SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyleena 19,5 mg afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik bevat 19,5 mg levonorgestrel.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
Voor details van de afgiftesnelheid, zie rubriek 5.2.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik (IUS).

Het product bestaat uit een witte of nagenoeg witte geneesmiddelkern, bedekt met een half ondoorzichtig membraan, die op de verticale stam van een T-lichaam is bevestigd. Bovendien bevat de verticale stam een zilveren ring die zich dicht bij de horizontale armen bevindt. Het witte T-lichaam heeft een lus aan één uiteinde van de verticale stam en twee horizontale armen aan het andere uiteinde. Aan de lus zijn blauwe draden bevestigd om het systeem te verwijderen. De verticale stam van het IUS wordt in de inbrengbuis op de tip van de applicator geplaatst. De applicator bestaat uit een handvat en een glijder met een ring, slot, voorgebogen insertiebuis en plunjer. De draden om het IUS te verwijderen zitten in de insertiebuis en het handvat.

Afmetingen van Kyleena: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie voor maximaal 5 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Kyleena wordt in de uterusholte geplaatst en blijft gedurende maximaal 5 jaar werkzaam.

Inbrengen

Het wordt aanbevolen dat Kyleena uitsluitend wordt ingebracht door zorgverleners die ervaring hebben met het inbrengen van IUS'en en/of een training hebben gevolgd voor de procedure van het inbrengen van Kyleena.

Vóór het inbrengen moet de patiënt zorgvuldig zijn onderzocht om eventuele contra-indicaties voor het inbrengen van een IUS te detecteren. Sluit zwangerschap uit vóór het inbrengen. Overweeg de mogelijkheid van ovulatie en bevruchting voordat u dit product gebruikt. Kyleena is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptiemiddel (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie').

Tabel 1: Wanneer Kyleena inbrengen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Starten met Kyleena	- Kyleena moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Kyleena vanaf het inbrengen bescherming tegen zwangerschap en is er geen aanvullende anticonceptie nodig. - Als inbrenging binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Kyleena worden ingebracht op elk moment tijdens de menstruatiecyclus, op voorwaarde dat de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande conceptie kan uitsluiten. In dit geval is de onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet betrouwbaar gegarandeerd. Daarom moet een barrièremethode worden gebruikt of moet de patiënte zich de volgende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap om zwangerschap te voorkomen.
Postpartum insertie na volledige involutie van de baarmoeder	In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Kyleena): Postpartum-inserties moeten worden uitgesteld tot de baarmoeder volledig is geïnvolueerd, maar mogen niet eerder dan 6 weken na de bevalling worden uitgevoerd. Als de involutie aanzienlijk is vertraagd, overweeg dan om te wachten tot 12 weken na de bevalling.
Insertie na abortus in het eerste trimester	Kyleena kan direct na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Kyleena vervangen	Kyleena kan op elk moment in de menstruatiecyclus worden vervangen door een nieuw systeem. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Overstappen van een andere anticonceptiemethode (bijv. gecombineerde hormonale anticonceptiva, implantaat)	- Kyleena kan direct worden ingebracht als redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is. - Noodzaak van aanvullende anticonceptie: als het meer dan 7 dagen geleden is dat de menstruatie begon, moet de vrouw gedurende de 7 dagen volgend op de insertie afzien van vaginale geslachtsgemeenschap of aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken.

Directe postpartumplaatsing (IPPI):
Het wordt over het algemeen aanbevolen om postpartumplaatsingen niet eerder dan 6 weken na de bevalling uit te voeren. Directe postpartumplaatsing (plaatsing onmiddellijk na het verwijderen van de placenta) mag alleen worden aangeboden in gevallen waarin dit deel uitmaakt van lokaal geaccepteerde klinische praktijk, na een individuele beoordeling van baten en risico's, en moet worden uitgevoerd door medische zorgverleners die getraind en ervaren zijn in IPPI.
Indien van toepassing, moeten vrouwen prenataal worden geïnformeerd over de beschikbaarheid van directe postpartumplaatsing, indien van toepassing, en geïnformeerd worden dat dit een verhoogd risico op expulsie met zich meebrengt (zie rubriek 4.4 Expulsie), wat onopgemerkt kan blijven. Als onderdeel van de voorlichting - moeten vrouwen worden geadviseerd over de noodzaak van zelfonderzoek na 6-8 weken en over alternatieve anticonceptiemethoden om een geïnformeerde beslissing te waarborgen.

OPMERKING: De bij Kyleena geleverde inserter is niet geschikt voor onmiddellijke postpartumplaatsing. Het gebruik van de inserter voor IPPI vergroot de kans op verkeerde plaatsing en expulsie. Voor onmiddellijke postpartumplaatsing moet Kyleena uit de inserter worden verwijderd door eerst het IUS in te laden en vervolgens uit de inserter vrij te geven, en in te brengen volgens de gebruikelijke praktijk. Raadpleeg afbeelding 2 en afbeelding 7 van de inbrenginstructies voor het laden en vrijgeven van Kyleena uit de inserter.

Belangrijke informatie om te overwegen tijdens of na het inbrengen

In het geval dat het inbrengen moeilijk is en/of in geval van uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na het inbrengen, moet de mogelijkheid van perforatie overwogen worden en dienen gepaste stappen te worden ondernomen, zoals lichamelijk onderzoek en echografie.

Na de insertie moeten vrouwen na 4 tot 6 weken opnieuw worden onderzocht om de verwijderingsdraden te controleren en ervoor te zorgen dat het IUS in de juiste positie zit. Enkel een lichamelijk onderzoek (inclusief het controleren van de draadjes) is mogelijk niet voldoende om een gedeeltelijke perforatie uit te sluiten en echografie kan worden overwogen (zie rubriek 4.4).
Kyleena is te onderscheiden van andere IUS'en door de combinatie van een zilveren ring die zichtbaar is op echografie en de blauwe kleur van de draden. Het T-vormige frame van Kyleena bevat bariumsulfaat, waardoor het zichtbaar is bij röntgenonderzoek.

Verwijderen/vervangen

Kyleena wordt verwijderd door voorzichtig met een forceps aan de draden te trekken. Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Kyleena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken. Na het verwijderen van Kyleena moet het systeem gecontroleerd worden om na te gaan of het intact is en of het in zijn geheel is verwijderd. Als de draden niet zichtbaar zijn, bepaal dan de locatie van het systeem via echografie of een andere methode. Indien het systeem in de uterusholte aanwezig is, kan het met een smalle forceps worden verwijderd. Hiervoor kan dilatatie van het cervixkanaal of een andere chirurgische ingreep nodig zijn.

Het systeem moet uiterlijk aan het einde van het vijfde jaar worden verwijderd.

Voortzetten van anticonceptie na het verwijderen

- Als de vrouw dezelfde methode wil blijven gebruiken, kan direct na het verwijderen van het oorspronkelijke systeem een nieuw systeem worden geplaatst.
- Als de vrouw niet dezelfde methode wil blijven gebruiken maar zwangerschap niet gewenst is, dient het verwijderen binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie te gebeuren, als de vrouw nog regelmatig menstrueert. Als het systeem op een ander moment tijdens de cyclus wordt verwijderd of als de vrouw geen regelmatige menstruatie meer heeft en de vrouw in de voorafgaande week geslachtsgemeenschap heeft gehad, bestaat er een kans dat zij zwanger wordt. Om continue contraceptie te verzekeren, moet een barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condooms) vanaf ten minste 7 dagen vóór de verwijdering. Na verwijdering moet de nieuwe anticonceptiemethode onmiddellijk worden gestart (volg de instructies voor gebruik van de nieuwe anticonceptiemethode).

Oudere patiënten

Kyleena is niet toegewezen voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Kyleena is niet onderzocht bij vrouwen met een leverfunctiestoornis. Kyleena is gecontra-indiceerd bij vrouwen met acute leverziekte of levertumor (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Kyleena is niet onderzocht bij vrouwen met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van dit product vóór de menarche is niet geïndiceerd. Voor gegevens over veiligheid en effectiviteit in adolescenten, zie rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Moet door een zorgverlener worden ingebracht, met gebruik van aseptische techniek.

Kyleena wordt geleverd in een steriele verpakking met een geïntegreerde applicator dat met één hand kan worden geladen. De verpakking mag niet worden geopend voordat dit nodig is voor het inbrengen. Niet opnieuw steriliseren. Kyleena is, zoals het geleverd wordt, uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de blisterverpakking beschadigd of open is. Niet inbrengen na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blister na EXP.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Kyleena wordt aangeleverd met een herinneringskaart voor de patiënte in de buitenverpakking. Vul deze herinneringskaart in en geef het na het inbrengen aan de patiënte.

Voorbereiding voor het inbrengen

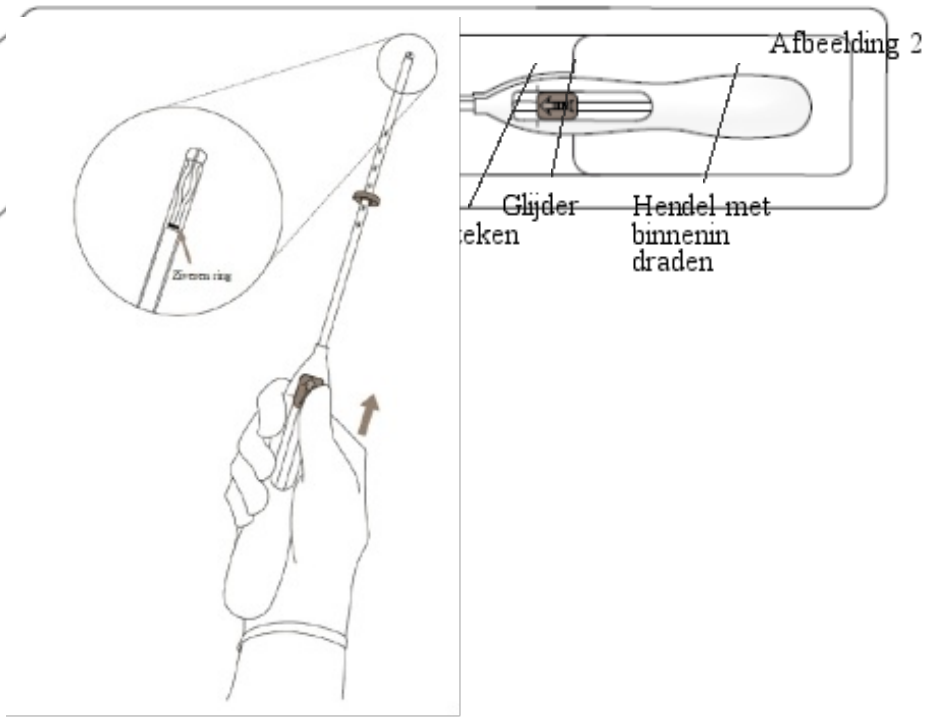
- Onderzoek de patiënte om contra-indicaties voor plaatsing van Kyleena uit te sluiten (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie').
- Breng een speculum in, maak de cervix zichtbaar en reinig de cervix en vagina vervolgens grondig met een geschikte antiseptische oplossing.
- Laat u indien nodig assisteren.
- Grijp de voorste lip van de cervix vast met een tenaculum of een andere forceps om de baarmoeder te stabiliseren. Als de baarmoeder in retroversie ligt, kan het beter zijn om de achterste lip van de cervix te grijpen. Om het cervixkanaal recht te krijgen, kunt u voorzichtig aan de forceps trekken. De forceps moet op zijn plaats blijven en tijdens de insertieprocedure moet voorzichtige tegendruk worden uitgeoefend op de cervix.
- Steek een uterussonde via het cervicale kanaal tot in de fundus om de diepte te meten, om de richting van de baarmoederholte te bevestigen en om intra-uteriene afwijkingen op te sporen (bv. septum, submucosale fibromen) of een vroeger spiraaltje dat niet werd verwijderd. Als u moeilijkheden ondervindt, moet worden overwogen om het kanaal te dilateren. Als dilatatie van de cervix vereist is, kunt u pijnstillers en/of een paracervicaal blok gebruiken.

Het inbrengen

1. Open eerst de steriele verpakking volledig (afbeelding 1). Gebruik vervolgens een aseptische techniek en steriele handschoenen.

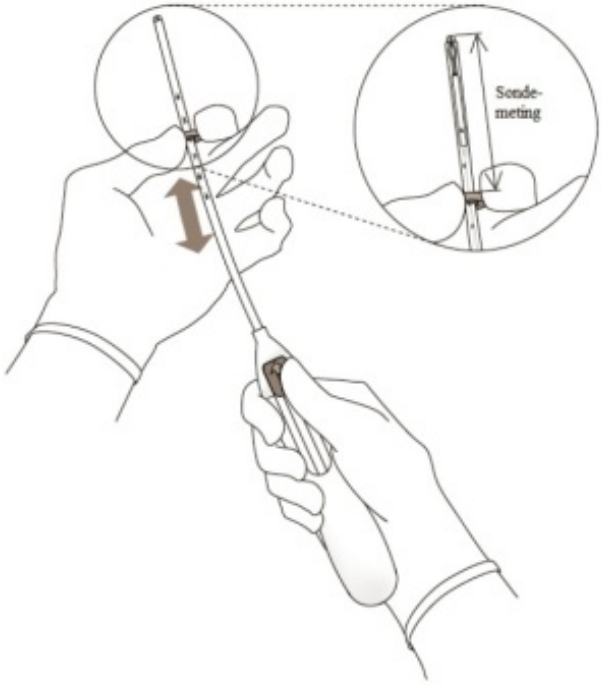
Afbeelding 1

2. Duw de glijder zo ver mogelijk **naar voren**, in de richting van de pijl, om Kyleena in het insertiebuisje te laden (afbeelding 2).



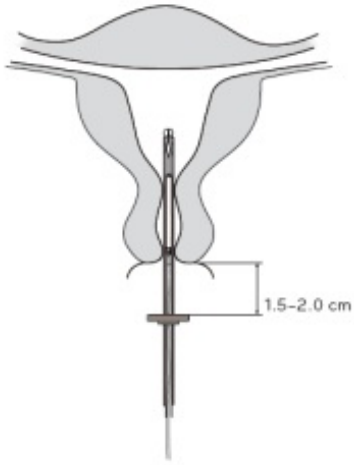
BELANGRIJK! Duw de glijder niet naar beneden, omdat Kyleena dan te vroeg zou kunnen worden afgegeven. Wanneer Kyleena eenmaal is losgekoppeld, kan hij niet opnieuw in het insertiebuisje worden geladen.

3. Hou de glijder in de verste positie, plaats de **bovenrand** van de ring op het niveau die overeenstemt met de gesondeerde meting van de diepte van de baarmoeder (afbeelding 3).



Afbeelding 3

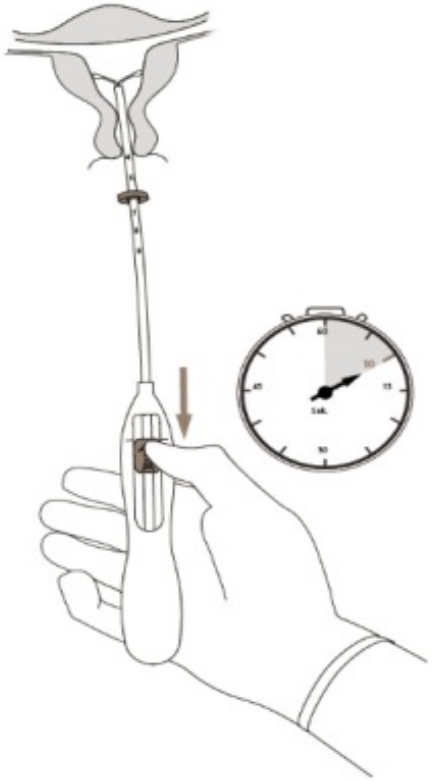
4. Terwijl u de glijder in de **verste** positie houdt, steekt u het insertiebuisje door de cervix tot de ring ongeveer 1,5-2,0 cm van de baarmoederhals verwijderd is (afbeelding 4).



Afbeelding 4

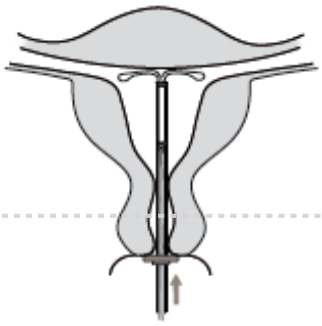
BELANGRIJK! Forceer het insertiebuisje nooit. Dilateer indien nodig het cervixkanaal.

5. Terwijl u het insertiebuisje stil houdt, **trekt u de glijder naar het merkteken** om de horizontale armen van Kyleena te openen (afbeelding 5). Wacht 5-10 seconden tot de horizontale armen volledig open zijn.



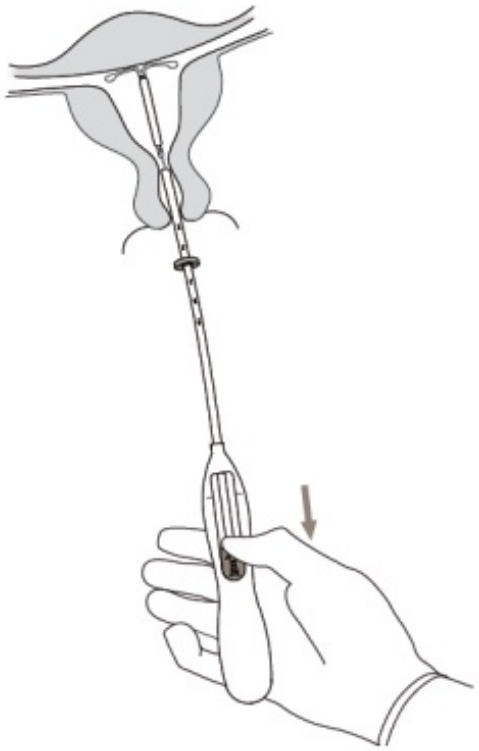
Afbeelding 5

6. Duw het insertiebuisje voorzichtig naar de baarmoederfundus **tot de ring tegen de cervix komt**. Kyleena zit nu in de fundus (afbeelding 6).



Afbeelding 6

7. Hou het insertiebuisje op zijn plaats en plaats Kyleena door **de glijder helemaal naar beneden** te trekken (afbeelding 7). Terwijl de glijder de hele tijd naar beneden gehouden wordt, trekt u het insertiebuisje voorzichtig naar buiten. **Knip de draden door** zodat er ongeveer 2-3 cm draad buiten de cervix te zien is.



Afbeelding 7

BELANGRIJK! Indien u vermoedt dat het systeem zich niet in de juiste positie bevindt, controleer dan of het goed geplaatst is (bijv. met een echografie). Verwijder het systeem als het zich niet goed in de baarmoederholte bevindt. Een verwijderd systeem mag niet opnieuw worden geplaatst.

Verwijderen/vervangen

Zie voor verwijderen/vervangen rubriek 4.2 *Inbrengen en verwijderen/vervangen*

Kyleena wordt verwijderd door voorzichtig met een forceps aan de draden te trekken (afbeelding 8).

U kunt na het verwijderen direct een nieuwe Kyleena inbrengen.

Na het verwijderen van Kyleena moet het systeem gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat het intact is en in zijn geheel is verwijderd.



Afbeelding 8

4.3 Contra-indicaties



- Zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- Acute of terugkerende PID (pelvic inflammatory disease) of aandoeningen die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op bekkeninfecties;
- Acute cervicitis of vaginitis;
- Postpartum-endometritis of geïnfecteerde abortus in de afgelopen drie maanden;
- Cervicale intra-epitheliale neoplasie, tot genezing;
- Uteriene of cervicale maligniteit;
- Progestageengevoelige tumoren, bijv. borstkanker;
- Ongewone uteriene bloeding van onbekende etiologie;
- Congenitale of verworven uteriene anomalie, waaronder fibroïden die het inbrengen en / of vasthouden van het intra-uteriene systeem zouden belemmeren (bijv. als zij de uterusholte vervormen);
- Acute leverziekte of levertumor;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kyleena dient met voorzichtigheid, na consultatie bij een specialist, te worden gebruikt, of verwijdering van het systeem dient te worden overwogen, indien één van de volgende aandoeningen bestaat of voor het eerst optreedt:

- migraine, focale migraine met asymmetrisch verlies van gezichtsvermogen of andere symptomen die wijzen op transiënte cerebrale ischemie
- uitzonderlijk ernstige hoofdpijn
- geelzucht
- duidelijke bloeddrukverhoging
- ernstige arteriële ziekte, bijvoorbeeld beroerte of myocardinfarct

Levonorgestrel in lage doses kan de glucosetolerantie beïnvloeden. De bloedglucosespiegel dient te worden gemonitord bij gebruiksters van Kyleena die lijden aan diabetes. Er is over het algemeen echter geen noodzaak om het therapeutische regiem aan te passen bij diabetici die een levonorgestrel-IUS gebruiken.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat Kyleena wordt ingebracht, moet de vrouw worden geïnformeerd over de voordelen en risico's ervan, inclusief de tekenen en symptomen van perforatie en het risico op ectopische zwangerschap, zie hieronder. Er dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd, inclusief onderzoek van het bekken en de borsten. Een cervicaal uitstrijkje dient uitgevoerd te worden indien nodig, afhankelijk van de evaluatie van de arts. Zwangerschap en seksueel overdraagbare ziekten dienen te worden uitgesloten. Genitale infecties dienen vóór het inbrengen met succes te worden behandeld. De positie van de uterus en de grootte van de uterusholte dienen te worden bepaald. Het positioneren van Kyleena tegen de fundus is belangrijk om de werkzaamheid te maximaliseren en om het risico van expulsie te verkleinen. De instructies voor het inbrengen dienen zorgvuldig te worden gevolgd.

Er dient nadruk te worden gelegd op training in de juiste inbrengtechniek.

De invoerinstructies en de inserter die bij Kyleena worden geleverd, zijn niet van toepassing voor onmiddellijke postpartuminsertie (zie rubriek 4.2).

Het inbrengen en verwijderen kan gepaard gaan met enige pijn en bloeding. De ingreep kan een vasovagale reactie bespoedigen (bijv. flauwvallen, of een aanval bij een patiënt met epilepsie).

Een vrouw dient 4 tot 6 weken na het inbrengen opnieuw te worden onderzocht om de draden te controleren en te verzekeren dat het systeem zich in de juiste positie bevindt. Vaginaal echografisch onderzoek kan worden overwogen om de juiste positie van het systeem te bepalen. Als Kyleena niet in de baarmoederholte kan worden gelokaliseerd, moet uitdrijving of volledige perforatie worden overwogen (zie paragraaf "perforatie" hieronder) en kan röntgenfoto worden gebruikt. Daarna moet een heronderzoek eenmaal per jaar worden uitgevoerd of vaker indien klinisch geïndiceerd.

Kyleena is niet bedoeld voor gebruik als postcoïtaal anticonceptivum.

Het gebruik van Kyleena voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies of bescherming tegen endometriale hyperplasie tijdens oestrogeen suppletietherapie is niet vastgesteld. Het is daarom niet aanbevolen voor die indicaties.

Perforatie

Perforatie of penetratie van het uteriene corpus of de cervix door een intra-uterien anticonceptivum kan voorkomen, meestal tijdens het inbrengen, hoewel het enige tijd later pas kan worden gedetecteerd, en kan de effectiviteit van Kyleena verlagen. In het geval dat het inbrengen moeilijk is en/of in geval van uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na het inbrengen dienen onmiddellijk gepaste stappen te worden ondernomen om perforatie uit te sluiten, bijvoorbeeld door middel van lichamelijk onderzoek en echografisch onderzoek. In sommige gevallen kan het apparaat zich buiten de baarmoederholte bevinden. Een dergelijk systeem moet worden verwijderd; een operatie kan noodzakelijk zijn.

In een grote, prospectieve, niet-interventionele vergelijkende cohortstudie bij gebruiksters van andere IUD's (N=61.448 vrouwen) met een observatieperiode van 1 jaar, bedroeg de incidentie van perforatie 1,3 (95% BI: 1,1–1,6) per 1000 plaatsingen in de volledige studiecohort; 1,4 (95% BI: 1,1–1,8) per 1000 plaatsingen in de cohort met een ander levonorgestrel-IUS en 1,1 (95% BI: 0,7-1,6) per 1000 plaatsingen in de cohort met een koperspiraaltje.

De studie heeft aangetoond dat zowel borstvoeding op het moment van de plaatsing als plaatsing minder dan 36 weken na de bevalling gepaard gingen met een hoger risico op perforatie (zie Tabel 2). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat geplaatst werd.

Tabel 2: Incidentie van perforatie per 1000 plaatsingen voor de volledige studiecohort geobserveerd over 1 jaar, gestratificeerd volgens borstvoeding of niet en verlopen tijd sinds de bevalling bij plaatsing (pare vrouwen)

	Borstvoeding op het moment van plaatsing	Geen borstvoeding op het moment van plaatsing
Plaatsing ≤ 36 weken na de bevalling	5,6 (95% BI: 3,9-7,9; n=6047 plaatsingen)	1,7 (95% BI: 0,8-3,1; n=5927 plaatsingen)
Plaatsing > 36 weken na de bevalling	1,6 (95% BI: 0,0-9,1; n=608 plaatsingen)	0,7 (95% BI: 0,5-1,1; n=41910 plaatsingen)

Bij het verlengen van de observatieperiode naar 5 jaar in een subgroep van deze studie (N=39009 vrouwen die een ander LNG-IUS of koperspiraal gebruiken, waarbij 73% van deze vrouwen informatie beschikbaar had in de volledige 5 jaar follow-up periode), bedroeg de incidentie van perforatie waargenomen op elk moment gedurende de volledige 5 jaar 2,0 (95% BI: 1,6 – 2,5) per 1000 plaatsingen. Borstvoeding op het moment van de plaatsing en plaatsing tot 36 weken na de bevalling werden ook in de subgroep met een opvolging van 5 jaar bevestigd als risicofactoren.

Het risico op perforaties kan hoger zijn bij vrouwen met een uterus in gefixeerde retroversie.

Een nieuw onderzoek na plaatsing moet gebeuren volgens de richtlijnen in de rubriek "Medisch onderzoek/consultatie", Hierbij dient rekening te worden gehouden met het gebruik van vaginale echografie om de juiste positie van het systeem vast te stellen 4 tot 6 weken daarna. Dit kan worden aangepast indien klinisch geïndiceerd bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

Kwijtgeraakte draden

Als de draden voor het verwijderen bij follow-uponderzoek niet zichtbaar zijn bij de cervix, moeten onopgemerkte expulsie en zwangerschap worden uitgesloten. De draden kunnen in de uterus of het cervixkanaal zijn getrokken en kunnen tijdens de volgende menstruatieperiode weer verschijnen. Als zwangerschap is uitgesloten, kunnen de draden doorgaans worden gelokaliseerd door het cervixkanaal voorzichtig met een hiervoor geschikt instrument te onderzoeken. Als de draden niet kunnen worden gevonden, moet de mogelijkheid van expulsie of perforatie worden overwogen. De positie van het systeem kan met een vaginale echografie worden bevestigd. Als een echografie niet beschikbaar of niet succesvol is, kan Kyleena worden gelokaliseerd met behulp van een röntgenonderzoek.

Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft aangetoond dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) is om borstkanker te diagnosticeren bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva (COAC) gebruiken, hoofdzakelijk bij gebruik van preparaten met oestrogeen en progestageen. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van COAC-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Het risico om borstkanker te diagnosticeren bij gebruiksters van anticonceptiepillen met alleen een progestageen is mogelijk van dezelfde grootorde als dat met COAC.

Een aantal observationele onderzoeken heeft het risico onderzocht om gediagnosticeerd te worden met borstkanker bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS, meestal in vergelijking met het risico bij individuen die geen hormonale anticonceptie gebruikten of bij degenen die geen levonorgestrel-IUS gebruikten. Terwijl sommige van deze onderzoeken een iets verhoogd relatief risico bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS hebben gesuggereerd, hebben andere dit niet gedaan, en het beschikbare bewijs is over het algemeen minder overtuigend dan voor de combinatie-OAC's.

Ectopische zwangerschap

In klinische onderzoeken was de incidentie van ectopische zwangerschap met Kyleena ongeveer 0,20 per 100 vrouwjaren. Ongeveer de helft van zwangerschappen tijdens het gebruik van Kyleena zullen waarschijnlijk ectopisch zijn.
Vrouwen die het gebruik van Kyleena overwegen, dienen te worden voorgelicht over de tekenen, symptomen en risico's van ectopische zwangerschap. Bij vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van Kyleena moet de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap worden overwogen en worden geëvalueerd.
Vrouwen met een voorgeschiedenis met ectopische zwangerschap, een operatie aan de eileiders of een bekkeninfectie hebben een verhoogde kans op ectopische zwangerschap. De mogelijkheid van ectopische zwangerschap dient te worden overwogen in geval van pijn in de onderbuik – in het bijzonder wanneer daarnaast ook sprake is van een overgeslagen ongesteldheid, of als een amenorroïsche vrouw een bloeding krijgt.
Omdat een ectopische zwangerschap de toekomstige vruchtbaarheid kan beïnvloeden, dienen de voordelen en de risico's van het gebruik van Kyleena nauwkeurig worden afgewogen, bij elke vrouw afzonderlijk.

Effecten op het menstruatiebloedingspatroon

Effecten op het menstruatiebloedingspatroon zijn bij de meeste gebruiksters van Kyleena te verwachten. Deze veranderingen zijn een gevolg van de directe werking van levonorgestrel op het endometrium en hoeven niet te correleren met de ovariële activiteit.

Onregelmatige bloedingen en spotting komen vaak voor in de eerste maanden van het gebruik. Daarna hebben de menstruatiebloedingen door de sterke suppressie van het endometrium een kortere duur en een kleiner volume. Een geringe bloeding ontwikkelt zich vaak tot oligomenorroe of amenorroe.

In klinische onderzoeken ontwikkelden vrouwen geleidelijk weinig voorkomende bloeding en/of amenorroe. Tegen het einde van het vijfde jaar ontwikkelden ongeveer 26,4% en 22,6% van de gebruiksters weinig voorkomende bloedingen en/of amenorroe, respectievelijk. De mogelijkheid van zwangerschap dient te worden overwogen als de menstruatie niet binnen 6 weken na het begin van de vorige menstruatie optreedt. Een herhaalde zwangerschapstest is niet noodzakelijk bij vrouwen die amenorroïsch blijven, tenzij deze test geïndiceerd is door andere tekenen van zwangerschap.

Als de bloedingen in de loop van de tijd zwaarder en/of onregelmatiger worden, dienen passende diagnostische maatregelen te worden genomen, aangezien onregelmatige bloedingen een symptoom kunnen zijn van endometriumpoliepen, -hyperplasie of –kanker, en hevig bloedverlies kan een teken zijn van onopgemerkte expulsie van het IUS.

Bekkeninfectie

Bekkeninfectie is gemeld tijdens gebruik van alle IUS'en of IUD's. Terwijl Kyleena en de inbrengbuis steriel zijn, kunnen zij, als gevolg van bacteriële contaminatie die tijdens het inbrengen kan plaatsvinden, een vehikel worden voor microbieel transport in het bovenste deel van het geboortekanaal. In klinische onderzoeken is pelvic inflammatory disease (PID) vaker waargenomen in het begin van het gebruik van Kyleena. Dit is consistent met gepubliceerde gegevens over koperen IUD's, waarbij het percentage PID in de eerste drie weken na het inbrengen het hoogst is en daarna afneemt.

Voor gekozen wordt voor het gebruik van Kyleena, dienen patiënten volledig te worden beoordeeld op risicofactoren die geassocieerd zijn met bekkeninfectie (bijv. meerdere seksuele partners, seksueel overdraagbare infecties, PID in voorgeschiedenis). Bekkeninfecties zoals PID kunnen ernstige gevolgen hebben en kunnen de vruchtbaarheid aantasten en het risico van ectopische zwangerschap verhogen.

Zoals bij andere gynaecologische of chirurgische procedures kan een ernstige infectie of sepsis (waaronder sepsis met groep A-streptokokken) optreden na inbrengen van een IUD, maar dat gebeurt uitermate zelden.

Als een vrouw terugkerende endometritis of PID krijgt, of als een acute infectie ernstig is en niet op behandeling reageert, moet Kyleena worden verwijderd.

Bacteriologisch onderzoek is geïndiceerd en monitoring wordt aangeraden, zelfs bij op zichzelf staande symptomen die duiden op infectie.

Expulsie

In klinische onderzoeken met Kyleena was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Bloedingen en pijn kunnen symptomen van partiële of volledige expulsie van Kyleena zijn. Een IUS kan echter ook uit de baarmoederholte worden uitgestoten zonder dat de vrouw dit merkt. De vrouw is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Aangezien Kyleena een vermindering van het menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van het menstrueel bloedverlies een indicatie zijn van een expulsie.

Het risico op expulsie is verhoogd bij

- Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies
- Vrouwen met een BMI die hoger is dan normaal ten tijde van de insertie; dit risico neemt geleidelijk toe met een toenemende BMI
- Vrouwen met directe postpartuminsertie (beschikbare literatuur schat het percentage expulsie op tussen 10% en 44%, zie rubriek 4.8).

Vrouwen moeten worden geadviseerd over mogelijke tekenen van expulsie en over hoe de draadjes van Kyleena te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van Kyleena is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Kyleena doen afnemen.

Een partieel uitgestoten Kyleena moet worden verwijderd. Op het moment van verwijderen kan een nieuw IUS worden ingebracht, mits zwangerschap is uitgesloten.

Ovariumcysten/vergrote ovariumfollikels

Omdat het anticonceptieve effect van Kyleena voornamelijk wordt bewerkstelligd door zijn lokale effecten in de uterus, is er over het algemeen geen verandering in de ovulatiefunctie, met inbegrip van ontwikkeling van follikels, vrijkomen van oöcyten en folliculaire atresie bij vouwen in de vruchtbare leeftijd. Soms is atresie van de follikel vertraagd en folliculogenese kan door blijven gaan. Deze vergrote follikels kunnen klinisch niet worden onderscheiden van ovariumcysten. Ovariumcycsten (inclusief hemorragische ovariumcysten en opengebarsten ovariumcysten) zijn in de loop van het klinisch onderzoek minstens 1 maal gerapporteerd geweest als bijwerking bij ongeveer 22,2% van de vrouwen die Kyleena gebruikten . De meeste van deze cysten zijn asymptomatisch, hoewel sommige gepaard kunnen gaan met bekkenpijn of dyspareunie.

In de meeste gevallen verdwijnen de vergrote follikels vanzelf in de loop van een observatieperiode van twee tot drie maanden. Mocht een vergroot follikel niet vanzelf verdwijnen, dan kunnen voortgezette monitoring met echoscopie en andere diagnostische/ therapeutische maatregelen gepast zijn. In zeldzame gevallen kan een chirurgische ingreep vereist zijn.

Psychische stoornissen

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun zorgverlener op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Voorzorgsmaatregelen bij verwijdering

Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen kan breuk van het systeem veroorzaken (zie rubriek 4.2). Na het verwijderen van Kyleena, moet het systeem gecontroleerd worden om na te gaan of het intact is en of het in zijn geheel is verwijderd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de voorschrijfinformatie van de concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Kyleena

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale leverenzymen induceren wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen.

Stoffen die de klaring van levonorgestrel verhogen, bijv.:
Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten.
De invloed van deze geneesmiddelen op de contraceptieve werkzaamheid van Kyleena is niet bekend, maar vanwege het lokale werkingsmechanisme neemt men aan dat deze invloed niet erg groot is.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van levonorgestrel, bijv.:
Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel hiv/HCV-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers de plasmaconcentratie van het progestageen verhogen of verlagen.

Stoffen die de klaring van levonorgestrel verminderen (enzymremmers):
Sterke en matig sterke CYP3A4-remmers zoals azolantimycotica (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine), diltiazem en pompelmoes sap kunnen de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Niet-klinische proeven met een ander levonorgestrel-IUS met en even grote zilveren ring en T-lichaam hebben aangetoond dat patiënten na het plaatsen van Kyleena veilig kunnen worden gescand (conditionele MR), onder de volgende voorwaarden:

- Statisch magnetisch veld van 3 Tesla of lager,
- Ruimtelijk gradiëntveld van 36.000 gauss/cm (360 T/m) of minder
- Maximale gemiddelde specifieke absorptie (SAR) in het hele lichaam van 4 W/kg in de eerste niveau gecontroleerde modus gedurende 15 minuten continue scanning

In niet-klinische proeven verhoogde het bovenvermelde levonorgestrel-IUS de temperatuur met hoogstens 1,8 °C bij een maximale gemiddelde specifieke absorptie (SAR) in het hele lichaam van 2,9 W/kg gedurende 15 minuten MR-scanning bij 3 T met een transit/ontvangst lichaamsspoel.

Er kan een klein aantal beeldvormingsartefacten ontstaan als het onderzoeksrelevante gebied samenvalt met de positie van Kyleena, of daar relatief dichtbij ligt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Het gebruik van een levonorgestrel-afgevend intra-uterien systeem heeft geen invloed op het toekomstige verloop van de vruchtbaarheid. Na verwijdering van het intra-uterien systeem keert de normale vruchtbaarheid van de vrouw terug (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Het gebruik van Kyleena is gecontra-indiceerd tijdens een zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Kyleena moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd, aangezien elk intra-uterien anticonceptivum dat in situ wordt gelaten het risico op spontane abortus en voortijdige weeën verhoogt. Verwijdering van Kyleena of sonderen van de baarmoeder kan ook spontane abortus tot gevolg hebben.
Een ectopische zwangerschap moet worden uitgesloten.

Als de vrouw de zwangerschap wil voortzetten en het IUS niet verwijderd kan worden, moet zij op de hoogte worden gebracht van de risico's en de mogelijke gevolgen van voortijdige geboorte op het kind. Het verloop van een dergelijke zwangerschap moet nauwlettend gecontroleerd worden. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die complicaties van de zwangerschap indiceren, zoals buikkrampen met koorts, direct te melden.

Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op viriliserende effecten op een vrouwelijke foetus door de intra-uteriene blootstelling aan levonorgestrel. Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van masculinisatie van de externe genitalia van de vrouwelijke foetus door de lokale blootstelling aan levonorgestrel tijdens zwangerschap met een levonorgestrelhoudend spiraal in situ.

Borstvoeding

Over het algemeen blijkt er 6 weken na de geboorte geen schadelijk effect te zijn op de groei of ontwikkeling van de baby bij gebruik van een methode met alleen progestageen. Een levonorgestrel-afgevend intra-uterien systeem tast de hoeveelheid of de kwaliteit van moedermelk niet aan. Kleine hoeveelheden progestageen (ongeveer 0,1% van de dosis levonorgestrel) wordt uitgescheiden in de moedermelk bij moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kyleena heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de meeste vrouwen verandert het menstruatiebloedingspatroon na het inbrengen van Kyleena. In de loop van de tijd wordt de frequentie van amenorroe en soms optredende bloedingen hoger en de frequentie van verlengde, onregelmatige en vaak optredende bloedingen lager. De volgende bloedingspatronen werden in klinisch onderzoek waargenomen:

Tabel 3: Bloedingspatronen die in klinisch onderzoek met Kyleena zijn gemeld

Kyleena	Eerste 90 dagen	Tweede 90 dagen	Einde jaar 1	Einde jaar 3	Einde jaar 5
Amenorroe	< 1%	5%	12%	20%	23%
Soms optredende bloedingen	10%	20%	26%	26%	26%
Vaak optredende bloedingen	25%	10%	4%	2%	2%
Verlengde bloedingen*	57%	14%	6%	2%	1%
Onregelmatige bloedingen	43%	25%	17%	10%	9%

*Proefpersonen met verlengde bloedingen kunnen ook in één van de andere categorieën zijn meegeteld (behalve amenorroe)

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen die met Kyleena zijn gerapporteerd worden samengevat in de onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (≥ 1/10),
Vaak (≥ 1/100, < 1/10),
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100),
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000),
Zeer zelden (< 1/10.000).

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**
Psychische stoornissen		Depressieve stemming/ depressie verminderd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine	
Vasculaire aandoeningen		Duizeligheid	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn/bekkenpijn	Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne/seborroe	Alopecia	Hirsutisme
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderingen in bloedingen, waaronder meer of minder menstruatiebloedingen, spotting, soms optredende bloedingen en amenorroe Cyste ovarium* Vulvovaginitis	Infectie van het bovenste deel van het geboortekanaal Dysmenorroe Pijn/onprettig gevoel in de borsten Expulsie van het systeem (volledig en partieel) ** Afscheiding uit de geslachtsorganen	Uteriene perforatie ***
Onderzoeken		Gewichtstoename	

* In klinisch onderzoek moesten ovariumcysten als bijwerking worden gerapporteerd wanneer er sprake was van ongewone, niet-functionele cysten en/ of cysten met een diameter > 3 cm op basis van ultrageluidonderzoek.
** “zeer vaak” (≥ 1/10) wanneer de plaatsing onmiddellijk na de bevalling wordt uitgevoerd. Beschikbare literatuur schat dit bereik tussen 10% en 44%.
*** Deze frequentie is gebaseerd op een grote, prospectieve, vergelijkende niet-interventionele cohortstudie bij vrouwen die een ander levonorgestrel-IUS of een koper-IUD gebruikten, welke toonde dat borstvoeding op het moment van insertie en insertie tot en met 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren zijn voor perforatie (zie rubriek 4.4 onder Perforatie). In klinische studies met Kyleena waarin vrouwen die borstvoeding gaven, uitsloten werden, was de frequentie van perforatie “Zelden”.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij gebruik van een levonorgestrel-IUD zijn gevallen van overgevoeligheid, waaronder huiduitslag, urticaria en angio-oedeem gerapporteerd.

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij Kyleena gebruikt, is de relatieve waarschijnlijkheid dat deze zwangerschap ectopisch is, verhoogd (zie rubriek 4.4 onder 'Ectopische zwangerschap').

De draadjes voor het verwijderen kunnen tijdens de geslachtsgemeenschap voelbaar zijn voor de partner.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de procedures voor het inbrengen of verwijderen van Kyleena:
Pijn tijdens de procedure, bloeding tijdens de procedure, vasovagale reactie met duizeligheid of syncope in verband met het inbrengen. Door de ingreep kan een patiënte met epilepsie eerder een aanval krijgen.
Gevallen van sepsis (waaronder groep A-streptokokkensepsis) zijn gerapporteerd na IUD-insertie (zie rubriek 4.4 onder Bekkeninfectie).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Kyleena zal naar verwachting hetzelfde zijn bij adolescenten jonger dan 18 jaar als bij gebruiksters van 18 jaar en ouder. Voor gegevens over de veiligheid bij adolescenten, zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Niet relevant.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Kunststoffen IUD met progestageen, ATC-code: G02BA03

Farmacodynamische effecten

Kyleena heeft voornamelijk lokale progestagene effecten in de uterusholte.

De hoge concentratie levonorgestrel in het endometrium brengt de concentratie estrogeen en de progesteronreceptoren in het endometrium omlaag. Het endometrium wordt relatief ongevoelig voor het circulerende estradiol en er wordt een sterk antiproliferatief effect gezien. Morfologische veranderingen van het endometrium en een zwakke lokale reactie op een lichaamsvreemd voorwerp worden tijdens het gebruik waargenomen. Verdikking van de cervicale mucus voorkomt dat het sperma het cervixkanaal passeert. Het lokale milieu van de uterus en de eileiders remt de mobiliteit en functie van het sperma en voorkomt zo bevruchting. In klinisch onderzoek met Kyleena werd in de meeste subgroepen van onderzochte vrouwen ovulatie waargenomen. Bewijs van ovulatie werd in het eerste jaar bij 23 van de 26 vrouwen gezien, in het tweede jaar bij 19 van de 20 vrouwen en in het derde jaar bij alle 16 vrouwen. In het vierde jaar waren er aanwijzingen van ovulatie bij de ene vrouw die in de subgroep was gebleven; in het vijfde jaar zat er niemand meer in die subgroep.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De anticonceptieve werkzaamheid van Kyleena is beoordeeld in een klinisch onderzoek met 1452 vrouwen in de leeftijd van 18-35 jaar, waaronder 39,5% (574) nullipara, waarvan 84,0% (482) nulligravida, die Kyleena gebruikten. De 1-jaars Pearl index bedroeg 0,16 (95% betrouwbaarheidslimieten 0,02-0,58) en de 5-jaars Pearl index was 0,29 (95% betrouwbaarheidslimieten 0,16-0,50). Het faalpercentage was na 1 jaar ongeveer 0,2% en het cumulatieve faalpercentage na 5 jaar was ongeveer 1,4%. Bij het faalpercentage zijn ook zwangerschappen die optraden na onopgemerkte expulsies en perforaties meegerekend. Het gebruik van een levonorgestrel-afgevend intra-uterien systeem heeft geen invloed op het toekomstige verloop van de vruchtbaarheid. In een studie met Kyleena gedurende 5 jaar waren 116 van de 163 (71,2%) vrouwen, die Kyleena hadden stopgezet wegens een kinderwens, zwanger geworden tijdens de follow-up van 12 maanden.

Het veiligheidsprofiel van een ander laag gedoseerd levonorgesterel-IUS geobserveerd in een studie met 304 adolescenten komt overeen met wat gezien werd bij de volwassenen populatie. Dezelfde effectiviteit wordt verwacht bij adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar, als ook voor gebruikers van 18 jaar en ouder.

De veranderingen in het menstruatiepatroon met Kyleena zijn een gevolg van de directe werking van levonorgestrel op het endometrium en hoeven geen afspiegeling te zijn van de ovariële cyclus. Er is geen duidelijk verschil in de ontwikkeling van follikels, de ovulatie of de productie van estradiol en progesteron bij vrouwen met verschillende bloedingspatronen. Tijdens het proces waarin de proliferatie van het endometrium wordt geremd, kan spotting aanvankelijk vaker voorkomen tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarna hebben de menstruatiebloedingen door de sterke suppressie van het endometrium een kortere duur en een kleiner volume tijdens het gebruik van Kyleena. Een geringe bloeding ontwikkelt zich vaak tot oligomenorroe of amenorroe. De ovariumfunctie blijft normaal en de estradiolgehaltes blijven gehandhaafd, zelfs wanneer gebruiksters van Kyleena amenorroïsch zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel wordt lokaal in de uterusholte vrijgegeven. De *in vivo* afgiftecurve wordt gekarakteriseerd door een initiële scherpe afname die progressief afzwakt waardoor na 1 jaar tot het einde van de bedoelde 5 jaar periode van gebruik, weinig verandering meer optreedt. Geschatte *in vivo* afgiftesnelheden op verschillende tijdstippen worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Geschatte *in vivo* afgiftesnelheden op basis van waargenomen *ex vivo* residuele inhoudsgegevens

Tijdstip	**Geschatte *in vivo* afgiftesnelheid [microgram/24 uur]**
24 dagen na inbrengen	17,5
60 dagen na inbrengen	15,3
1 jaar na inbrengen	9,8
3 jaar na inbrengen	7,9

5 jaar na inbrengen	7,4
Gemiddelde over het 1ste jaar	**12,6**
Gemiddelde over 5 jaar	**9,0**

Absorptie

Na het inbrengen wordt levonorgestrel zonder vertraging vrijgegeven uit het IUS in de uterusholte. Meer dan 90% van het afgegeven levonorgestrel is systemisch beschikbaar. De maximale serumconcentraties levonorgestrel worden binnen de eerste twee weken na het inbrengen van Kyleena bereikt. Zeven dagen na het inbrengen werd een gemiddelde levonorgestrelconcentratie van 162 pg/ml (5e percentiel: 81 pg/ml - 95e percentiel: 308 pg/ml) vastgesteld. Daarna nemen de serumconcentraties van levonorgestrel in de loop van de tijd af, waarbij ze na 3 jaar een gemiddelde concentratie van 91 pg/ml (5e percentiel: 47 pg/ml - 95e percentiel: 170 pg/ml) bereiken en na 5 jaar 83 pg/ml (5e percentiel: 45 pg/ml - 95e percentiel: 153 pg/ml). Met het gebruik van een levonorgestrel-afgevend intra-uterien systeem leidt de hoge lokale blootstelling aan het geneesmiddel in de uterusholte tot een sterke concentratiegradiënt van het endometrium naar het myometrium (gradiënt van endometrium tot myometrium > 100-voudig) en tot lage concentraties levonorgestrel in serum (gradiënt van endometrium tot serum > 1000-voudig).

Distributie

Levonorgestrel is niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Minder dan 2% van het circulerende levonorgestrel is aanwezig als het vrije steroïd. Levonorgestrel bindt met een hoge affiniteit aan SHBG. Dienovereenkomstig leiden veranderingen in de serumconcentratie SHBG tot een stijging (bij hogere concentraties SHBG) of een daling (bij lagere concentraties SHBG) van de totale concentratie levonorgestrel in serum. De concentratie van SHBG daalde met gemiddeld ongeveer 30% gedurende de eerste 3 maanden na insertie van Kyleena en bleef relatief stabiel tijdens de 5-jaringe gebruiksperiode. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 liter.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt voor een groot deel gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole wegen zijn een reductie van de Δ4-3-oxogroep en hydroxylering op positie 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat een rol speelt in het oxidatieve metabolisme van levonorgestrel. De beschikbare in-vitrogegevens wijzen erop dat door CYP gemedieerde biotransformatiereacties mogelijk minder relevant zijn voor levonorgestrel dan reductie en conjugatie.

Eliminatie

De totale klaring van levonorgestrel uit plasma bedraagt ongeveer 1,0 ml/min/kg. Alleen sporenhoeveelheden levonorgestrel worden in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden in de feces en urine, met een uitscheidingsratio van ongeveer 1. De uitscheidingshalfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van levonorgestrel is afhankelijk van de concentratie SHBG, die op zijn beurt weer wordt beïnvloed door estrogenen en androgenen. Een daling van de SHBG-concentratie leidt tot een daling van de totale levonorgestrelconcentratie in het serum. Dat wijst op een niet-lineaire farmacokinetiek van levonorgestrel over verloop van tijd. Op basis van de voornamelijk lokale werking van Kyleena is er geen invloed te verwachten op de werkzaamheid van Kyleena.

Pediatrische patiënten

In een één-jaar fase III studie bij vrouwelijke adolescenten na de menarche (gemiddelde leeftijd 16.2, gaande van 12 tot 18 jaar) met een ander laag gedoseerde levonorgestrel-IUS toonde een farmacokinetische analyse van 283 adolescenten aan dat de geschatte levonorgestrel serum concentraties lichtjes hoger (ongeveer 10%) waren bij adolescenten in vergelijking met volwassenen. Dit correleert met het algemeen lager lichaamsgewicht bij adolescenten. De geschatte concentraties voor adolescenten liggen echter binnen de geschatte concentraties voor volwassenen en vertonen veel gelijkenissen.

Er zijn geen verschillen in farmacokinetiek tussen adolescenten en volwassenen te verwachten met Kyleena.

Etnische verschillen

Er is een fase III-studie van drie jaar uitgevoerd in het Stille Oceaangebied (93% Aziatische vrouwen, 7% andere rassen) met een ander laag gedoseerd levonorgestrel-IUS. Bij vergelijking van de farmacokinetische kenmerken van levonorgestrel bij de Aziatische populatie in die studie en de blanke populatie in een andere fase III-studie werd geen klinisch relevant verschil in systemische blootstelling en andere farmacokinetische parameters waargenomen. Voorts was de hoeveelheid die dagelijks werd afgegeven door het levonorgestrelhoudende IUS dezelfde in beide populaties.
Er zijn geen farmacokinetische verschillen te verwachten tussen vrouwen van verschillende rassen bij gebruik van Kyleena.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderzoek bij apen met intra-uteriene afgifte van levonorgestrel gedurende 9 tot 12 maanden bevestigde de lokale farmacologische werking, met goede lokale tolerantie en geen tekenen van systemische toxiciteit. Er werd geen embryotoxiciteit gezien bij konijnen na intra-uteriene toediening van levonorgestrel.
De evaluatie van de veiligheid van de elastomeercomponenten van het hormoonreservoir, polyethyleen en polypropyleen materialen, evenals de zilveren ring van het product en de combinatie van elastomeer en levonorgestrel hebben, op basis van de beoordeling van genetische toxicologie in standaard *in vitro* en *in vivo* testsystemen én van biocompatibiliteitstesten in muizen, ratten, hamsters, konijnen en *in vitro* testsystemen, geen bio-incompatibiliteit aan het licht gebracht.

Environmental Risk Assessment (ERA)
Onderzoeken van het risico voor het milieu hebben uitgewezen dat levonorgestrel een risico kan inhouden voor een waterige omgeving (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polydimethylsiloxaan-elastomeer
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide,
Polyethyleen
Bariumsulfaat
Polypropyleen
Koperftalocyanine
Zilver

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is individueel verpakt in een thermisch gevormde blisterverpakking (PETG) met een verwijderbaar deksel (PE).
Verpakkingsgrootten: 1x1 en 5x1.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product wordt geleverd in een steriele verpakking, die niet mag worden geopend voordat dit nodig is voor het inbrengen. Elk systeem dient met aseptische voorzorgsmaatregelen te worden gehanteerd. Als de verzegeling van de steriele envelop verbroken is, dient het systeem dat in die verpakking zit te worden weggegooid in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen voor het omgaan met biologisch gevaarlijk afval. Evenzo dient een verwijderde Kyleena en het inbrengsysteem op deze manier te worden weggegooid.

Moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden ingebracht, met gebruik van aseptische techniek (zie rubriek 4.2).

OPMERKING: De bij Kyleena geleverde inserter is niet geschikt voor onmiddellijke postpartuminsertie. Het gebruik van de inserter voor IPPI zal de kans op verkeerde plaatsing en expulsie verhogen.
Voor onmiddellijke postpartuminsertie, verwijder Kyleena uit de inserter door eerst de IUS te laden en vervolgens uit de inserter vrij te geven, en breng deze in volgens de algemeen aanvaarde praktijk. Raadpleeg afbeelding 2 en afbeelding 7 van de insertie-instructies om te zien hoe u de Kyleena uit de inserter laadt en vrijgeeft.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE502000

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/10/2016
Datum van laatste hernieuwing: 13/04/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2026