lokale progestogene effekter i uterus.

Den høye levonorgestrelkonsentrasjonen i endometriet nedregulerer østrogen- og progestogenreseptorene. Endometriet blir relativt lite følsomt overfor sirkulerende østradiol, og en uttalt antiproliferativ effekt ses. Morfologiske forandringer i endometriet og en svak lokal reaksjon på fremmedlegemet er observert i forbindelse med bruk. Fortykkelse av slimhinnen hindrer spermene å passere gjennom cervikalkanalen. Det lokale miljøet i uterus og eggledere hemmer spermiemobilitet og -funksjon og forhindrer befruktning. I kliniske studier med Kyleena ble ovulasjon observert hos de fleste undergruppene av kvinner som var med. Ovulasjon ble sett hos 23 av 26 kvinner det første året, hos 19 av 20 kvinner det andre året og hos alle 16 kvinnene det tredje året. Det fjerde året ble

ovulasjon sett hos én kvinne som var igjen i undergruppen og det femte året var det ingen kvinner igjen i denne undergruppen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Prevensjonseffekten for Kyleena er evaluert i en klinisk studie med 1452 kvinner i alderen 18–35 år. Av disse var 39,5 % (574) kvinner som ikke har født barn, og 84 % (482) av disse har ikke vært gravide.

Pearl index var 0,16 (95 % konfidensintervall 0,02–0,58) det 1. året og Pearl Index var 0,29 (95 % konfidensintervall 0,16–0,50) det 5. året. Risiko for graviditet var ca. 0,2 % det 1. året og kumulativ risiko var ca. 1,4 % etter det 5. året. Risiko for graviditet omfatter også graviditeter som oppstår etter utstøtinger og perforasjoner som ikke ble oppdaget. Bruk av intrauterint innlegg med levonorgestrel påvirker ikke fremtidig fertilitet. I en 5-årig studie der Kyleena ble seponert på grunn av et ønske om graviditet, ble 116 av 163 (71,2 %) av kvinnene gravide i løpet av oppfølgingsperioden på 12 måneder.

En studie med 304 ungdommer viser at sikkerhetsprofilen for et annet intrauterint innlegg med levonorgestrel er konsistent med den som er observert hos voksne. Effekten er forventet å være den samme for ungdom under 18 år som for brukere som er 18 år og eldre.

Ved bruk av Kyleena er endret blødningsmønster et resultat av den direkte virkningen av levonorgestrel på endometriet og behøver ikke å gjenspeile ovariesyklus. Det finnes ingen klar forskjell i follikkelutvikling, ovulasjon eller østradiol- og progesteronproduksjon hos kvinner med ulike blødningsmønstre. Pga. mekanismen som hemmer proliferasjonen i endometriet, kan sporblødninger innledningsvis øke i løpet av de første månedene. Den kraftige endometriesuppresjonen gir deretter menstruasjonsblødninger med kortere varighet og med redusert mengde ved bruk av Kyleena. Sparsomme blødninger kan ofte utvikle seg til oligomenoré eller amenoré. Ovariefunksjonen forblir normal og østradiolnivåene opprettholdes, selv når brukeren av Kyleena har amenoré.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levonorgestrel frigjøres lokalt i livmorhulen. Frigjøringskurven *in vivo* kjennetegnes ved en kraftig reduksjon innledningsvis som avtar progressivt, og endres lite etter 1 års bruk og fram til slutten av den tiltenkte 5-årsperioden. Beregnet frigjøringshastighet *in vivo* ved ulike tidspunkt er angitt i tabell 4.

Tabell 4: Beregnet frigjøringshastighet *in vivo* er basert på data fra residualinnhold observert *ex vivo*.

Tid	Beregnet frigjøringshastighet <i>in vivo</i> [mikrogram/24 timer]
24 dager etter innsetting	17,5
60 dager etter innsetting	15,3
1 år etter innsetting	9,8
3 år etter innsetting	7,9
5 år etter innsetting	7,4
Gjennomsnittlig det 1. året	12,6
Gjennomsnittlig over 5 år	9,0

Absorpsjon

Etter innsetting frigjøres levonorgestrel fra det intrauterine innlegget i livmorhulen uten forsinkelse. Mer enn 90 % av levonorgestrel som frigjøres er tilgjengelig systemisk. Maksimale serumkonsentrasjoner for levonorgestrel nås innen de to første ukene etter innsetting av Kyleena. Gjennomsnittskonsentrasjonen for levonorgestrel ble fastsatt til 162 pg/ml (5-prosentil: 81 pg/ml - 95-prosentil: 308 pg/ml) syv dager etter innsetting. Deretter avtar serumkonsentrasjonene av

levonorgestrel over tid og når gjennomsnittlig konsentrasjon på 91 pg/ml (5-prosentil: 47 pg/ml – 95-prosentil: 170 pg/ml) etter 3 år og 83 pg/ml (5-prosentil: 45 pg/ml – 95-prosentil: 153 pg/ml) etter 5 år. Ved bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel, vil den høye lokale legemiddeleksponeringen i livmorhulen føre til en høy konsentrasjonsgradient fra endometriet til myometriet (gradient fra endometriet til myometriet >100 ganger) og til lave serumkonsentrasjoner av levonorgestrel (gradient fra endometriet til serum >1000 ganger).

Distribusjon

Levonorgestrel er uspesifikt bundet til serumalbumin og spesifikt bundet til kjønnsormonbindende globulin (SHBG). Mindre enn 2 % av sirkulerende levonorgestrel forekommer som fritt steroid. Levonorgestrel bindes med høy affinitet til SHBG. Endringer i SHBG-konsentrasjonen i serum gir dermed en økning (ved høyere SHBG-konsentrasjoner) eller en reduksjon (ved lavere SHBG-konsentrasjoner) av den totale levonorgestrelkonsentrasjonen i serum. SHBG-konsentrasjonen reduseres med gjennomsnittlig ca. 30 % i løpet av de 3 første månedene etter innsetting av Kyleena og er relativt stabil i løpet av en 5-årsperiode. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for levonorgestrel er ca. 106 liter.

Biotransformasjon

Levonorgestrel metaboliseres i stor grad. Den viktigste metabolismeveien er reduksjon av $\Delta 4$ -3-okso-gruppen og hydroksylering i posisjonene 2 α , 1 β og 16 β , etterfulgt av konjugasjon. CYP3A4 er det viktigste enzymet som er involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel. Tilgjengelige data *in vitro* indikerer at CYP-medierte biotransformasjonsreaksjoner er av mindre betydning for levonorgestrel sammenlignet med reduksjon og konjugasjon.

Eliminasjon

Total clearance av levonorgestrel fra plasma er ca. 1,0 ml/min/kg. Det er kun spormengder med levonorgestrel som skilles ut i uforandret form. Metabolittene skilles ut via feces og urin med en utskillelsesrate på ca. 1. Halveringstiden er ca. 1 dag.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til levonorgestrel avhenger av konsentrasjonen av SHBG, som selv påvirkes av østrogen og androgen. En reduksjon i gjennomsnittlig SHBG-konsentrasjon fører til en reduksjon av total levonorgestrelkonsentrasjon i serum, som tyder på en ikke-lineær farmakokinetikk for levonorgestrel med hensyn til tid. Basert på Kyleenas hovedsakelige lokale virkemåte, forventes det ingen påvirkning på effekten av Kyleena.

Pediatrisk populasjon

I en ettårig fase III-studie hos unge kvinner etter menarke (gjennomsnittlig alder 16,2 år, i området 12-18 år) og bruk av andre intrauterine innlegg med lave doser levonorgestrel viste farmakokinetiske analyser hos 283 ungdommer at beregnede levonorgestrelkonsentrasjoner i serum er noe høyere (ca. 10 %) hos ungdommer, sammenlignet med voksne. Dette har sammenheng med en generelt lavere kroppsvekt hos ungdommer. De beregnede verdiene for ungdom ligger for øvrig innenfor samme intervall som for voksne og er svært like.

Det er ikke forventet forskjeller i farmakokinetikk for Kyleena hos ungdommer og voksne.

Etniske forskjeller

En treårig fase III-studie i regionen Asia-Stillehavet (93 asiatiske kvinner, 7 % andre etnisiteter) ble utført med et annet intrauterint innlegg med lave doser levonorgestrel. I denne studien ble farmakokinetiske egenskaper for levonorgestrel i den asiatiske populasjonen sammenlignet med den kaukasiske populasjonen fra en annen fase III-studie, og det ble ikke funnet noen klinisk relevante

forskjeller i systemisk eksponering eller andre farmakokinetiske parametere. I tillegg var den daglige frigjøringshastigheten for det intrauterine innlegget med levonorgestrel den samme i begge populasjoner.

Ingen farmakokinetiske forskjeller er forventet hos kvinner med ulik etnisitet ved bruk av Kyleena.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, farmakokinetikk og toksisitet, inkludert gentoksisitet og karsinogenitet for levonorgestrel. Studier hos aper som fikk levonorgestrel intrauterint i 9–12 måneder, viser lokal farmakologisk aktivitet med god lokal toleranse og ingen tegn til systemisk toksisitet. Det ble ikke sett embryotoksitet hos kanin etter intrauterin administrering av levonorgestrel.

Sikkerhetsvurderingen av elastomerkomponentene i hormonbeholderen, polyetylen- og polypropylenmaterialene, samt produktets sølvring og kombinasjon av elastomer og levonorgestrel, er basert på en vurdering av både gentoksisitet i standard testsystemer *in vitro* og *in vivo*, og på biokompatibilitetsforsøk hos mus, rotte, marsvin, kanin og testsystemer *in vitro*. Sikkerhetsvurderingen viste ingen bioinkompatibilitet.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier av evaluering av miljørisiko har vist at levonorgestrel kan utgjøre en risiko for akvatisk miljø (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polydimetylsiloksanelastomer
Silika, kolloidal vannfri
Polyetylen
Bariumsulfat
Polypropylen
Kobberftalocyanin
Sølv

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Preparatet er pakket enkeltvis i en varmebehandlet blisterpakning (PETG) med avrivbart lokk (PE). Pakningsstørrelser: 1x1 og 5x1.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før umiddelbart før innsetting. Hvert innlegg skal håndteres under aseptiske forholdsregler. Dersom den sterile forseglingen er brutt, skal innlegget inni kastes i henhold til lokale retningslinjer for biologisk risikoavfall. Kyleena og innføringsshylsen skal også kastes på samme måte etter bruk.

Skal settes inn av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10974

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. november 2016

Dato for siste fornyelse: 3. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2023