

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyleena 19,5 mg depotlääkevalmiste, kohtuun

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotlääkevalmiste sisältää 19,5 mg levonorgestreelia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Lisätietoja vapautumisnopeudesta, ks. kohta 5.2.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, kohtuun

Tuote koostuu valkoisesta tai vaalean keltaisesta läpikuultavan kalvon peittämästä lääkeytimestä, joka on kiinnitetty T-rungon pystysakaraan. Pystysakara sisältää lisäksi hopealenkin, joka sijaitsee lähellä vaakasakaroita. Valkoisen T-rungon toisessa päässä on lenkki ja toisessa päässä kaksi vaakasakaraa. Lenkkiin on kiinnitetty kaksi sinistä poistolankaa. Depotlääkevalmisteen pystysakara on asetusputken sisällä asettimen kärjessä. Asetin koostuu kahvasta ja luistista, joihin on yhdistetty rajoitin, lukko, esitaivutettu asetinputki sekä mäntä. Poistolangat sijaitsevat asetinputken ja kahvan sisällä.

Kyleena-hormonikierukan mitat: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy 5 vuoden ajan

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kyleena asetetaan kohtuonteloon ja sen teho säilyy enintään viisi vuotta.

Asetus ja poisto/vaihto

On suositeltavaa, että Kyleena-valmisteen asettaa aina lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta hormonikierukan asetuksista ja/tai joka on saanut koulutuksen Kyleena-valmisteen asettamiseen.

Kyleena asetetaan kohtuonteloon seitsemän päivän kuluessa kuukautisten alkamisesta. Kun poistetun hormonikierukan tilalle asetetaan uusi hormonikierukka, kierron vaiheella ei ole väliä. Kyleena voidaan asettaa myös välittömästi ensimmäisellä raskauskolmanneksella tehdyn abortin jälkeen.

Synnytyksen jälkeistä asetusta tulisi siirtää, kunnes kohtu on täysin supistunut. Asetusta ei tule tehdä ennen kuin synnytyksestä on kulunut vähintään kuusi viikkoa. Jos kohdun supistuminen viivästyy merkittävästi, voi olla hyvä odottaa, kunnes synnytyksestä on kulunut 12 viikkoa.

Jos asetus on vaikea ja/tai asetuksen aikana tai sen jälkeen ilmenee epätavallisen paljon kipua tai vuotoa, kohdun seinämän puhkeamisen mahdollisuus on otettava huomioon ja suoritettava asianmukaiset toimenpiteet, kuten esimerkiksi gynekologinen tutkimus ja ultraäänitutkimus. Gynekologisella tutkimuksella ei välttämättä pystytä sulkemaan pois osittaista puhkeamista riittävän hyvin.

Kyleena-valmisteen erottaa muista hormonikierukoista sekä ultraäänitutkimuksessa näkyvä hopearengas että valmisteen siniset poistolangat. Kyleena-valmisteen T-runko sisältää bariumsulfaattia, jonka ansiosta Kyleena näkyy röntgentutkimuksissa.

Kyleena poistetaan vetämällä pihdeillä kevyesti langoista. Jos langat eivät ole näkyvissä ja hormonikierukka on ultraäänitutkimuksen perusteella kohtuontelossa, se voidaan poistaa kapeilla pihdeillä. Tämä saattaa vaatia kohdunkaulan kanavan laajentamista tai kirurgista toimenpidettä.

Hormonikierukka on poistettava viimeistään viiden vuoden kuluttua sen asetuksesta. Jos nainen haluaa jatkaa saman menetelmän käyttöä, uusi hormonikierukka voidaan asettaa välittömästi poistetun hormonikierukan tilalle.

Jos raskautta ei toivota, hormonikierukka tulee poistaa viimeistään seitsemäntenä päivänä vuodon alkamisesta edellyttäen, että naisella on säännöllinen kuukautiskierto. Jos hormonikierukka poistetaan kierron muussa vaiheessa tai naisella ei ole säännöllisiä kuukautisia ja nainen on ollut sukupuoliyhteydessä poistoa edeltävän viikon aikana, on raskauden riski olemassa. Jatkuvan ehkäisyn varmistamiseksi on uusi hormonikierukka asetettava välittömästi poistetun tilalle tai aloitettava vaihtoehdoisen ehkäisymenetelmän käyttö.

Poiston jälkeen tulee tarkistaa, että Kyleena-valmiste on ehjä.

Iäkkäät potilaat

Kyleena-valmiste ei ole tarkoitettu postmenopausaalisille naisille.

Heikentynyt maksan toiminta

Kyleena-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Kyleena on vasta-aiheinen naisilla, joilla on akuutti maksasairaus tai maksakasvain (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kyleena-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Pediatriset potilaat

Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi ennen kuukautisten alkamista. Tiedot valmisteen turvallisuudesta ja tehosta nuorilla, katso kohta 5.1.

Antotapa

Hormonikierukan asettaa terveydenhuollon ammattilainen aseptisia työtapoja noudattaen.

Kyleena toimitetaan steriilissä pakkauksessa. Valmisteeseen on yhdistetty asetini, joka mahdollistaa asetuksen yhdellä kädellä. Pakkaus tulee avata vasta juuri ennen sen asettamista. Ei saa steriloida uudelleen. Kyleena on kertakäyttöinen. Älä käytä valmistetta, jos sisäpakkaus on vahingoittunut tai auennut. Älä aseta hormonikierukkaa viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen, joka lukee ulkopakkauksessa ja sisäpakkauksessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

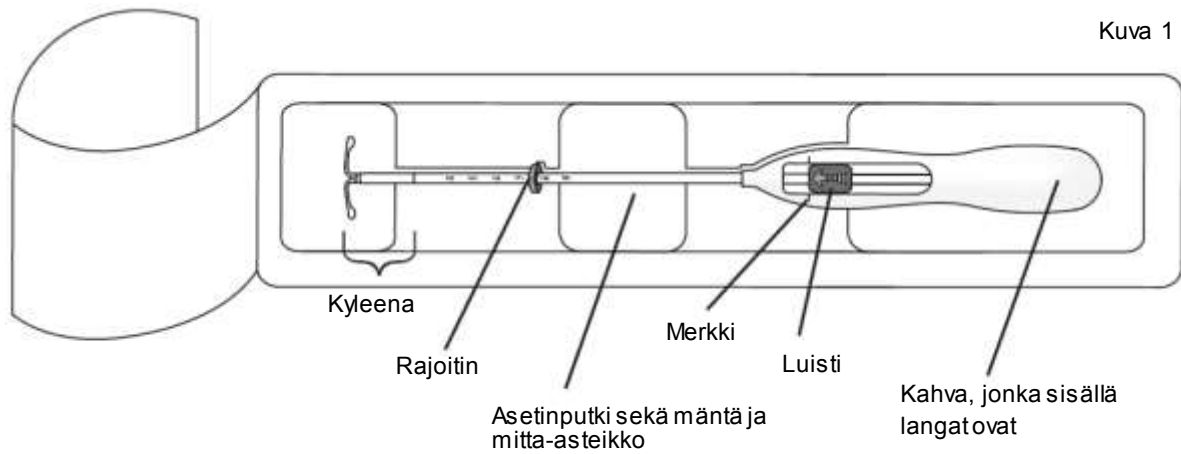
Kyleena-valmisteen ulkopakkauksessa on muistutuskortti potilaalle. Täytä potilaan muistutuskortti ja anna se asetuksen jälkeen potilaalle.

Asetuksen valmistelu

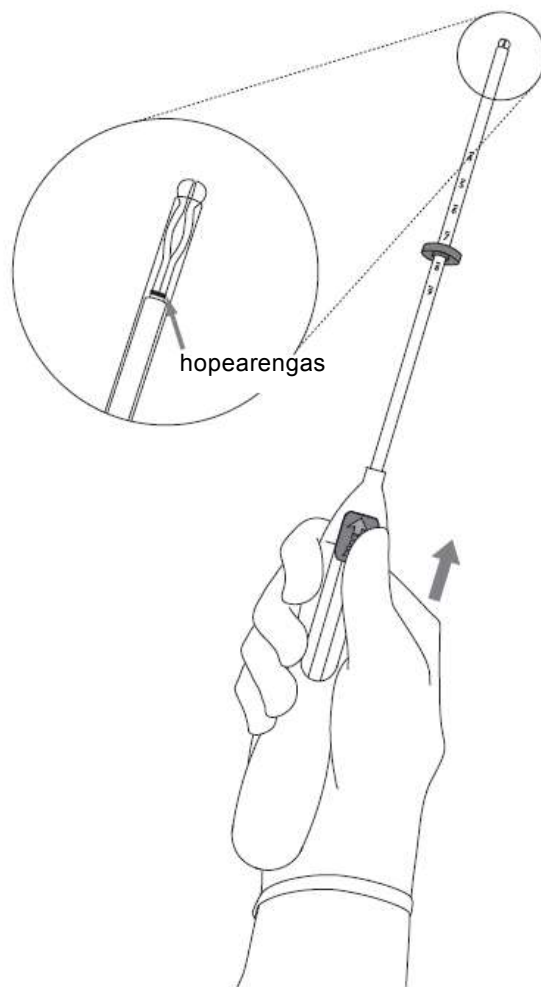
- Tee gynekologinen tutkimus kohdun koon ja asennon selvittämiseksi, mahdollisten akuuttien genitaali-infektioiden ja muiden Kyleena-valmisteen vasta-aiheiden havaitsemiseksi; mikäli raskautta epäillään, tulee tehdä raskaustesti.
- Vie tähyistin emättimeen niin, että kohdunkaula tulee näkyviin ja puhdista kohdunnapukka sekä emätin huolellisesti sopivalla antiseptisellä liuksella.
- Käytä tarvittaessa avustajaa.
- Tartu kohtupihdeillä tai muilla pihdeillä kohdunnapukan etureunaan kohdun suoristamiseksi. Jos kohtu on kallistunut taaksepäin, voi olla parempi ottaa kiinni kohdunkaulan takareunasta. Tarvittaessa oikaise kohdunkaulan kanava vetämällä kevyesti pihdeistä. Jätä pihdit paikoilleen ja vedä niistä kevyesti koko asetustoimenpiteen ajan.
- Työnnä sondi kohdunkaulan kanavan läpi kohdunpohjaan asti sen syvyyden mittaamiseksi ja kohtuontelon suunnan määrittämiseksi ja sulkeaksesi pois sekä kohdun poikkeavuudet (esim. väliseinä, limakalvonala iset myoomat) että aiemmin asetetun kohdunsisäisen ehkäisimen, jota ei ole poistettu. Jos asetuksen aikana ilmenee ongelmia, kohdunkaulakanavan laajentaminen voi olla tarpeen. Jos kohdunkaulan kanavaa on laajennettava, harkitse kipua lieventävän lääkkeen tai paraservikaalipuudutuksen käyttöä.

Asetus

1. Avaa ensin steriili pakkaus kokonaan (kuva 1). Käytä sen jälkeen aseptista tekniikkaa ja steriilejä käsiä.



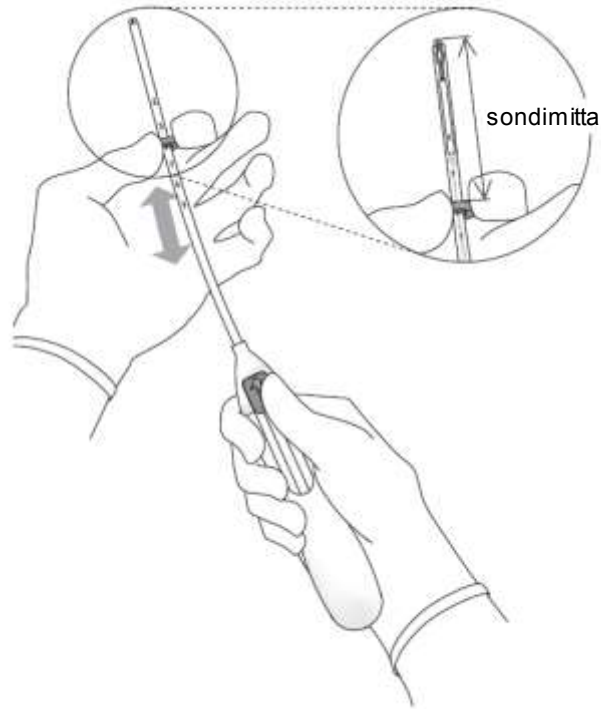
2. Työnnä luistia **eteenpäin** nuolen suuntaan ääriasentoon, jolloin Kyleena latautuu asetinputkeen (kuva 2).



TÄRKEÄÄ! Älä vedä luistia alaspäin, koska silloin voit vahingossa vapauttaa Kyleena-valmisteeseen liian aikaisin. Kun Kyleena vapautuu asetinputkesta, sitä ei voi ladata uudelleen.

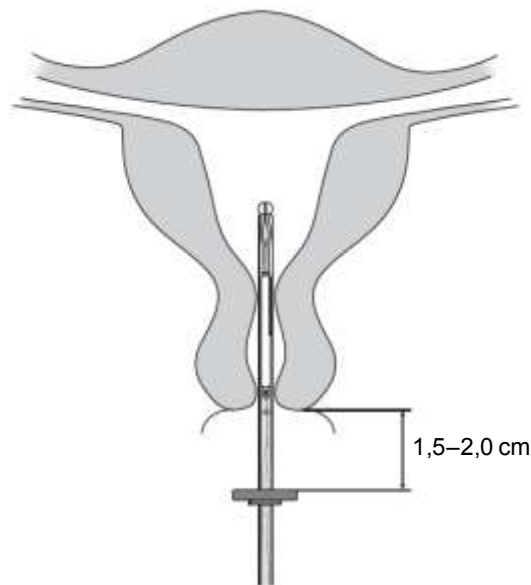
3. Pidä luistia ääriasennossa ja aseta rajoittimen **yläreuna** vastaamaan kohtuontelon sondimittaa (kuva 3).

Kuva 3



4. Pidä luistia **ääriasennossa** ja vie asetin samalla kohdunkaulan läpi, kunnes rajoitin on noin 1,5–2,0 cm:n päässä kohdunnapukasta (kuva 4).

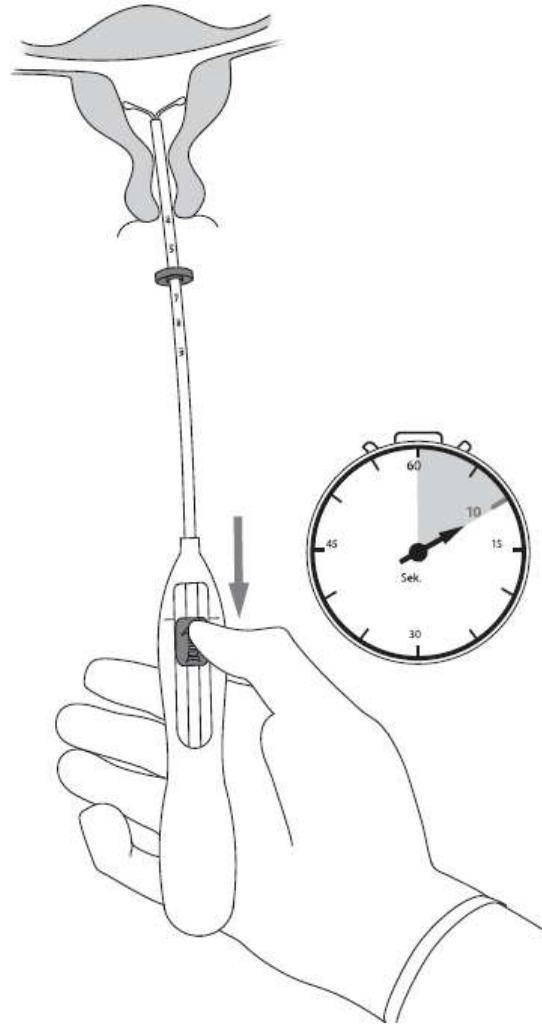
Kuva 4



TÄRKEÄÄ! Älä käytä liikaa voimaa työntäessäsi asetinta. Laajenna kohdunkaulan kanavaa tarvittaessa.

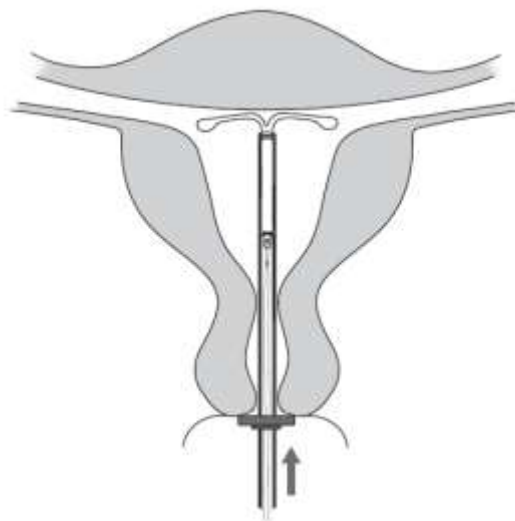
5. Pidä asetinta hyvin paikallaan ja avaa Kyleena-valmisteen vaakasakarot **vetämällä luistia merkkiin saakka** (kuva 5). Odota 5-10 sekuntia, jotta vaakasakarot aukeavat täysin.

Kuva 5



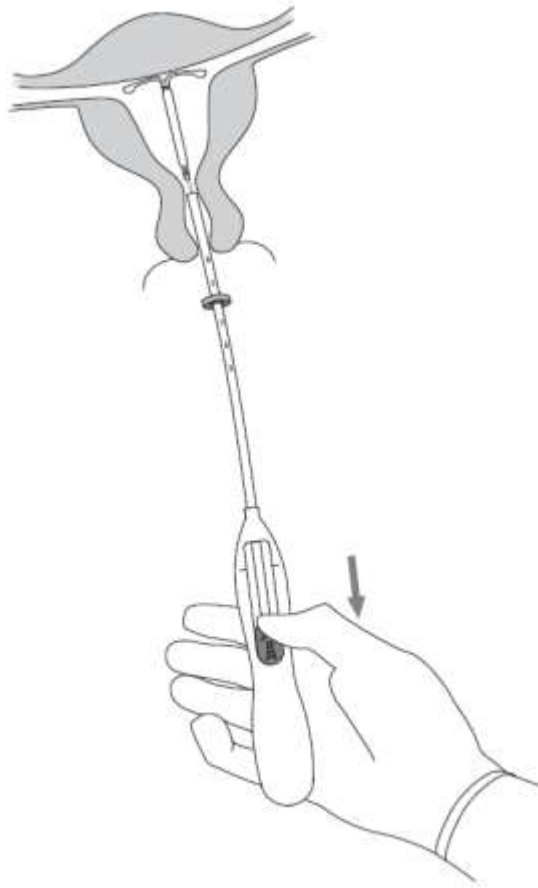
6. Työnnä asetinta kevyesti kohti kohdun pohjaa, **kunnes rajoitin koskettaa kohdunnapukkaa**. Kyleena on nyt kohdun pohjassa (kuva 6).

Kuva 6



7. Pidä asetin paikallaan ja vapauta Kyleena vetämällä **luisti uloimpaan asentoonsa** (kuva 7). Pidä luistia aivan alas saakka vedettynä ja poista asetin vetämällä se ulos. **Leikkaa langat** niin, että niistä jää noin 2-3 cm näkyviin kohdunkaulan ulkopuolelle.

Kuva 7



TÄRKEÄÄ! Jos epäilet, että Kyleena ei ole oikein paikoillaan, tarkista sen sijainti (esim. ultraäänitutkimuksella). Poista hormonikierukka, jos se ei ole täysin paikoillaan kohtuontelossa. Poistettua kierukkaa ei saa asettaa uudelleen.

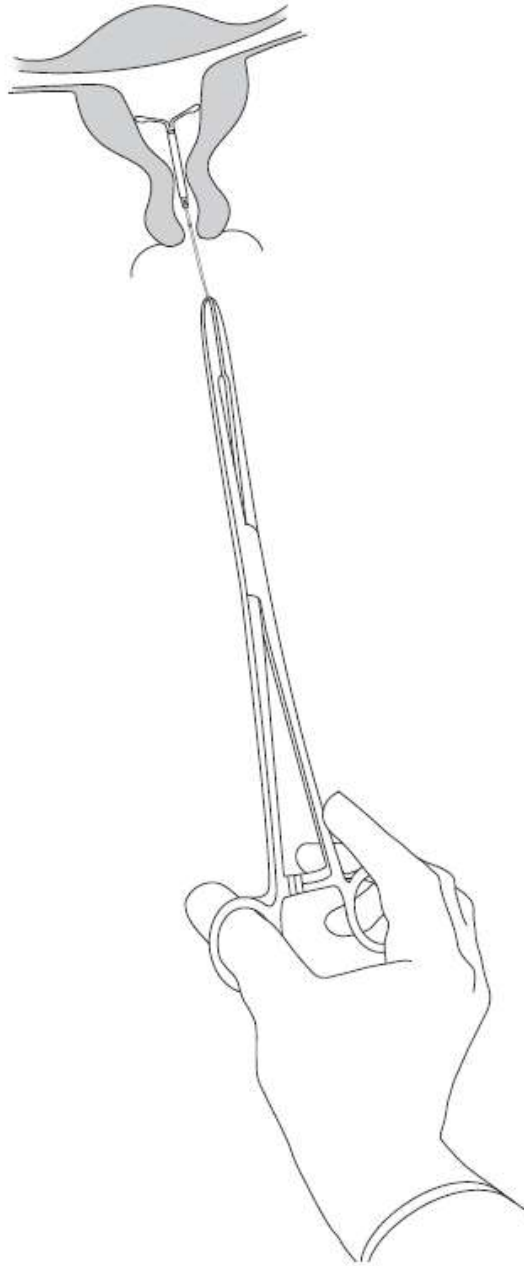
Poisto/vaihto

Katso lisätietoja valmisteen poistosta/vaihdosta uuteen kohdasta 4.2 Asetus ja poisto/vaihto.

Kyleena poistetaan vetämällä pihdeillä langoista (kuva 8).

Uusi Kyleena voidaan asettaa välittömästi poiston jälkeen.

Poiston jälkeen tulee tarkistaa, että poistettu Kyleena on ehjä.



Kuva 8

4.3 Vasta-aiheet

- raskaus (ks. kohta 4.6)
- akuutti tai toistuva sisäsynnytintulehdus tai tila, joka lisää sisäsynnytintulehdusten riskiä
- akuutti kohdunkaulan tulehdus tai emätintulehdus
- synnytyksen jälkeinen kohtutulehdus tai tulehduksellinen keskenmeno viimeisen kolmen kuukauden kuluessa
- hoitamaton kohdunkaulan epiteelisoluatypia
- pahanlaatuinen kohdun tai kohdunkaulan kasvain
- progestiiniin riippuvat kasvaimet, kuten rintasyöpä
- epänormaali kohtuverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty
- synnyttäminen tai hankittu kohdun anomalia, mukaan lukien myoomat, jotka voivat haitata hormonikierukan asetusta ja/tai paikallaan pysymistä (muuttamalla kohtuontelon muotoa)
- akuutti maksasairaus tai maksakasvain
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kyleena-valmisteen käyttöä voidaan jatkaa varovaisuutta noudattaen erikoislääkärikonsultaation perusteella, tai sen poistoa on harkittava, jos potilaalla ilmenee ensimmäistä kertaa jokin seuraavista tiloista:

- migreeni, aurallinen migreeni, johon liittyy epäsymmetristä näön menetystä, tai muita ohimenevään aivoverenkiertohäiriöön viittaavia oireita
- poikkeuksellisen voimakas päänsärky
- keltaisuus
- voimakas verenpaineen nousu
- vakava valtimoperäinen sairaus, kuten aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Matala-annoksinen levonorgestreeli saattaa muuttaa glukoositoleranssia, joten diabeetikoiden sokeritasapainoa tulee seurata Kyleena-valmisteen käytön aikana. Yleensä ei kuitenkaan ole tarvetta muuttaa hormonikierukkaa käyttävien diabeetikkojen hoitoa.

Lääketieteellinen tutkimus/konsultaatio

Ennen hormonikierukan asetusta potilaalle tulee kertoa Kyleena-valmisteen eduista sekä riskeistä, mukaan lukien kohdun seinämän puhkeamisen merkit ja oireet sekä kohdunulkaisen raskauden riskistä. Ennen asetusta tulee tehdä gynekologinen tutkimus ja tutkia rinnat. Kohdunkaulan irtosolunäyte tulee ottaa tarvittaessa terveydenhuollon ammattilaisen arvioon perustuen. Raskauden ja sukupuolitautilien mahdollisuus tulee sulkea pois. Genitaali-infektiot tulee hoitaa ennen asetusta. Kohdun asento ja kohtuontelon koko tulee selvittää. Kyleena-valmisteen tehon varmistamiseksi ja sen poistumisen riskin pienentämiseksi on tärkeää, että se asetetaan kohdun pohjukkaan. Asetusohjeiden huolellinen noudattaminen on tärkeää.

Asetustekniikan harjoitteluun on kiinnitettävä huomiota.

Asetukseen ja poistoon voi liittyä hieman kipua ja vuotoa. Toimenpide saattaa laukaista vasovagaalisen reaktion (esim. pyörtymisen tai kohtauksen epilepsiapotilaalle).

Poistolangat sekä hormonikierukan oikea asento tulisi tarkastaa 4-6 viikon kuluttua asetuksesta. Tämän jälkeen on suositeltavaa, että potilas käy kontrollikäynnillä kerran vuodessa tai useammin, mikäli siihen on kliininen syy.

Kyleena ei sovi käytettäväksi jälkiehkäisyyn.

Kyleena-valmisteen käyttöä runsaiden kuukautisten hoitoon tai estrogeenikorvaushoidon aikaiseen paikalliseen progestiinihoitoon ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi näiden hoitoon.

Kohdunulkoinen raskaus

Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisten raskauksien määrä Kyleena-valmisteen käyttäjillä oli noin 0,20 sataa naisvuotta kohti. Noin puolet Kyleena-valmisteen käytön aikana alkaneista raskauksista on todennäköisesti kohdunulkoisia.

Naisille, jotka harkitsevat Kyleena-valmisteen käyttöä, tulee kertoa kohdunulkoisen raskauden merkeistä, oireista ja riskeistä. Jos nainen tulee raskaaksi Kyleena-valmistetta käyttäessään, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus täytyy ottaa huomioon ja poissulkea.

Kohdunulkoisen raskauden riski on suurempi naisilla, joilla on aikaisemmin ollut kohdunulkoinen raskaus, munanjohtimien leikkaus tai lantion alueen tulehdus. Kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon alavatsakipujen yhteydessä, erityisesti jos kuukautiset jäävät tulematta tai jos amenorreapotilaalla alkaa esiintyä vuotoa.

Kohdunulkoinen raskaus saattaa vaikuttaa naisen myöhempään hedelmällisyyteen, ja tämän vuoksi Kyleena-valmisteen riskit ja hyödyt tulee arvioida huolellisesti yksilöllisesti.

Vaikutus kuukautisvuotoon

Useimmilla käyttäjillä Kyleena vaikuttaa vuotoihin. Muutokset johtuvat siitä, että levonorgestreeli vaikuttaa suoraan endometriumiin eivätkä ne välttämättä korreloi munasarjojen toiminnan kanssa.

Epäsäännöllistä vuotoa ja tiputtelua esiintyy varsin yleisesti ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Tämän jälkeen kuukautisten kesto lyhenee ja vuodon määrä vähenee voimakkaan endometriumsuppression vuoksi. Niukka vuoto muuttuu usein oligomenorreaksi tai amenorreaksi.

Kliinisissä tutkimuksissa harvat kuukautiset ja/tai amenorrea kehittyivät vähitellen. Viidennen käyttövuoden loppuun mennessä noin 26,4 %:lla käyttäjistä oli harvat kuukautiset ja 22,6 %:lla amenorrea. Jos kuukautisvuotoa ei ole tullut kuuden viikon kuluessa edellisen vuodon alkamisesta, tulee raskauden mahdollisuus ottaa huomioon. Raskaustestin toistaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla ei ole kuukautisvuotoa, ellei muita raskauden merkkejä ilmaannu.

Jos vuoto muuttuu myöhemmin runsaammaksi ja/tai epäsäännöllisemmäksi, potilas on tutkittava huolellisesti, sillä verenvuoto voi olla myös kohdun limakalvon polyyypin, kohdun limakalvon liikakasvun tai syövän oire ja runsaat kuukautiset voivat olla merkki kierukan huomaamatta jääneestä poistumisesta.

Lantion alueen infektiot

Lantion alueen infektoita on raportoitu kaikkien kierukoiden käytön yhteydessä. Kyleena ja sen asetin ovat steriilejä, mutta ne saattavat joutua asetuksen aikana kosketuksiin bakteerien kanssa ja näin ollen kuljettaa mikrobeja sisäsynnyttimiin. Kliinisissä tutkimuksissa sisäsynnytintulehduksia (PID) havaittiin useammin Kyleena-valmisteen käytön alkuaikana, mikä vastaa kuparikierukoiden käytöstä julkaistuja tietoja, joiden mukaan tulehdusriski on suurimmillaan asetusta seuraavien 3 viikon aikana. Sen jälkeen tulehdusten esiintyminen vähenee.

Ennen Kyleena-valmisteen käytön aloittamista, potilaan lantion alueen tulehduksiin liittyvät riskit tulee arvioida huolellisesti (esim. useat seksipartnerit, seksitaudit, aiemmat sisäsynnytintulehdukset). Lantion alueen tulehduksella, kuten sisäsynnytintulehduksella, voi olla vakavat seuraukset, ja se saattaa heikentää hedelmällisyyttä ja lisätä kohdunulkoisen raskauden riskiä.

Kuten muidenkin gynekologisten tai kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, vaikea tulehdus tai sepsis (mukaan lukien A-ryhmän streptokokkisepsis) saattaa esiintyä kierukan asetuksen jälkeen. Tämä on kuitenkin erittäin harvinaista.

Kyleena on poistettava, jos naisella on toistuvia kohdun limakalvon tulehduksia tai sisäsynnytintulehduksia tai jos akuutti tulehdus on vaikea tai se ei reagoi hoitoon.

Tulehdusnäytteiden otto on indisoitu ja monitorointia suositellaan, vaikka tulehdukseen viittaavat oireet olisivat lieviä.

Ekspulsio

Kyleena-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hormonikierukan poistuminen oli harvinaista ja luvut vastasivat muista kierukoista julkaistuja lukuja. Kyleena-valmisteen osittainen tai täydellinen poistuminen saattavat aiheuttaa verenvuotoa ja kipua. Osittainen tai täydellinen poistuminen saattaa kuitenkin tapahtua naisen huomaamatta johtuen ehkäisysuojan heikentymiseen tai päättymiseen. Normaalisti Kyleena vähentää kuukautisvuodon määrää, joten vuodon määrän lisääntyminen saattaa olla merkki hormonikierukan poistumisesta.

Paikoiltaan luisunut Kyleena on poistettava. Uusi hormonikierukka voidaan asettaa samalla edellyttäen, että raskauden mahdollisuus on poissuljettu.

Naiselle tulisi neuvoa lankojen tunnustelu emättimestä ja kehottaa ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, mikäli lankoja ei tunnu.

Perforaatio

Kyleena saattaa, useimmiten asetuksen yhteydessä, puhkaista kohtuontelon tai kohdunkaulan, eikä sitä mahdollisesti havaita kuin vasta myöhemmässä vaiheessa. Tämä voi heikentää valmisteen tehoa. Jos asetus on vaikea ja/tai asetuksen aikana tai sen jälkeen ilmenee epätavallisen paljon kipua tai vuotoa, kohdun seinämän puhkeaminen on poissuljettava suorittamalla heti esimerkiksi gynekologinen ja ultraäänitutkimus. Jos puhkeama todetaan, hormonikierukka on poistettava. Kirurginen toimenpide voi olla tarpeen.

Kohdunsisäistä ehkäisintä käyttävillä naisilla (n = 61 448 naista) tehdyssä laajassa prospektiivisessä non-interventionaalisessa seurantatutkimuksessa yhden vuoden seuranta-aikana käyttäjillä perforaation esiintymistiheys oli 1,3 (95 % CI: 1,1 – 1,6) tuhatta asetusta kohden koko tutkimusaineistossa, 1,4 (95 % CI: 1,1 – 1,8) tuhatta asetusta kohden levonorgestreelikierukkaa käyttävien ryhmässä ja 1,1 (95 % CI: 0,7 – 1,6) tuhatta asetusta kohden kuparikierukkaa käyttävien ryhmässä. Tutkimus osoitti, että asetukseen liittyi suurentunut perforaatoriski sekä imetyksen aikana että synnytyksen jälkeisten 36 viikon aikana (ks. taulukko 1). Molemmat riskitekijät olivat riippumattomia asetettavan kohdunsisäisen ehkäisimen tyypistä.

Taulukko 1: Perforaation esiintyvyys tuhatta asetusta kohden koko tutkimusaineistossa vuoden seuranta-aikana, ryhmiteltynä imetyksen ja synnytyksestä asetusaikakohtaan kuluneen ajan mukaan

	Nainen imettää asetusaikakohtana	Ei imetystä asetusaikakohtana
Asetus ≤ 36 viikkoa synnytyksen jälkeen	5,6 (95 % CI 3,9–7,9; n = 6 047 asetusta)	1,7 (95 % CI 0,8–3,1; n = 5 927 asetusta)
Asetus > 36 viikkoa synnytyksen jälkeen	1,6 (95 % CI 0,0–9,1; n = 608 asetusta)	0,7 (95 % CI 0,5–1,1; n = 41 910 asetusta)

Kun tämän tutkimuksen alaryhmässä seuranta-aikaa jatkettiin 5 vuoteen (n = 39 009 naista, joille asetettiin joko levonorgestreelikierukka tai kupariehkäisin, 73 prosentilla näistä naisista koko seuranta-ajan tiedot olivat saatavilla), perforaation esiintymistiheys minä tahansa ajankohtana 5 vuoden seurantajakson aikana oli 2,0 (95 % CI: 1,6–2,5) tuhatta asetusta kohden. Asetus imetyksen aikana sekä synnytyksen jälkeisten 36 viikon aikana vahvistuivat riskitekijöiksi myös alaryhmässä, jota seurattiin 5 vuoden ajan.

Perforaation riski voi kasvaa naisilla, joilla on huonosti liikkuva taaksepäin kallistunut kohtu.

Asetuksen jälkeinen uusintatutkimus tehdään, kuten otsikon ”Lääketieteellinen tutkimus/konsultaatio” alla ohjeistetaan. Ohjeita voidaan mukauttaa kliinisen tarpeen mukaan naisille, joilla on perforaation riskitekijöitä.

Kadonneet langat

Jos hormonikierukan langat eivät näy kohdunkaulan kanavasta kontrollikäynneillä, huomaamatta jääneen poistumisen ja raskauden mahdollisuus on poissuljettava. On mahdollista, että langat ovat vetäytyneet ylöspäin kohtuun tai kohdunkaulan kanavan sisälle, josta ne saattavat tulla uudelleen esille seuraavan kuukautisvuodon aikana. Kun raskauden mahdollisuus on poissuljettu, langat saadaan useimmiten esiin kohdunkaulan kanavasta jonkin sopivan instrumentin avulla. Jos lankoja ei löydy, ekspulsion tai perforaation mahdollisuus on otettava huomioon. Ultraäänitutkimusta voidaan käyttää hormonikierukan paikallistamiseksi. Jos ultraäänilaitetta ei ole käytettävissä tai jos paikallistaminen ei onnistu ultraäänitutkimuksella, Kyleena-valmisteen paikallistamiseen voidaan käyttää röntgentutkimusta.

Munasarjakystat / laajentuneet munarakkulat

Koska Kyleena-valmisteen ehkäisyteho perustuu pääasiassa paikalliseen vaikutukseen kohdun sisällä, se ei tavallisesti muuta hedelmällisessä iässä olevien naisten ovulointia, johon kuuluvat säännöllinen munarakkuloiden kehitys, munasolujen vapautuminen ja munarakkuloiden atresia. Joskus kuitenkin munarakkuloiden atresia voi viivästyä ja munarakkuloiden kehittyminen jatkuu. Näitä laajentuneita munarakkuloita ei voi kliinisesti erottaa munasarjakystista ja niitä, mukaan luettuna munasarjakystat, hemorragiset munasarjakystat ja revenneet munasarjakystat, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksena noin 22,2 %:lla Kyleena-valmisteen käyttäjistä. Suurin osa kystista on oireettomia, mutta jotkut niistä saattavat aiheuttaa alavatsakipua tai yhdyntäkipeyttä.

Suurimmalla osalla naisista laajentuneet munarakkulat häviävät spontaanisti 2-3 kuukauden aikana. Ellei näin tapahdu, suositellaan ultraäänitutkimusta tai muuta tutkimusta ja löydösten mukaista hoitoa. Kirurgista hoitoa tarvitaan harvoin.

Psyykkiset häiriöt

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavaa: mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Kyleena-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan.

Lääkeaineet, jotka lisäävät levonorgestreelin puhdistumaa, esimerkiksi:

Fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Näiden lääkevalmisteiden vaikutusta Kyleena-valmisteen ehkäisytehoon ei tiedetä, mutta vaikutuksen ei uskota olevan merkittävä, koska Kyleena-valmisteen toimintamekanismi on paikallinen.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus levonorgestreelin puhdistumaan, esimerkiksi:

Useat HIV-proteasin estäjät ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti sukupuolihormoneita.

Aineet jotka vähentävät levonorgestreelin puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4-inhibiittoreiden kuten atsolisienilääkkeiden (esim. flukonatsoli, itakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiilin, makrolidiantibioottien (esim. klartiromysiini, erytromysiini), diltiatseemin ja greippimehun käyttö voi nostaa plasman progestiinin pitoisuutta.

Magneettikuvaus (MRI)

Ei-kliniisissä testeissä, joissa käytettiin toista levonorgestreelikierukkaa (samankokoinen hopearengas ja T-runko), on osoitettu, että magneettikuvauksen suorittaminen Kyleena-valmisteen asetuksen jälkeen (MR:n suorittaminen ehdollista) on turvallista seuraavien ehtojen täytyessä:

- staattinen magneettikenttä on enintään 3 teslaa
- spatiaalinen gradienttikenttä on korkeintaan 36 000 gaussia/cm (360 T/m) tai vähemmän
- koko kehon keskimääräinen spesifinen absorptioarvo (SAR) korkeintaan 4 W/kg ensimmäisen tason kontrolloidussa vaiheessa, 15 minuutin jatkuvan kuvantamisen aikana.

Ei-kliniisissä kokeissa edellä mainittu levonorgestreelikierukka tuotti 15 minuutin MR-kuvantamisen aikana 1,8 °C tai pienemmän lämpötilan nousun, kehon keskimääräisen spesifisen absorptioarvon (SAR) ollessa 2,9 W/kg. Kuvantaminen suoritettiin 3 teslan voimakkuudella, käyttäen lähetys-/ vastaanottopäädela.

Magneettikuvan laatu voi heikentyä hieman, jos tutkimuksen kohde on samassa kohdassa kuin Kyleena-valmisteen sijaintikohta tai suhteellisen lähellä sitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Levonorgestreelia sisältävän hormonikierukan käyttö ei vaikuta myöhempään hedelmällisyyteen. Hormonikierukan poiston jälkeen hedelmällisyys palautuu normaaliksi (ks. kohta 5.1).

Raskaus

Kyleena-valmistetta ei saa asettaa raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Jos nainen tulee Kyleena-valmisteen käytön aikana raskaaksi, kohdunulkoinen raskaus täytyy poissulkea ja hormonikierukka suositellaan poistettavaksi, sillä raskauden aikana kohdussa oleva hormonikierukka saattaa lisätä keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Hormonikierukan poisto tai kohdun tutkiminen voivat myös laukaista keskenmenon. Jos hormonikierukan poisto ei onnistu ja nainen haluaa jatkaa raskautta, hänelle tulee kertoa riskeistä sekä ennenaikaisen synnytyksen seurauksista lapselle. Tällaisen raskauden kulkua on seurattava tarkasti. Naista tulee kehottaa ilmoittamaan kaikista raskauden komplikaatioihin viittaavista oireista, kuten kouristavista vatsakivuista, joihin liittyy kuumetta.

Koska hormonikierukka asetetaan kohtuun ja sen vaikutus on paikallinen, on otettava huomioon, että se voi aiheuttaa tyttösikiöissä virilisoitumista. Kliiniset kokemukset raskauksista Kyleena-valmisteen käytön aikana ovat hyvän ehkäisytehon vuoksi vähäisiä. Naisille tulee kertoa, että levonorgestreelia sisältävän hormonikierukan ei ole osoitettu aiheuttavan sikiön rakennepoikkeuksia tapauksissa, joissa raskaus on jatkunut loppuun saakka hormonikierukan ollessa paikallaan.

Imetys

Yleisesti ottaen kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen aloitettavalla, pelkkää progestiinia sisältävällä valmisteella ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia lapsen kasvuun tai kehitykseen.

Levonorgestreelia vapauttava hormonikierukka ei vaikuta äidinmaidon määrään tai laatuun. Pieniä määriä progestiinia (noin 0,1 % levonorgestreeliannoksesta) siirtyy imettävien äitien rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kyleena-valmisteella ei ole tunnettua haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmilla naisilla ilmenee Kyleena-valmisteen asettamisen jälkeen muutoksia kuukautisvuodossa. Ajan myötä amenorrean ja harvojen kuukautisten yleisyys nousee, kun taas pitkittyneen ja epäsäännöllisen vuodon ja tiheiden kuukautisten yleisyys laskee. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vuotoprofiileista seuraavaa:

Taulukko 2: Kyleena-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut vuotoprofiilit

Kyleena	Ensimmäiset 90 päivää	Seuraavat 90 päivää	Vuoden 1 lopussa	Vuoden 3 lopussa	Vuoden 5 lopussa
Amenorrea	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Harvat kuukautiset	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Tiheät kuukautiset	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Pitkittänyt vuoto*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Epäsäännöllinen vuoto	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Tutkimushenkilöt, joilla on pitkittänyttä vuotoa, saattavat kuulua myös johonkin muuhun ryhmään (paitsi amenorrea)

Haittavaikutustaulukko

Kyleena-valmisteen käytön yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten yleisyys on esitetty seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$),
yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt		Masentunut mieliala/masennus Libidon väheneminen	
Hermosto	Päänsärky	Migreeni	
Verisuonisto		Huimaus	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu / lantion	Pahoinvointi	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	alueen kipu		
Iho ja ihonalainen kudokset	Akne/seborrea	Alopesia	Hirsutismi
Sukupuolielimet ja rinnat	Vuodon muutokset, mukaan lukien kuukautisvuodon määrän lisääntyminen ja vähentyminen, tiputteluvuoto, harvat kuukautiset ja amenorrea Munasarjakysta* Vulvovaginiitti	Sisäsynnytintulehdus Dysmenorrea Rintojen kipu/arkuus Hormonikierukan poistuminen (täydellinen ja osittainen) Valkovuoto	Kohdun seinämän puhkeaminen**
Tutkimukset		Painonnousu	

* Kliinisissä tutkimuksissa munasarjojen kystat tuli raportoida hättävänä, jos ne olivat epänormaaleja, ei-funktionaalisia kystoja ja/tai niiden läpimitta oli ultraäänitutkimuksessa > 3 cm.

** Yleisyys perustuu laajaan prospektiiviseen non-interventionaaliseen seurantatutkimukseen, jossa osoitettiin, että asetus imetyksen aikana sekä asetus synnytyksen jälkeisenä 36 viikon aikana ovat toisistaan riippumattomia perforaation riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Perforaation yleisyys oli ”harvinainen” Kyleena-valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei ollut mukana imettäviä naisia.

Valittujen hättävien vaikutusten kuvaus

Levonorgestreelikierukan käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyytapauksia, joihin on liittynyt ihottumaa, urtikariaa ja angioedeemaa.

Jos nainen tulee raskaaksi käyttäessään Kyleena-valmistetta, kohdunulkoinen raskauden suhteellinen riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.4 Kohdunulkoinen raskaus).

Kumppani saattaa tuntea hormonikierukan langat yhdynnän aikana.

Seuraavia hättävien vaikutuksia on raportoitu liittyen Kyleena-valmisteen asetukseen tai poistoon: Toimenpiteen aiheuttama kipu tai verenvuoto, asetuksen laukaisema vasovagaalinen reaktio, johon liittyy huimaus tai pyörtäminen. Toimenpide saattaa epilepsiaa sairastavalla laukaista epileptisen kohtauksen.

Sepsis-tapauksia (mukaan lukien A-ryhmän streptokokkiseptis) on raportoitu kohdunsisäisen ehkäisimen asetuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kyleena-valmisteen turvallisuusprofiili on oletettavasti sama alle 18-vuotiaalla käyttäjillä kuin yli 18-vuotiailla. Turvallisuustiedot nuorilla, ks. kohta 5.1.

Epäillyistä hättävien vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävien vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävien vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei sovellettavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestiinia sisältävä muovikierukka, ATC-koodi: G02BA03

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kyleena vaikuttaa pääosin paikallisena progestiinina kohtuontelossa.

Kohdun limakalvon suuri levonorgestreelipitoisuus ehkäisee limakalvon estrogeeni- ja progestiinireseptorien synteesiä. Kohdun limakalvo reagoi suhteellisen vähän estradiolin vaihteluihin, jolloin ilmenee voimakas antiproliferatiivinen vaikutus. Käytön aikana kohdun limakalvolla ilmenee sekä morfologisia muutoksia että heikko paikallinen vierasainereaktio. Kohdunkaulan liman paksuuntuminen estää siittiöiden kulkua kanavan läpi. Kohdun ja munanjohtimien paikalliset olosuhteet ehkäisevät siittiöiden liikkuvuutta ja toimintakykyä, jolloin myös hedelmöityminen estyy. Kyleena-valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ovulaatiota havainnoidiin suurimmalla osalla tutkimusjoukon naisista. Ensimmäisen vuoden aikana ovulaatio havaittiin 23 naisella 26 naisesta, toisena vuonna 19 naisella 20 naisesta ja kolmantena vuonna kaikilla 16 naisella. Neljäntenä vuonna ovulaatio havaittiin yhdellä vielä tutkimusjoukossa mukana olevalla naisella. Viidentenä vuonna ei naisia enää ollut tässä tutkimusjoukossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kyleena-valmisteen ehkäisytehoa on tutkittu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1 452 naista. Tutkimushenkilöt olivat 18–35-vuotiaita ja heistä 39,5 % (574) oli synnyttämättömiä naisia. Synnyttämättömistä naisista 84 % (482) ei ollut koskaan ollut raskaana. Yhden vuoden Pearl-indeksi oli 0,16 (95 % luottamusväli 0,13–0,96) ja viiden vuoden Pearl-indeksi 0,29 (95 % luottamusväli 0,16–0,60). Ehkäisy petti noin 0,42 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 1,4 %:lla viiden vuoden aikana. Tähän lukuun sisältyvät myös havaitsemattomien ekspulsioiden ja perforaatioiden aiheuttamat raskaudet. Hormonikierukan käyttö ei vaikuta tulevaan hedelmällisyyteen. Viisi vuotta kestäneessä Kyleena-valmistetta koskevassa tutkimuksessa 116 naista tuli raskaaksi 12 kuukauden seurantajaksolla niistä 163 naisesta, jotka halusivat tulla raskaaksi ja keskeyttivät valmisteen käytön.

Toisen matala-annoksen levonorgestreelikierukan turvallisuusprofiili on 304 nuorella tehdyn tutkimuksen perusteella yhtenäinen aikuisväestön kanssa. Tehon odotetaan olevan sama sekä alle 18-vuotiailla että sitä vanhemmilla käyttäjillä.

Kuukautiskiertymään vaikuttaa levonorgestreelin suora vaikutus kohdun limakalvoon eikä sitä säätele munasarjojen toiminta. Munarakkuloiden kehittämisessä, ovulaatiossa tai estradioli- ja progesteronituotannossa ei ole selvää eroa naisilla, joiden vuotoprofiilit ovat erilaiset. Kohdun limakalvon proliferaation estoon liittyvässä prosessissa saattaa aluksi olla tiputtelun lisääntymistä ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Tämän jälkeen kohdun limakalvon voimakkaan suppression tuloksena kuukautisvuodon kesto ja määrä pienenevät Kyleena-valmisteen käytön aikana. Niukka vuoto muuttuu usein oligomenorreaksi tai amenorreaksi. Munasarjojen toiminta on normaalia ja estradiolipitoisuudet säilyvät ennallaan jopa silloin, kun Kyleena-valmisteen käyttäjällä on amenorrea.

5.2 Farmakokineetiikka

Levonorgestreeli vapautuu paikallisesti kohtuonteloon. *In vivo* -vapautumiskäyrälle on tunnusomaista alun jyrkkä lasku joka progressiivisesti hidastuu ja jossa ensimmäisen vuoden jälkeen on vain pieni muutos aiotun 5 vuoden käytön loppuun saakka. Arvioidut *in vivo* -vapautumisnopeudet eri ajankohtina näkyvät taulukossa 3.

Taulukko 3: Arvioidut *in vivo* -vapautumisnopeudet, jotka perustuvat *ex vivo* -jäämätietoihin.

Aika	Arvioitu <i>in vivo</i> -vapautumisnopeus [mikrogrammaa/24 tuntia]
24 päivää asetuksen jälkeen	17,5
60 päivää asetuksen jälkeen	15,3
1 vuosi asetuksen jälkeen	9,8
3 vuotta asetuksen jälkeen	7,9
5 vuotta asetuksen jälkeen	7,4
Keskimäärin 1 vuoden aikana	12,6
Keskimäärin 5 vuoden aikana	9,0

Imeytyminen

Hormonikierukan asetuksen jälkeen levonorgestreelin vapautuminen kohtuonteloon alkaa heti. Yli 90 % vapautuneesta levonorgestreelistä on systeemisesti saatavilla. Levonorgestreelin maksimipitoisuudet seerumissa saavutetaan kahden viikon kuluessa Kyleena-valmisteen asetuksista. Seitsemän päivän kuluttua asetuksista levonorgestreelin keskimääräinen pitoisuus on 162 pg/ml (5. - 95. persentiilit: 81 pg/ml - 308 pg/ml). Tämän jälkeen levonorgestreelin pitoisuus laskee vähitellen ja kolmen vuoden kuluttua keskimääräinen pitoisuus on 91 pg/ml (5.–95 persentiilit: 47–170 pg/ml) ja viiden vuoden kuluttua 83 pg/ml (5.–95. persentiilit: 45–153 pg/ml). Levonorgestreelia vapauttavan hormonikierukan käytöstä aiheutuva kohtuontelon suuri paikallinen lääkealtistus saa aikaan voimakkaan pitoisuusgradientin kohdun limakalvosta kohtulihakseen (gradientti kohdun limakalvosta kohtulihakseen > 100-kertainen) ja pienen levonorgestreelipitoisuuden seerumissa (gradientti kohdun limakalvosta seerumiin > 1 000-kertainen).

Jakautuminen

Levonorgestreeli sitoutuu ei-spesifisesti seerumin albumiiniin ja spesifisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Alle 2 % seerumin kokonaislääkepitoisuudesta on vapaana steroidina. Levonorgestreeli sitoutuu korkealla affiniteetilla SHBG:iin. Näin ollen SHBG-pitoisuuden vaihtelut seerumissa johtavat levonorgestreelin kokonaispitoisuuden nousuun (korkeilla SHBG-pitoisuuksilla) tai laskuun (alhaisilla SHBG-pitoisuuksilla) seerumissa. Ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa Kyleena-valmisteen asetuksista SHBG-pitoisuus laskee keskimäärin noin 30 % ja pitoisuus pysyy suhteellisen tasaisena 5 käyttövuoden aikana. Levonorgestreelin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on noin 106 litraa.

Biotransformaatio

Levonorgestreelin metaboloituminen on laajaa. Tärkeimmät metaboliareitit ovat $\Delta 4$ -3-okso-ryhmän reduktio ja hydroksylaatio paikoilla 2 α , 1 β ja 16 β , mitä seuraa konjugoituminen. CYP3A4 toimii levonorgestreelin oksidatiivisen metabolian pääasiallisena entsyyminä. *In vitro* -tutkimusten perusteella tämä CYP-välitteinen metaboliareitti on kuitenkin vähemmän keskeinen kuin reduktio ja konjugaatio.

Eliminaatio

Levonorgestreelin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 1,0 ml/min/kg. Vain hyvin pieniä määriä levonorgestreelia erittyy muuttumattomassa muodossa. Metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan noin suhteessa 1. Puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Levonorgestreelin farmakokinetiikka riippuu SHBG-pitoisuudesta, johon puolestaan vaikuttavat estrogeenit ja androgeenit. SHBG-pitoisuuden lasku johtaa levonorgestreelin kokonaispitoisuuden laskuun seerumissa osoittaen levonorgestreelin farmakokinetiikan olevan ei-lineaarinen ajan suhteen. Tämä ei oletettavasti vaikuta Kyleena-valmisteen tehoon, koska valmisteen vaikutus on lähinnä paikallinen.

Pediatriset potilaat

Nuorilla naisilla, joiden kuukautiset olivat alkaneet (keski-ikä 16,2, vaihteluväli 12–18 vuotta), toisella matala-annoksisella levonorgestreelikierukalla tehdyssä vuoden mittaisessa faasi III -tutkimuksessa, 283 nuoren farmakokineettinen analyysi osoitti, että levonorgestreelin arvioitu pitoisuus seerumissa oli nuorilla hieman suurempi (noin 10 %) kuin aikuisilla. Tämä tulos korreloi nuorten keskimääräisesti alhaisemman kehonpainon kanssa. Nuorten arvioitu vaihteluväli asettuu kuitenkin aikuisten arvioidun vaihteluvälin sisälle, osoittaen arvojen suurta samankaltaisuutta. Kyleena-valmisteen farmakokinetiikassa ei oleteta olevan eroa nuorten ja aikuisten välillä.

Etniset erot

Toisella matala-annoksisella levonorgestreelikierukalla on Aasian ja Tyynen valtameren alueella tehty kolmen vuoden mittainen faasi III -tutkimus (93 % aasialaisia naisia ja 7 % muihin etnisiin ryhmiin kuuluvia naisia). Vertailtaessa levonorgestreelin tästä tutkimuksesta aasialaiselta väestöltä saatuja farmakokineettisiä parametreja toisen faasi III -tutkimuksen kaukasialaisen väestön tunnuslukuihin, ei havaittu kliinisesti merkitsevää eroa systeemissä altistuksessa ja muissa farmakokineettisissä parametreissa. Lisäksi päivittäinen vapautumisnopeus levonorgestreelia sisältävästä hormonikierukasta oli sama molemmissa väestöryhmissä. Kyleena-valmisteen farmakokinetiikassa ei ole oleteta olevan eroa eri etnisissä ryhmissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Levonorgestreelin farmakologista turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja toksisuutta, mukaan lukien genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Apinoilla tehdyt tutkimukset, joissa levonorgestreelia annettiin kohdun sisään 9-12 kuukauden ajan, vahvistivat farmakologisen vaikutuksen paikallisuuden ja hyvän paikallisen toleranssin eikä paljastanut merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Kaniineilla ei havaittu sikiötoksisuutta annettaessa levonorgestreelia kohtuun.

Hormoniytimen elastomeeriosien, tuotteen polyeteeni- ja polypropeenimateriaalien kuten myös hopearenkaan sekä elastomeerin ja levonorgestreelin yhdistelmän turvallisuustutkimuksissa, jotka perustuivat geneettisen toksikologian arviointiin *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusjärjestelmissä sekä bioyhteensopivuustutkimuksiin hiirillä, rotilla, marsuilla, kaniineilla ja *in vitro* -tutkimusjärjestelmissä, ei ole paljastanut bioyhteensopimattomuutta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimuksissa on osoitettu, että levonorgestreeli voi aiheuttaa haittaa vesistöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polydimetyylisiloksaanielastomeeri
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Polyeteeni
Bariumsulfaatti
Polypropeeni
Kupariftalosyaniini
Hopea

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tuote on pakattu yksittäin lämpömuovattuun läpipainopakkaukseen (PETG), jossa on repäisykansi (PE).

Pakkaus koot: 1 x 1 ja 5 x 1.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on steriilipakkauksessa, joka tulee avata vasta juuri ennen hormonikierukan asettamista. Valmistetta käsiteltäessä on noudatettava aseptisia työtapoja. Jos steriilipakkauksen sauman havaitaan olevan auki, valmiste on hävitettävä riskijätteen hävittä misestä annettujen paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä koskee myös käytetyn Kyleena-valmisteen ja asettimen hävittä mistä.

Hormonikierukan asettaa terveydenhuollon ammattilainen aseptisia työtapoja noudattaen (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste voi olla haitallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansion tie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2020