

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyleena 19,5 mg, afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het IUS (intra-uterien stelsel) bevat 19,5 mg levonorgestrel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Voor informatie over de afgiftesnelheid, zie rubriek 5.2.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik (IUS, *intra-uterien stelsel*).

Het product bestaat uit een wittige of bleekgele geneesmiddelkern, bedekt met een half doorzichtig membraan, die op de verticale stam van een T-vorm is bevestigd. Bovendien bevat de verticale stam een zilveren ring die zich dicht bij de horizontale armen bevindt. De witte T-vorm heeft een lus aan één uiteinde van de verticale stam en twee horizontale armen aan het andere uiteinde. Aan de lus zijn blauwgekleurde draden bevestigd om het stelsel te verwijderen. De verticale stam van het IUS wordt in de inbrengbuis op de top van de inserter (het inbrenghulpstuk) geplaatst. De inserter bestaat uit een handgreep en een schuiver waarmee een markeringsring, een slot, een gebogen inbrengbuis en een plunjer geïntegreerd zijn. De verwijderingsdraden bevinden zich binnen in de inbrengbuis en handgreep.

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 uterus holte geplaatst en blijft gedurende maximaal 5 jaar werkzaam.

Inbrengen

Het wordt aanbevolen dat Kyleena uitsluitend wordt ingebracht door medisch 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 in de huidige cyclus van de vrouw 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 inbrengen 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 menstruatiecycclus, op voorwaarde dat de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande bevruchting kan uitsluiten. In dit geval is de onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet gegarandeerd. Om zwangerschap te voorkomen moet de patiënte daarom, gedurende de 7 dagen volgend op de insertie, een barrièremethode gebruiken of moet zij zich onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap.
Postpartum insertie	In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Kyleena): Postpartum-inserties moeten worden uitgesteld tot de baarmoeder volledig is geïnvolveerd, 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 menstruatiecycclus 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

Als het inbrengen moeilijk gaat en/of in geval van uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na het inbrengen, moet de mogelijkheid van een perforatie worden overwogen en dienen gepaste stappen te worden ondernomen, zoals lichamelijk en echografisch onderzoek.

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. Alleen lichamelijk onderzoek

Kyleena - SmPC

(inclusief het controleren van de draadjes) kan mogelijk niet toereikend zijn om een partiële perforatie uit te sluiten.

Kyleena is te onderscheiden van andere IUS'en door de combinatie van de zilveren ring die zichtbaar is op echografie en de blauwe kleur van de verwijderingsdraden. Het T-vormige frame van Kyleena bevat bariumsulfaat, waardoor het zichtbaar is bij röntgenonderzoek.

Verwijderen/vervangen

Kyleena wordt verwijderd door voorzichtig met een paktangetje aan de draden te trekken. Als de draden niet zichtbaar zijn, en uit echografisch onderzoek blijkt dat het systeem in de uterus holte aanwezig is, kan het met een smal paktangetje worden verwijderd. Hiervoor kan dilatatie van het cervixkanaal of een chirurgische ingreep nodig zijn. Na het verwijderen van Kyleena moet het spiraaltje gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd.

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, onder voorwaarde dat de vrouw regelmatig menstrueert. Als het systeem op een ander moment tijdens de cyclus wordt verwijderd of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft en de vrouw in de voorafgaande week geslachtsgemeenschap heeft gehad, bestaat er een kans dat zij zwanger wordt. Om te zorgen voor continue anticonceptie moet een alternatieve barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condoms) 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).

Ouderen

Kyleena is niet geïndiceerd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen.

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).

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 werkzaamheid bij adolescenten zie rubriek 5.1.

Wijze van toediening

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

Kyleena wordt geleverd in een steriele verpakking binnenin een geïntegreerde inserter die laden met één hand mogelijk maakt. 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 blisterverpakking na EXP.

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

In de verpakking van Kyleena wordt een herinneringskaart voor de patiënt meegeleverd. Vul deze herinneringskaart in en geef deze na de insertie mee aan de patiënt.

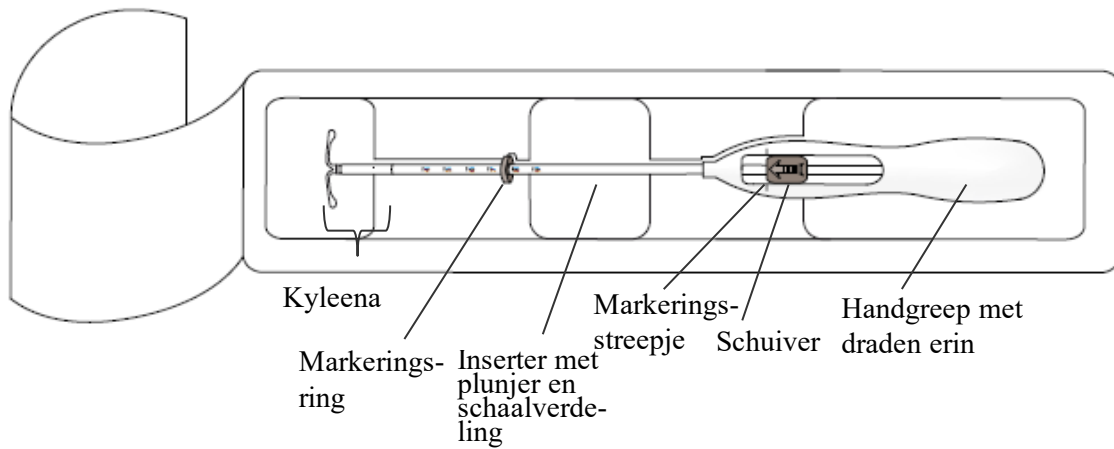
Vorbereiding voor de insertie

- Onderzoek de patiënt om contra-indicaties voor het inbrengen 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.
- Pak de voorlip van de cervix vast met een kogeltang of ander paktangetje om de uterus te stabiliseren. Als de uterus in retroversie ligt, kan het beter zijn om de achterlip vast te pakken. U kunt voorzichtig met het paktangetje iets trekken om het cervixkanaal te strekken. Het paktangetje moet op zijn plaats blijven, en gedurende de hele insertieprocedure moet u een voorzichtige trekkracht op de cervix blijven uitoefenen.
- Voer een uteriene sonde op door het cervixkanaal tot aan de fundus, om de diepte te meten, de richting van de baarmoederholte vast te stellen en om enig teken van intra-uteriene afwijkingen (bijv. septum, submuceuze myomen) of de aanwezigheid van een eerder ingebracht, niet verwijderd, intra-uterien anticonceptivum uit te sluiten. Als u problemen ervaart, kunt u dilatatatie van het kanaal overwegen. Als cervixdilatatatie vereist is, overweeg dan het gebruik van analgetica en/of een paracervicaal blok.

Insertie

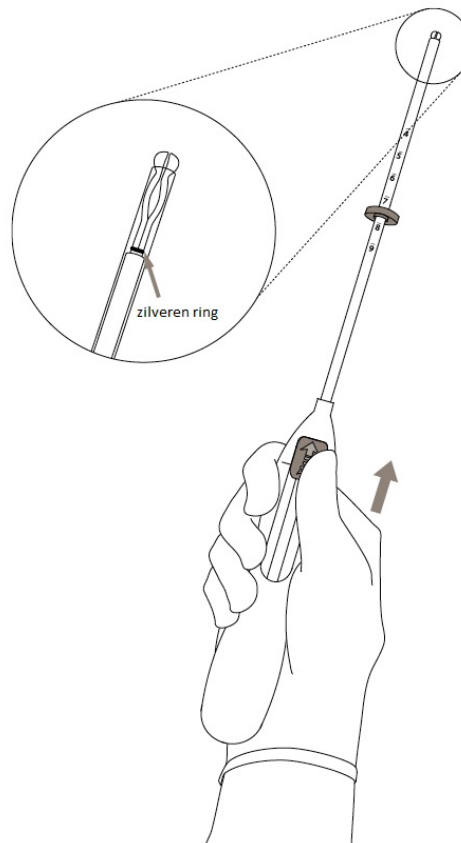
1. Open eerst de steriele verpakking volledig (afbeelding 1). Gebruik vervolgens aseptische techniek en steriele handschoenen.

Afbeelding 1



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

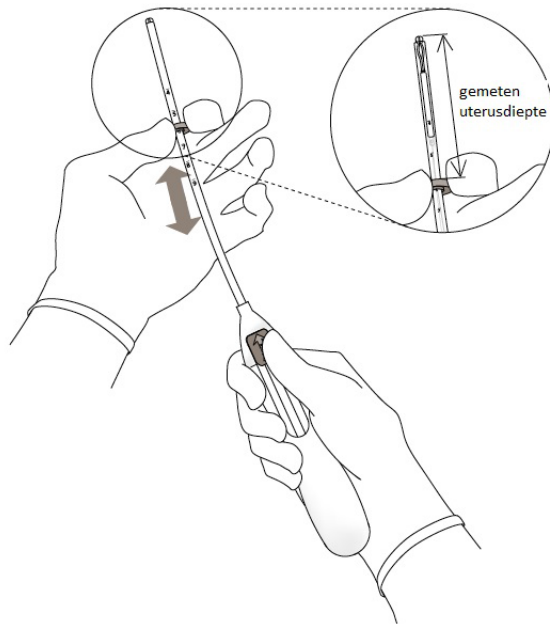
Afbeelding 2



BELANGRIJK! Trek de schuiver niet omlaag, omdat Kyleena daardoor voortijdig kan worden ontkoppeld. Wanneer Kyleena eenmaal is losgekoppeld, kan het systeem niet opnieuw worden geladen.

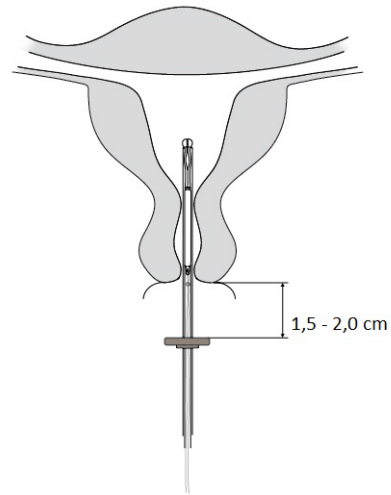
3. Terwijl u de schuiver in de voorste positie houdt, stelt u de **bovenste** rand van de markeringsring zo in, dat de ingestelde afstand overeenkomt met de bij het sonderen vastgestelde diepte van de uterus (afbeelding 3).

Afbeelding 3



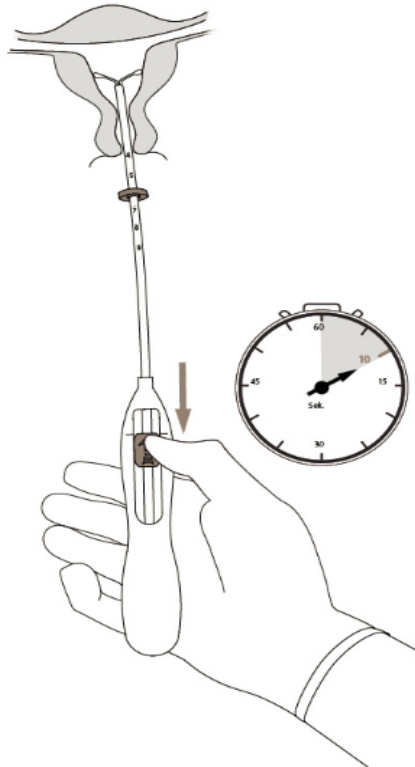
4. Terwijl u de schuiver in de voorste positie houdt, voert u de inserter door de cervix, totdat de markeringsring zich op ongeveer 1,5-2,0 cm van de baarmoederhals bevindt (afbeelding 4).

Afbeelding 4



BELANGRIJK! Forceer de inserter nooit. Dilateer, indien nodig, het cervixkanaal.

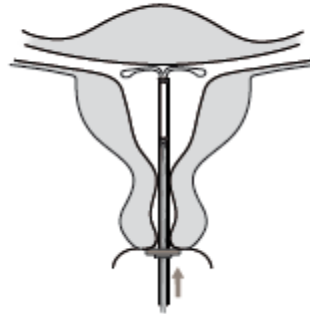
5. Terwijl u de inserter stilhoudt, **trekt u de schuiver terug tot het markeringsstreepje** zodat de horizontale armen van Kyleena zich kunnen ontvouwen (afbeelding 5). Wacht 5-10 seconden totdat de horizontale armen zich volledig hebben ontvouwen.



Afbeelding 5

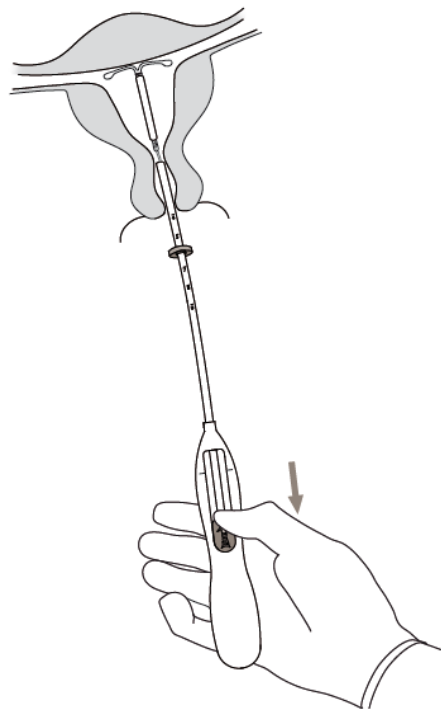
6. Voer de inserter voorzichtig op naar de fundus van de uterus **totdat de markeringsring de cervix raakt**. Kyleena is nu in de fundale positie (afbeelding 6).

Afbeelding 6



7. Terwijl u de inserter op zijn plaats houdt, ontkoppelt u Kyleena door **de schuiver helemaal omlaag te trekken** (afbeelding 7). Terwijl u de schuiver helemaal omlaag vasthoudt, verwijdert u de inserter voorzichtig door deze naar buiten te trekken. **Knip de draadjes af** zodat ongeveer 2-3 cm zichtbaar is buiten de portio.

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 niet goed in de uterusholte geplaatst is. Een verwijderd systeem mag niet opnieuw worden ingebracht.

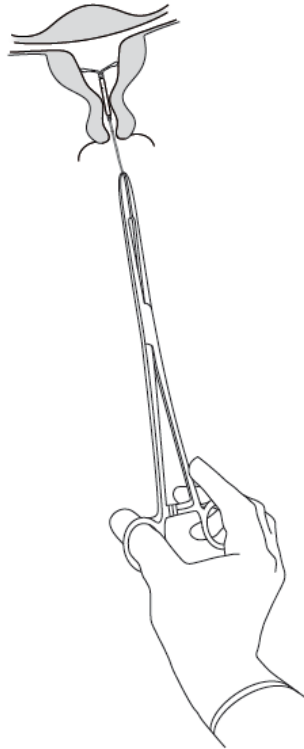
Verwijderen/vervangen

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

Kyleena wordt verwijderd door met een paktangetje 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 worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat het intact is.



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 infecties in het kleine bekken;
- Acute cervicitis of colpitis;
- Endometritis post partum of geïnfecteerde abortus gedurende de afgelopen drie maanden;
- Cervicale intra-epitheliale neoplasie, tot genezing;
- Maligniteit van uterus of cervix;
- Progestageengevoelige tumoren, bijv. borstkanker;
- Abnormaal uterien bloedverlies met onbekende oorzaak;
- Congenitale of verworven uterusanomalie, waaronder myomen die het inbrengen en /of vasthouden van het intra-uteriene systeem zouden belemmeren (d.w.z. als zij de baarmoederholte vervormen);
- Acute leveraandoeningen of levertumor;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

- migraine, focale migraine met asymmetrisch verlies van gezichtsvermogen of andere symptomen die wijzen op voorbijgaande 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 regime 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 een onderzoek van het kleine bekken en van de borsten. Er moet een cervicaal uitstrijkje worden gedaan wanneer de medisch zorgverlener dit nodig acht. Zwangerschap en seksueel overdraagbare aandoeningen 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 in fundo positioneren van Kyleena 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.

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 epileptische patiënten).

Een vrouw dient 4 tot 6 weken na het inbrengen opnieuw te worden onderzocht om de draadjes te controleren en er zeker van te zijn dat het systeem zich in de juiste positie bevindt. Daarna wordt eenmaal per jaar een follow-upbezoek aangeraden, of vaker indien dit klinisch geïndiceerd is.

Kyleena is niet bedoeld voor gebruik als postcoïtaal anticonceptivum.

Het gebruik van Kyleena voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies of bescherming tegen endometrium hyperplasie tijdens oestrogeen suppletie therapie is niet onderzocht. Het is daarom niet aanbevolen voor die indicaties.

Ectopische zwangerschap

In klinische onderzoeken was de totale incidentie van ectopische zwangerschap met Kyleena ongeveer 0,20 per 100 vrouwjaren. Ongeveer de helft van de zwangerschappen tijdens het gebruik van Kyleena zal waarschijnlijk ectopisch zijn.

Vrouwen die het gebruik van Kyleena overwegen, dienen te worden voorgelicht over de verschijnselen, 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 geëvalueerd.

Vrouwen met een ectopische zwangerschap, een operatie aan de eileiders of een infectie van het kleine bekken in de voorgeschiedenis 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 menstruatie, of als een amenorroïsche vrouw bloedverlies heeft.

Omdat een ectopische zwangerschap de toekomstige vruchtbaarheid kan beïnvloeden, moeten de voordelen en de risico's van het gebruik van Kyleena bij elke individuele vrouw nauwkeurig worden afgewogen.

Effecten op het menstrueel bloedingspatroon

Effecten op het menstrueel bloedingspatroon 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.

Onregelmatig bloedverlies en spotting komen vaak voor in de eerste maanden van het gebruik. Daarna leidt de sterke suppressie van het endometrium tot een kortere duur en een vermindering van de hoeveelheid bloedverlies. Lichte menstruatie ontwikkelt zich vaak tot oligomenorroe of amenorroe.

In klinische onderzoeken kwam soms optredend bloedverlies en/of amenorroe geleidelijk tot ontwikkeling. Aan het einde van het vijfde jaar trad respectievelijk bij ongeveer 26,4% en 22,6% van de gebruiksters soms optredend bloedverlies en/of amenorroe op. 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 het bloedverlies in de loop van de tijd heviger en/of onregelmatiger wordt, dienen passende diagnostische maatregelen te worden genomen, aangezien onregelmatig bloedverlies een symptoom kan zijn van endometriumpoliepen, hyperplasie of kanker, en versterkt bloedverlies kan een teken zijn van een onopgemerkte expulsie van het IUS.

Infectie in het kleine bekken

Infectie in het kleine bekken is gemeld tijdens gebruik van alle typen IUS of IUD. Terwijl Kyleena en de inserter steriel zijn, kunnen zij, als gevolg van bacteriële contaminatie die tijdens het inbrengen kan plaatsvinden, een vehikel worden voor microbiëel transport in het bovenste genitale tractus. In klinische onderzoeken is PID (*pelvic inflammatory disease*) 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.

Voordat 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 de voorgeschiedenis). Infecties in het kleine bekken, 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 na insertie van een IUD een ernstige infectie of sepsis (inclusief groep-A streptokokkensepsis) optreden, hoewel dit zeer zeldzaam is.

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

Bacteriologische onderzoeken zijn geïndiceerd en monitoring wordt aangeraden, zelfs bij op zichzelf staande symptomen die duiden op infecties.

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 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.

Perforatie

Perforatie of penetratie van het corpus uteri of de cervix door een intra-uterien anticonceptivum kan voorkomen, meestal tijdens het inbrengen, hoewel het mogelijk is dat dit pas enige tijd later wordt opgemerkt, en kan de effectiviteit van Kyleena verlagen. Wanneer het inbrengen moeilijk gaat en/of in geval van uitzonderlijke pijn of bloedverlies 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. Een dergelijk systeem moet worden verwijderd; operatief ingrijpen kan noodzakelijk zijn.

In een grote, prospectieve, vergelijkende non-interventionele cohortstudie in gebruiksters van andere IUD's (N = 61.448 vrouwen) met een observatieperiode van 1 jaar, was de incidentie van perforatie 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 inserties in het gehele studiecohort; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 inserties in cohort van een ander levonorgestrel-IUS en 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 inserties in het koper-IUD-cohort.

De studie liet zien dat zowel het geven van borstvoeding ten tijde van de insertie als insertie tot 36 weken post partum geassocieerd werden met een verhoogd risico op perforatie (zie tabel 2). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat ingebracht werd.

Tabel 2: Incidentie van perforatie per 1000 inserties voor het gehele studiecohort geobserveerd gedurende 1 jaar, ingedeeld naar borstvoeding en tijd sinds bevalling (vrouwen die gebaard hebben) ten tijde van insertie.

	Borstvoeding ten tijde van insertie	Geen borstvoeding ten tijde van insertie
Insertie ≤ 36 weken na de bevalling	5,6 (95% BI 3,9-7,9; n=6.047 inserties)	1,7 (95% BI 0,8-3,1; n=5.927 inserties)
Insertie > 36 weken na de bevalling	1,6 (95% BI 0,0-9,1; n=608 inserties)	0,7 (95% BI 0,5-1,1; n=41.910 inserties)

Bij verlenging van de observatieperiode tot 5 jaar in een subgroep van deze studie (N = 39.009 gebruiksters van een ander levonorgestrel-IUS of een koperspiraaltje. Van 73% van deze vrouwen was informatie beschikbaar over de volledige 5 jaar follow-up), was de incidentie van perforatie gedetecteerd op elk willekeurig moment gedurende de gehele periode van 5 jaar 2,0 (95% BI: 1,6 - 2,5) per 1000 inserties. Borstvoeding ten tijde van de insertie evenals insertie tot 36 weken na de bevalling werden bevestigd als risicofactoren in de subgroep die gedurende 5 jaar werd opgevolgd.

Het risico op perforaties kan verhoogd zijn bij vrouwen met een uterus in vaste retroversie-flexie.

Herbeoordeling na insertie moet de leidraad volgen zoals hierboven gegeven onder de sectie “Medisch onderzoek/consultatie”, met mogelijkheid tot aanpassing indien klinisch geïndiceerd bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

Draadjes niet zichtbaar

Als de draadjes 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 menstruatie 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 in overweging worden genomen. De positie van het systeem kan met een echoscopisch onderzoek worden vastgesteld. Als echoscopie niet beschikbaar of niet succesvol is, kan Kyleena worden gelokaliseerd met behulp van röntgenonderzoek.

Ovariumcysten /vergrote ovariumfollikels

Omdat het anticonceptieve effect van Kyleena voornamelijk wordt bewerkstelligd door de lokale effecten er van in de uterus, is er over het algemeen geen verandering in de ovulatiefunctie, met inbegrip van ontwikkeling van follikels, vrijkomen van oöcyten en follikelatresie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Soms is atresie van de follikel vertraagd en kan de folliculogenese door blijven gaan. Deze vergrote follikels kunnen klinisch niet worden onderscheiden van ovariumcysten. Ovariumcysten (inclusief hemorrhagische ovariumcysten en geruptureerde ovariumcysten) zijn in de loop van de klinisch onderzoeken ten minste eenmaal gerapporteerd 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 pijn in het kleine bekken of dyspareunie.

In de meeste gevallen verdwijnen de vergrote follikels vanzelf in de loop van een observatieperiode van twee tot drie maanden. Mocht een vergrote follikel niet vanzelf verdwijnen, dan kunnen voortgezette monitoring met echoscopie en andere diagnostische/therapeutische maatregelen nodig 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

N.B. De productinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om potentiële interacties te onderkennen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Kyleena

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen 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 anticonceptieve werkzaamheid van Kyleena is niet bekend, maar vanwege het lokale werkingsmechanisme wordt aangenomen dat deze invloed niet erg groot is.

Stoffen met een variabel effect op de klaring van levonorgestrel, bijv.:

Veel HIV/HCV-proteaseremmers en non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentratie van het progestageen verhogen of verlagen.

Stoffen die de klaring van levonorgestrel verlagen (enzymremmers):

Sterke en matige remmers van CYP3A4 zoals azool-fungiciden (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. clarithromycine, erythromycine), diltiazem en grapefuitsap kunnen de plasconcentraties van het progestageen verhogen.

MRI (Magnetic Resonance Imaging)

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

- Statisch magnetisch veld van 3 Tesla of lager,
- Spatiaal veld van 36.000 gauss/cm (360 T/m) of lager
- Maximale gemiddelde specifieke absorptiesnelheid (*specific absorption rate*, SAR) voor het gehele lichaam van 4W/kg in de eerste niveau-gecontroleerde modus gedurende 15 minuten continu scannen.

In non-klinische testen leverde de hierboven genoemde levonorgestrel-IUS een temperatuurstijging van 1,8 °C of minder bij een maximale gemiddelde specifieke absorptiesnelheid voor het gehele lichaam van 2,9 W/kg bij 15 minuten MR scannen met 3T met een zend/ontvang lichaamsspoel. Er kan een klein aantal beeldvormingsartefacten ontstaan als het voor het onderzoek relevante 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 bestaande of vermoede 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 na 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 levonorgestrelafgevend 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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste vrouwen ervaren veranderingen in het menstruele bloedingspatroon na het inbrengen van Kyleena. In de loop van de tijd wordt de frequentie van amenorroe en soms optredend bloedverlies hoger en de frequentie van verlengd, onregelmatig en vaak optredend bloedverlies 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	Na 1 jaar	Na 3 jaar	Na 5 jaar
Amenorroe	< 1%	5%	12%	20%	23%
Soms optredend bloedverlies	10%	20%	26%	26%	26%
Vaak optredend bloedverlies	25%	10%	4%	2%	2%
Verlengd bloedverlies*	57%	14%	6%	2%	1%
Onregelmatig bloedverlies*	43%	25%	17%	10%	9%

*Proefpersonen met verlengd bloedverlies kunnen ook in één van de andere categorieën zijn geïnccludeerd (behalve amenorroe)

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

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

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

Systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Psychische stoornissen		Depressieve stemming/ depressie, Verminderd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine	
Bloedvataandoeningen		Duizeligheid	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn/pijn in het kleine bekken	Misselijkheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne/seborroe	Alopecia	Hirsutisme
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderingen in het bloedingspatroon, waaronder meer of minder menstruatiebloedingen, spotting, soms optredend bloedverlies en amenorroe Ovariumcyste* Vulvovaginitis	Infectie van het bovenste deel van het tractus genitalis, Dysmenorroe, Pijnlijke of gevoelige borsten, Expulsie van het systeem (volledig en partieel), Afscheiding uit de geslachtsorganen	Uteriene perforatie**
Onderzoeken	Gewichtstoename		

* In klinische onderzoeken 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 echografisch onderzoek.

** Deze frequentie is gebaseerd op een grote prospectieve vergelijkende non-interventionele cohortstudie met gebruiksters van een ander levonorgestrel-IUS en koperen IUD's, waaruit bleek dat borstvoeding op het moment van insertie evenals insertie tot 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren zijn voor perforatie (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken met Kyleena waarbij vrouwen die borstvoeding gaven werden uitgesloten, was de frequentie van perforatie "zelden".

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij gebruik van een levonorgestrel-IUS 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 verwijderingsdraadjes 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 (inclusief groep-A streptokokkensepsis) na IUD-insertie zijn gemeld (zie rubriek 4.4 onder *Infectie in het kleine bekken*).

Pediatrische patiënten

De verwachting is dat het veiligheidsprofiel van Kyleena voor adolescenten onder de 18 jaar consistent is met dat voor gebruikers van 18 jaar en ouder. Voor gegevens 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Niet relevant.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Kunststof IUS 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 klinische onderzoeken met Kyleena werd bij de meeste vrouwen in de onderzochte subgroep 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 werd bewijs van ovulatie gezien in de enige vrouw die in de subgroep overbleef; in het vijfde jaar waren er geen vrouwen in deze subgroep over.

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% betrouwbaarheidsinterval 0,02-0,58) en de 5-jaars Pearl-index was 0,29 (95% betrouwbaarheidsinterval 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 levonorgestrelafgevend intra-uterien systeem heeft geen invloed op het toekomstige verloop van de vruchtbaarheid. In een 5 jaar durende studie met Kyleena werden 116 van de 163 (71,2%) vrouwen die stopten in verband met een zwangerschapswens, zwanger gedurende de 12 maanden follow-up.

Het veiligheidsprofiel van een ander laaggedoseerd levonorgestrel IUS zoals geobserveerd in een studie met 304 adolescenten was consistent met dat in de volwassen populatie. Naar verwachting is de werkzaamheid bij adolescenten jonger dan 18 jaar gelijk aan die bij gebruiksters 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. Lichte menstruatie ontwikkelt zich vaak tot oligomenorroe of amenorroe. De ovariumfunctie blijft normaal en de estradiolgehalten 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-jarige 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 <i>in vivo</i> 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 1^e jaar	12,6
Gemiddelde over 5 jaar	9,0

Absorptie

Na het inbrengen, wordt levonorgestrel zonder vertraging afgegeven uit het IUS in de uterus holte. Meer dan 90% van het afgegeven levonorgestrel is systemisch beschikbaar. De maximale serumconcentraties van 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 (5^e percentiel: 81 pg/ml – 95^e 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 (5^e percentiel: 47 pg/ml – 95^e percentiel: 170 pg/ml) bereiken en na 5 jaar 83 pg/ml (5^e percentiel: 45 pg/ml – 95^e percentiel: 153 pg/ml). Met het gebruik van een levonorgestrelafgevend intra-uteriensysteem leidt de hoge lokale blootstelling aan het geneesmiddel in de uterus holte 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 > 1.000-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 van SHBG tot een stijging (bij hogere concentraties SHBG) of een daling (bij lagere concentraties SHBG) van de totale concentratie levonorgestrel in serum. De concentratie SHBG nam gemiddeld met ongeveer 30% af gedurende de eerste 3 maanden na inbrengen van Kyleena en bleef relatief stabiel over de 5-jarige gebruiksperiode. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 liter.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes zijn de reductie van de $\Delta 4$ -3-oxo groep en hydroxylering op de posities 2α , 1β en 16β , gevolgd door conjugatie. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de oxidatieve metabolisatie van levonorgestrel. De beschikbare *in vitro* data wijzen erop dat biotransformatiereacties onder invloed van CYP minder relevant zijn voor levonorgestrel in vergelijking met reductie en conjugatie.

Eliminatie

De totale klaring van levonorgestrel uit plasma bedraagt ongeveer 1,0 ml/min/kg. Alleen sporehoeveelheden 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 oestrogenen en androgenen. Een daling van de SHBG-concentratie leidt tot een afname van de totale levonorgestrelconcentratie in serum, wat wijst op een niet-lineaire farmacokinetiek van levonorgestrel in relatie tot de 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 durende fase-III-studie bij post-menarcheale vrouwelijke adolescenten (gemiddelde leeftijd 16,2, bereik 12 tot 18 jaar) die een ander laaggedoseerd levonorgestrel-IUS gebruikten, liet de

farmacokinetische analyse van 283 adolescenten iets hogere (ongeveer 10%) geschatte levonorgestrel serumconcentraties zien bij adolescenten in vergelijking met volwassenen. Dit correleert met het over het algemeen lagere lichaamsgewicht bij adolescenten. Het bereik van de geschatte waarden voor adolescenten ligt echter binnen het bereik geschat voor volwassenen, en laat grote overeenkomsten zien. Er worden geen verschillen in de farmacokinetiek van adolescenten en volwassenen verwacht bij Kyleena.

Etnische verschillen

Er is een 3-jarige fase III-studie uitgevoerd in de regio Azië-Pacific (93% Aziatische vrouwen, 7% andere etniciteiten) met gebruik van een ander laaggedoseerd levonorgestrel-IUS. Een vergelijking van de farmacokinetische eigenschappen van levonorgestrel bij de Aziatische populatie in deze studie met de blanke populatie van een andere fase III-studie toonde geen klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling en andere farmacokinetische parameters. Daarnaast was de dagelijkse afgiftesnelheid van het levonorgestrelbevattende IUS gelijk in beide populaties. Er worden bij Kyleena geen farmacokinetische verschillen verwacht bij vrouwen van verschillende etnische groepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, farmacokinetiek en toxiciteit, inclusief genotoxiciteit en carcinogeen potentieel van levonorgestrel. Onderzoeken bij apen met intra-uteriene afgifte van levonorgestrel gedurende 9 tot 12 maanden bevestigde de lokale farmacologische activiteit 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 alsook van de zilveren ring van het product, en combinatie van elastomeer en levonorgestrel hebben, op basis van de beoordeling van genetische toxicologie in standaard *in vitro* en *in vivo* testsystemen én van biocompatibiliteitstests in muizen, ratten, cavia's, konijnen en *in vitro* testsystemen, geen bio-incompatibiliteit aan het licht gebracht.

Environmental risk assessment (ERA)

Environmental risk assessment-onderzoeken hebben aangetoond dat levonorgestrel een risico kan vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polydimethylsiloxaan elastomeer
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
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 afneembaar 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 de inserter op deze manier te worden afgevoerd.

Moet door medisch personeel worden ingebracht, met gebruik van aseptische techniek (zie rubriek 4.2).

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

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

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

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

RVG 118462

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2016

Datum van laatste verlenging: 3 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 20 maart 2023.