

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

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

Potilas on tutkittava huolellisesti ennen asettamista mahdollisten hormonikierukan käytön vasta-aiheiden tunnistamiseksi. Raskaus on poissuljettava ennen asettamista. Huomioi ovulaation ja hedelmöittymisen mahdollisuus ennen tämän valmisteen käyttöä. Kyleena ei sovellu käytettäväksi jälkiehkäisyyn (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 kohdasta ”Lääketieteellinen tutkimus/konsultaatio”).

Taulukko 1: Kyleena-valmisteen asetusajankohta hedelmällisessä iässä oleville naisille

<p>Kyleena-valmisteen käytön aloittaminen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kyleena tulisi asettaa kohtuonteloon 7 päivän kuluessa kuukautisten alkamisesta. Tällöin Kyleena-valmisteen ehkäisyteho alkaa asetushetkellä, eikä lisäehkäisyä tarvita. • Jos valmistetta ei ole mahdollista asettaa 7 päivän kuluessa kuukautisten alkamisesta tai jos naisella on epäsäännöllinen kuukautiskierto, voidaan Kyleena asettaa missä kuukautiskierron vaiheessa tahansa edellyttäen, että terveydenhuollon ammattilainen voi poissulkea aikaisemmin tapahtuneen hedelmöityksen. Valmisteen välitöntä ehkäisytehoa ei kuitenkaan voida tällöin varmistaa. Siksi potilaan on käytettävä estemenetelmään perustuvaa lisäehkäisyä tai pidättäydyttävä emätinyhdyännöistä seuraavien 7 päivän ajan.
<p>Asetus synnytyksen jälkeen</p>	<p>Yllä olevien ohjeiden (Kyleena-valmisteen käytön aloittaminen) lisäksi: Synnytyksen jälkeen tapahtuvaa asetusta tulisi siirtää, kunnes kohtu on täysin supistunut, eikä asetusta pidä tehdä ennen kuin synnytyksestä on kulunut vähintään 6 viikkoa. Jos kohdun supistuminen viivästyy merkittävästi, voi olla hyvä odottaa, kunnes synnytyksestä on kulunut 12 viikkoa.</p>
<p>Asetus ensimmäisellä raskauskolmanneksella tehdyn keskeytyksen jälkeen</p>	<p>Kyleena voidaan asettaa välittömästi ensimmäisellä raskauskolmanneksella tehdyn keskeytyksen jälkeen. Tällöin ei tarvita lisäehkäisyä.</p>
<p>Kyleena-valmisteen vaihtaminen</p>	<p>Kyleena voidaan vaihtaa uuteen hormonikierukkaan missä tahansa kuukautiskierron vaiheessa. Tällöin ei tarvita lisäehkäisyä.</p>
<p>Toisesta ehkäisymenetelmästä (esim. yhdistelmäehkäisy-valmisteet, ehkäisykapseli) vaihtaminen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kyleena voidaan asettaa välittömästi, jos raskauden mahdollisuus voidaan poissulkea kohtuullisen luotettavasti. • Lisäehkäisyn tarve: Jos kuukautisten alkamisesta on kulunut yli 7 päivää, naisen on pidättäydyttävä emätinyhdyännöistä tai käytettävä lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

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.

Naisille on tehtävä jälkitarkastus 4–6 viikkoa asetuksen jälkeen poistolankojen tarkistamiseksi ja oikean sijainnin varmistamiseksi. Gynekologinen tutkimus yksinään (mukaan lukien poistolankojen tarkastus) ei välttämättä ole riittävä sulkemaan pois kohdun seinämän osittaista puhkeamista.

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

Poisto/vaihto

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

Hormonikierukka on poistettava viimeistään viiden vuoden kuluttua sen asetukselta.

Jatkoehkäisy poiston jälkeen

- Jos nainen haluaa jatkaa saman menetelmän käyttöä, uusi hormonikierukka voidaan asettaa välittömästi poistetun hormonikierukan tilalle.
- Jos nainen ei halua jatkaa saman ehkäisymenetelmän käyttöä mutta 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 estemenetelmän (esim. kondomien) käyttö on aloitettava viimeistään seitsemän päivää ennen poistoa. Poistamisen jälkeen uuden ehkäisymenetelmän käyttö on aloitettava välittömästi (noudata uuden ehkäisymenetelmän käyttöohjeita).

Läkkäät 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 asetin, 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.

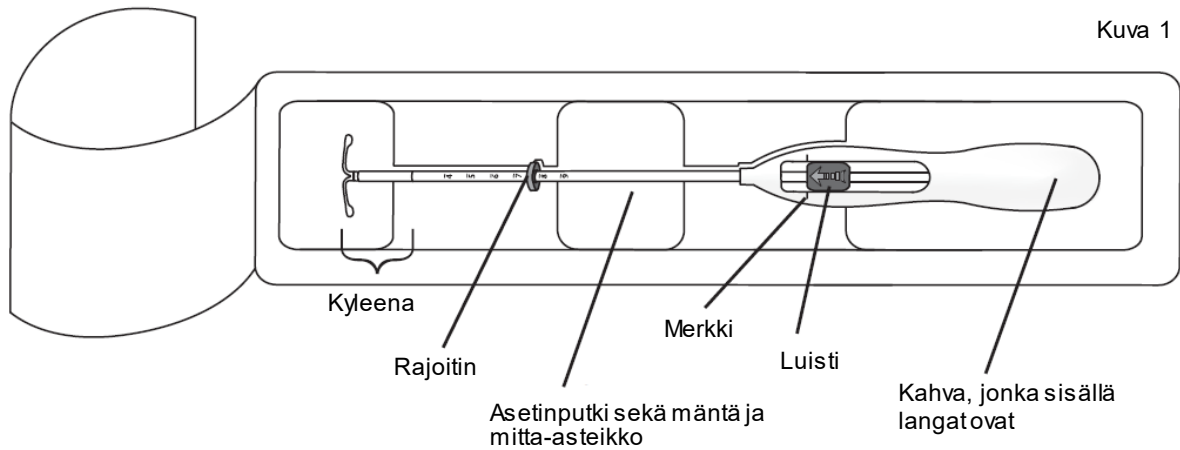
Asetuksen valmistelu

- Tee gynekologinen tutkimus Kyleena-valmisteen vasta-aiheiden havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 kohdasta ”Lääketieteellinen tutkimus/konsultaatio”).
- Vie täyhystin emättimeen niin, että kohdunkaula tulee näkyviin ja puhdista kohdunnapukka sekä emätin huolellisesti sopivalla antiseptisellä liuoksella.
- 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, limakalvonalaiset 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.

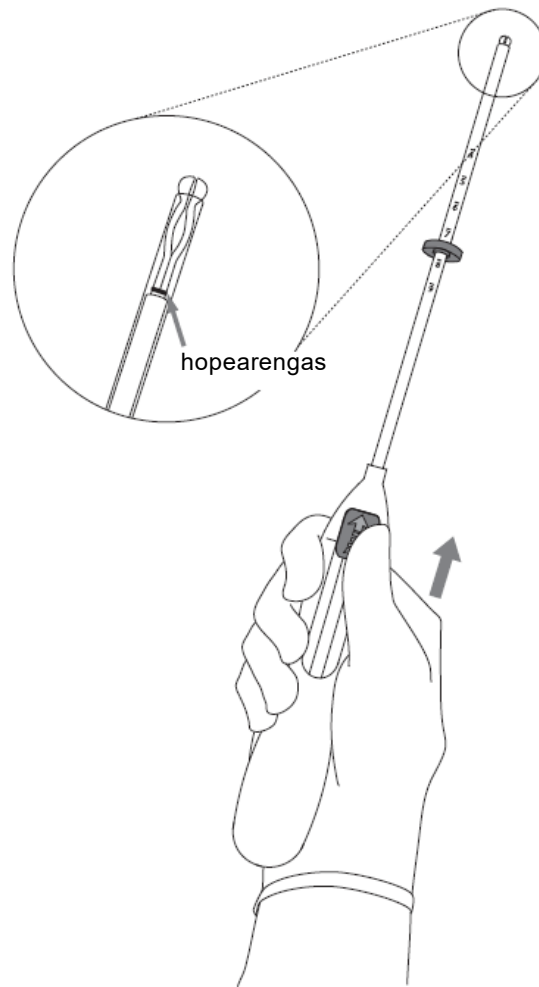
Asetus

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



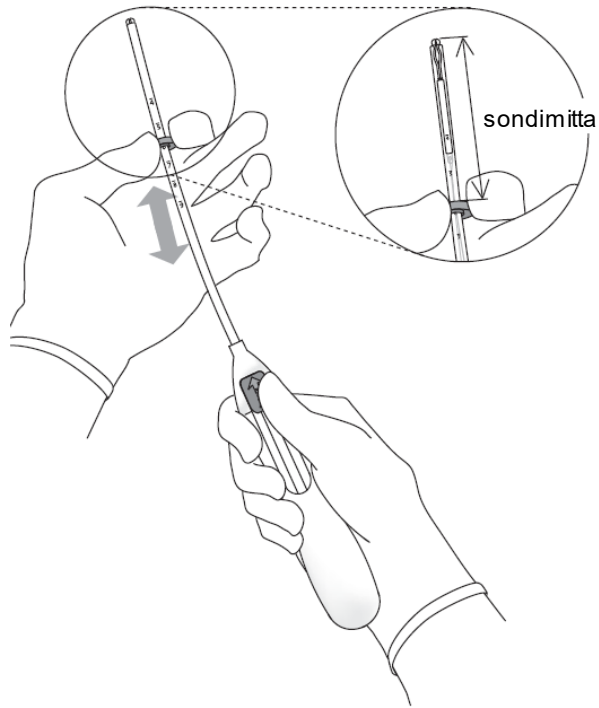
2. Työnnä luistia **eteenpäin**
nuolen suuntaan
ääriasentoon, jolloin
Kyleena latautuu
asetinputkeen (kuva 2).

Kuva 2



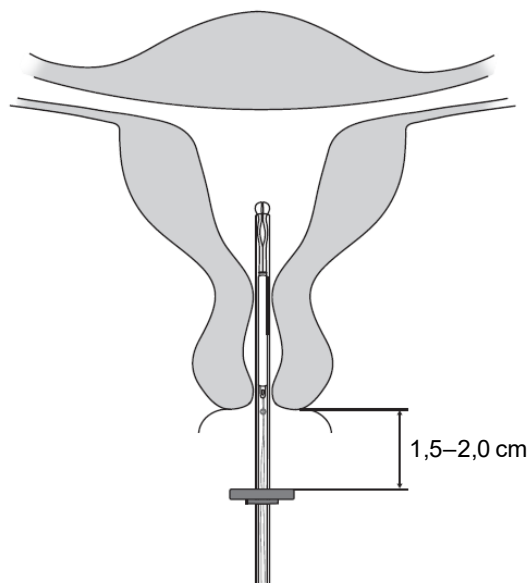
TÄRKEÄÄ! Älä vedä luistia alaspäin, koska silloin voit vahingossa vapauttaa Kyleena-valmisteen liian aikaisin. Kun Kyleena vapautuu asetinputkesta, sitä ei voi ladata uudelleen.

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



Kuva 3

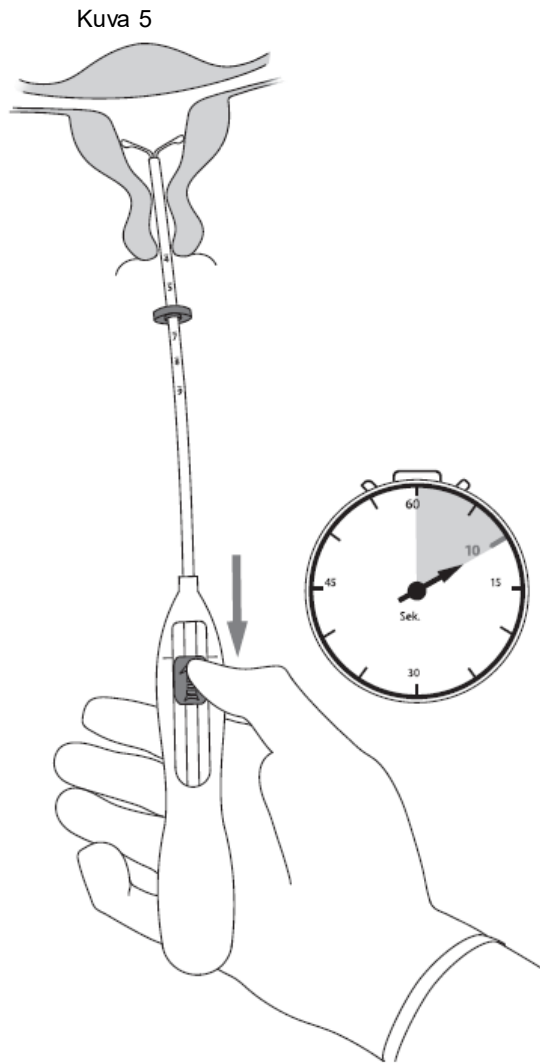
4. Pidä luistia **ääriasennossa** ja vie asetin samalla kohdunkaulan läpi, kunnes rajoitin on noin 1,5–2,0 cm:n päässä kohdunnapukasta (kuva 4).



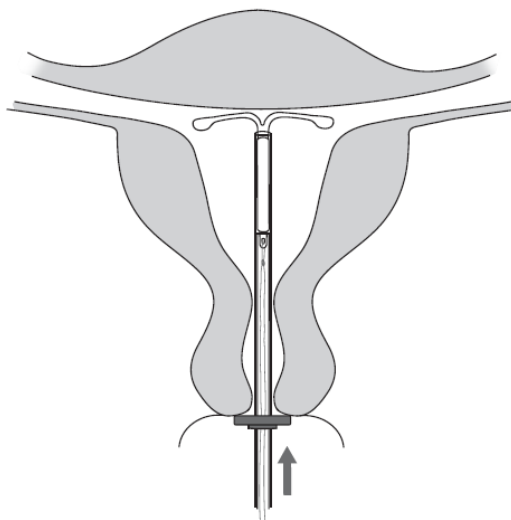
Kuva 4

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

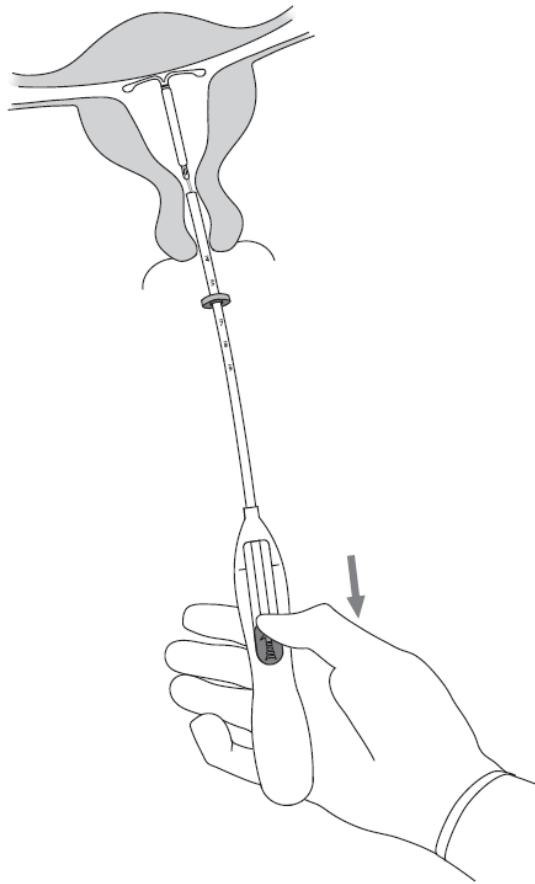
5. Pidä asetinta hyvin paikallaan ja avaa Kyleena-valmisteen vaakasakarot **vetämällä luistia merkkiin saakka** (kuva 5). Odota 5-10 sekuntia, jotta vaakasakarot aukeavat täysin.



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

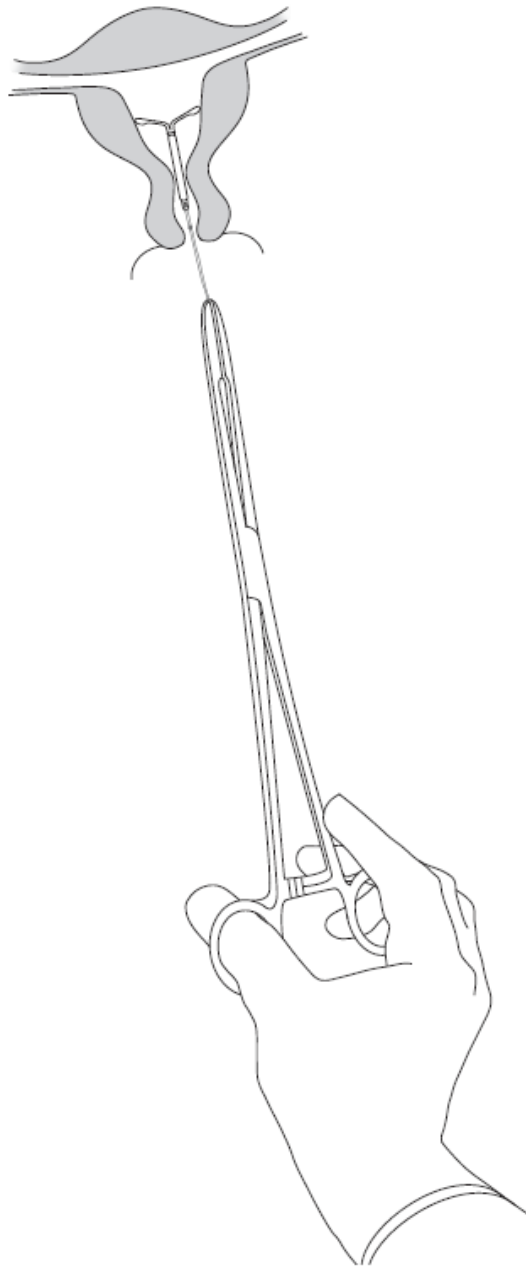
Poisto/vaihto

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
- progestiiniiriippuvaiset kasvaimet, kuten rintasyöpä
- epänormaali kohtuverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty
- synnynnäinen 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 sukupuolitautien 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 infektiota 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 (< 4 % asetuksista) ja luvut vastasivat muista kierukoista raportoituja lukuja.

Kyleena-valmisteen osittaisen tai täydellisen poistumisen mahdollisia oireita voivat olla vuoto tai kipu. Hormonikierukka voi kuitenkin luisua pois kohdusta naisen huomaamatta, mikä johtaa ehkäisysoijan häviämiseen. Normaalisti Kyleena-valmiste vähentää kuukautisvuodon määrää, joten vuodon määrän lisääntyminen saattaa olla merkki hormonikierukan poistumisesta.

Ekspulsion riski on suurentunut

- Naisilla, joilla on aiemmin ollut runsas kuukautisvuoto
- Naisilla, joilla on asetustilanteessa normaalia korkeampi BMI; tämä riski kasvaa asteittain BMI:n noustessa.

Naisia tulisi neuvoa hormonikierukan poistumiseen mahdollisesti liittyvien oireiden varalta ja miten Kyleena-valmisteen lankoja tunnustellaan sekä kehottaa ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, mikäli lankoja ei tunnu. Estemenetelmää (kuten kondomia) tulee käyttää siihen asti kunnes Kyleena-valmisteen sijainti on varmistettu.

Osittainen paikoiltaan poistuminen voi heikentää Kyleena-valmisteen tehoa.

Osittain paikoiltaan poistunut Kyleena-valmiste on poistettava. Uusi hormonikierukka voidaan asettaa poiston yhteydessä edellyttäen, että raskauden mahdollisuus on poissuljettu.

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 levonorgestrelkierukkaa 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 2). Molemmat riskitekijät olivat riippumattomia asetettavan kohdunsisäisen ehkäisimen tyypistä.

Taulukko 2: 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 ”Lääketeollinen 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 jatkua. 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 yhdyntäkipuja.

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 terveydenhuollon ammattilaiseen, 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-valmisteeseen

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

Lääkeaineet, jotka lisäävät levonorgestreelin puhdistumaa, esimerkiksi:

Fenytoloni, barbituraatit, primidoni, karbamatsipiini 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-proteasiin 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 atsolisieniläkkeiden (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, 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 magneetikenttä 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-/ vastaanottopäälakia.

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 käyttää raskauden tai epäillyn raskauden aikana, katso kohta 4.3. Jos nainen tulee raskaaksi Kyleena-valmisteen käytön aikana, hormonikierukka on poistettava niin pian kuin mahdollista, sillä raskauden aikana kohdussa oleva kierukka saattaa lisätä keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Kyleena-valmisteen poisto voi myös laukaista keskenmenon. Kohdunulkoinen raskaus on poissuljettava.

Jos nainen kuitenkin haluaa jatkaa raskautta ja hormonikierukan poisto ei onnistu, hänelle tulisi kertoa riskeistä sekä ennenaikaisen synnytyksen lapselle aiheuttamista seuraamuksista. Tällaisen raskauden kulkua on seurattava tarkasti. Naista tulee kehottaa ilmoittamaan kaikista raskauden komplikaatioihin viittaavista oireista, kuten kouristavista vatsakivuista, joihin liittyy kuumetta.

Lisäksi, levonorgestreelin kohdunsisäisestä altistuksesta johtuvaa virilisaation riskin lisääntymistä tyttösikiölle ei voida poissulkea. Tyttösikiön ulkoisten sukupuolielinten maskulinisaatiosta on ollut yksittäisiä tapauksia paikallisen levonorgestreelialtistuksen seurauksena hormonikierukan ollessa paikallaan raskauden aikana.

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 3: 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 %
Pitkittynyt vuoto*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Epäsäännöllinen vuoto	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

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

Haittavaikutustaulukko

Kyleena-valmisteen käytön yhteydessä raportoitujen haittavaikutuksien 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 alueen kipu	Pahoinvointi	
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 haittavaikutuksina, 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 koskevilla kliinisillä tutkimuksilla, joissa ei ollut mukana imettäviä naisia.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Kumppani saattaa tuntea hormonikierukan langat yhdynnän aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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 havainnointiin 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-in indeksi oli 0,16 (95 % luottamusväli 0,02–0,58) ja viiden vuoden Pearl-in indeksi 0,29 (95 % luottamusväli 0,16–0,50). Ehkäisy petti noin 0,2 %: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.

Kuukautiskiertoon 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 Farmakokinetiikka

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 4.

Taulukko 4: 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 asetukselta. Seitsemän päivän kuluttua asetukselta levonorgestreelin keskimääräinen pitoisuus on 162 pg/ml (5. - 95. persenttiilit: 81 pg/ml - 308 pg/ml). Tämän jälkeen levonorgestreelin pitoisuus laskee vähitellen ja kolmen vuoden kuluttua keskimääräinen pitoisuus on 91 pg/ml (5.-95 persenttiilit: 47–170 pg/ml) ja viiden vuoden kuluttua 83 pg/ml (5.-95. persenttiilit: 45–153 pg/ml). Levonorgestreelia vapauttavan hormonikierukan käytöstä aiheutuva kohtuontelon suuri paikallinen lääkealtistus saa aikaan voimakkaan pitoisuusgradientin kohdun limakalvolta 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 2α , 1β ja 16β , 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 levonorgestreeliä 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 systeemisessä altistuksessa ja muissa farmakokineettisissä parametreissa. Lisäksi päivittäinen vapautumisnopeus levonorgestreeliä 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 hopearenkkaan 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 hävittämiselle 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 hävittämisestä annettujen paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä koskee myös käytetyn Kyleena-valmisteen ja asettimen hävittämistä.

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
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.11.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyleena® 19,5 mg intrauterint inlägg.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Det intrauterina inlägget innehåller 19,5 mg levonorgestrel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

För information om frisättningshastigheter, se avsnitt 5.2.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intrauterint inlägg.

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

Kyleenas dimensioner: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception i upp till 5 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Insättning

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

Före insättning ska patienten ha undersökas noggrant för att upptäcka eventuella kontraindikationer för insättning av ett intrauterint inlägg. Uteslut graviditet före insättning. Överväg möjlighet för ägglossning och konception före användning av denna produkt. Kyleena är inte lämpligt som postkoitalt preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4 under Medicinsk undersökning/konsultation).

Tabell 1: När ska Kyleena sättas in hos kvinnor i fertil ålder

Börja med Kyleena	<ul style="list-style-type: none"> • Kyleena ska sättas in i livmoderkaviteten inom 7 dagar efter menstruationens början. Detta ger preventivt skydd efter insättning och inget extra preventivmedel behövs. • Om insättning inom 7 dagar efter menstruationens början inte är möjlig eller om kvinnan inte har regelbundna menstruationer kan Kyleena sättas in när som helst under menstruationscykeln förutsatt att behörig sjukvårdspersonalen på ett tillförlitligt sätt kan utesluta möjligheten för graviditet. I detta fall kan dock omedelbart preventivt skydd inte garanteras. En barriärmetod bör därför användas eller så ska patienten avstå från vaginalt samlag under de kommande 7 dagarna för att undvika graviditet.
Insättning postpartum	I tillägg till ovanstående anvisningar (Börja med Kyleena): Insättning postpartum bör skjutas upp tills livmodern återgått till normal storlek, insättning bör dock inte ske tidigare än sex veckor efter förlossningen. Om livmoderns återgång till normal storlek är väsentligt fördröjd bör man överväga att vänta tills 12 veckor efter förlossningen.
Insättning efter abort i första trimestern	Kyleena kan även sättas in i anslutning till kirurgisk abort under den första trimestern. I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.
Byte från en annan preventivmetod (t.ex. kombinerade p-piller, p-implantat)	<ul style="list-style-type: none"> • Byte av gammal Kyleena till ett nytt inlägg kan ske när som helst under menstruationscykeln. I detta fall behövs inget extra preventivmedel. • Behov av ytterligare preventivmetod: Om det har gått mer än 7 dagar sedan menstruationen började ska kvinnan avstå från vaginalt samlag eller använda ytterligare preventivmetod under de kommande 7 dagarna.

Vid besvärlig insättning och/eller om svåra smärtor eller blödningar inträffar under eller efter insättningen bör eventuell perforation övervägas och lämpliga åtgärder vidtas, som gynekologisk undersökning och ultraljud.

Efter insättning ska kvinnan undersökas på nytt efter 4 till 6 veckor för att kontrollera trådarna och säkerställa att inlägget befinner sig i rätt läge. Enbart en gynekologisk undersökning (inklusive kontroll av trådar) är eventuellt inte tillräcklig för att utesluta partiell perforation.

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

Uttagande/utbyte

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

Inlägget bör tas ut senast vid utgången av det femte året.

Fortsatt preventivt skydd efter uttagande

- Om kvinnan önskar fortsätta med samma preventivmetod, kan ett nytt inlägg sättas in omedelbart efter avlägsnandet av det tidigare inlägget.
- Om kvinnan inte vill fortsätta med samma preventivmetod men vill undvika graviditet bör inlägget tas ut inom 7 dagar efter menstruationens början, förutsatt att kvinnan har regelbundna menstruationer. Om inlägget tas ut vid någon annan tidpunkt under menstruationscykeln eller om kvinnan inte har regelbunden menstruation och har haft samlag under den senaste veckan, finns risk för graviditet. För att säkerställa kontinuerligt preventivt skydd bör en barriärmetod (t.ex. kondom) användas minst 7 dagar innan uttagande. Efter uttagande ska den nya preventivmetoden påbörjas omedelbart (följ anvisningarna för den nya preventivmetoden).

Äldre

Kyleena är inte indicerat för användning hos postmenopausala kvinnor.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Kyleena har inte studerats hos kvinnor med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Ska insättas av behörig sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

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

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

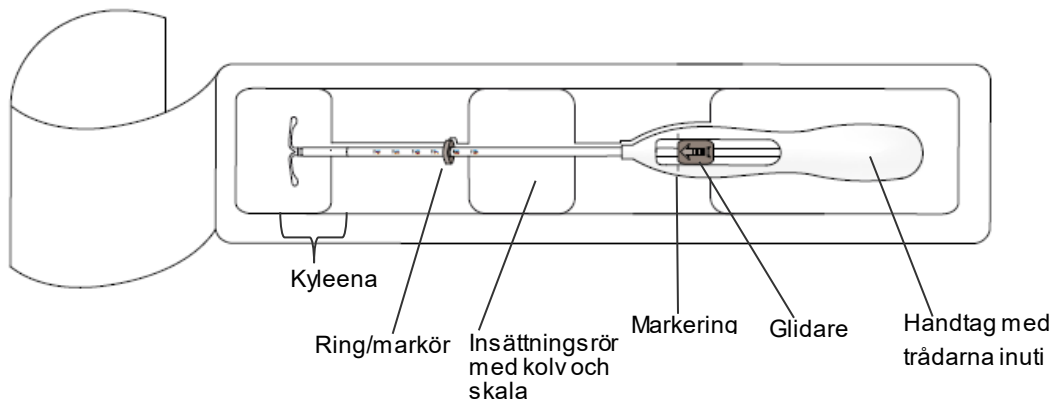
Kyleena levereras med ett patientkort i ytterförpackningen. Fyll i patientkortet och ge det till patienten efter insättningen.

Förberedelser innan insättning

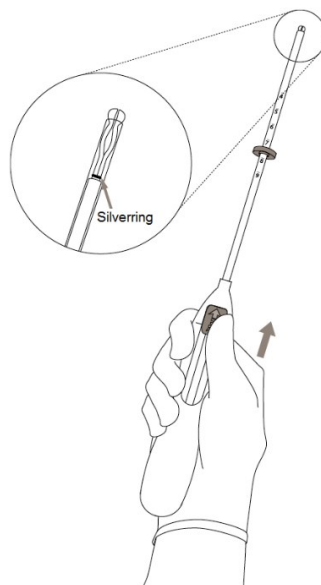
- Undersök patienten för att utesluta kontraindikationer för insättning av Kyleena (se avsnitt 4.3 och 4.4 under Medicinsk undersökning/konsultation).
- Synliggör portio med ett spekulum och sedan tvätta cervix och slidan omsorgsfullt med lämplig antiseptisk lösning.
- Vid behov, använd assistans vid insättningen.
- Fatta tag i portio med en klotång eller annan pincett för att stabilisera uterus. Om uterus är retroflektad kan det vara lämpligare att fatta tag i den bakre delen av cervix. För att rätta ut vinkeln mellan cervix och corpus kan man dra lätt i klotången. Klotången skall hållas kvar i sitt läge och en försiktig dragning av cervix ska bibehållas när man sätter in inlägget.
- För en uterussond genom cervikalkanalerna upp till fundus för att mäta uterus kavitetens längd och bestämma dess riktning samt för att utesluta tecken på intrauterin abnormalitet (t.ex. septum, submukösa myom) eller ett tidigare insatt intrauterint preventivmedel som inte har avlägsnats. Skulle svårigheter uppstå, överväg en dilatation av kanalen. Om en cervikal dilatation krävs, överväg att ge smärtstillande läkemedel och/eller en paracervikal blockad.

Insättning

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



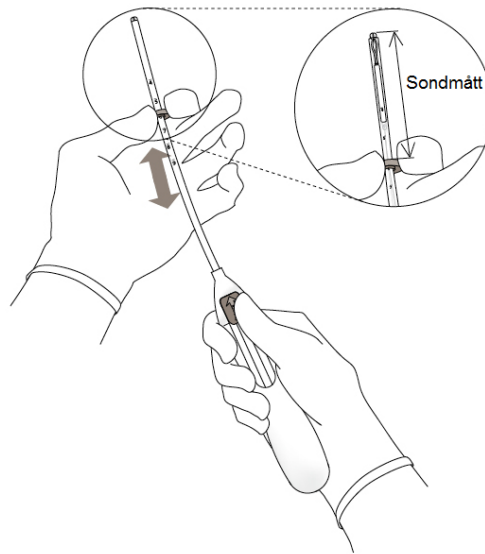
2. Skjut glidaren maximalt **framåt** i pilens riktning (toppläget) för att ladda insättningsröret med Kyleena. (bild 2).



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

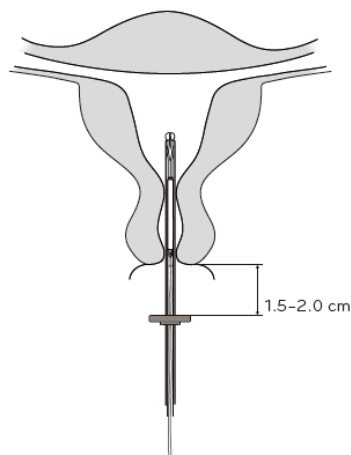
3. Medan glidaren hålls i sitt toppläge, justera den **övre** delen av ringen/markören så att den motsvarar uterus-kaviteten's sondmått (bild 3).

Bild 3



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

Bild 4



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

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

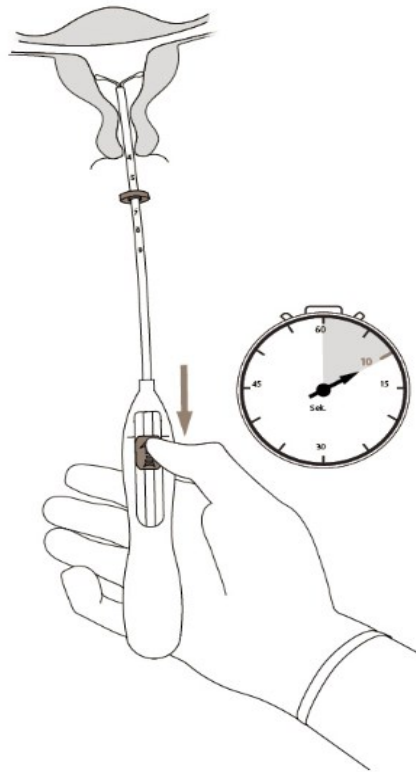


Bild 5

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

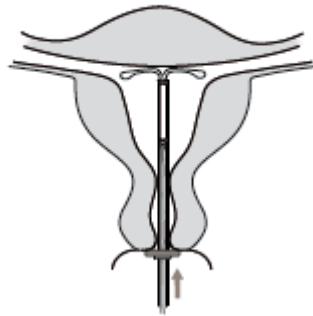


Bild 6

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

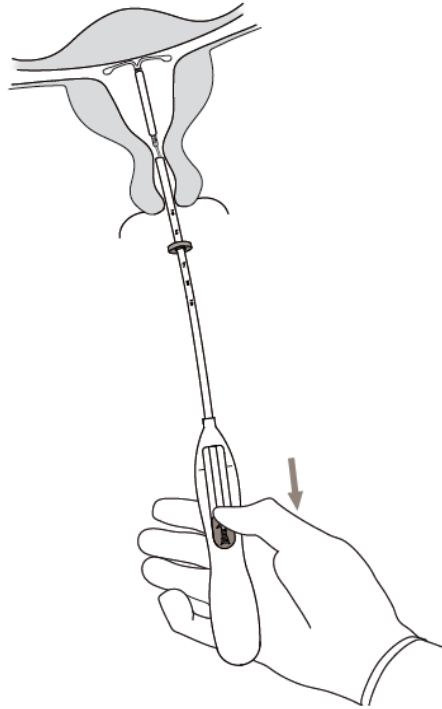


Bild 7

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

Uttagande/utbyte

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

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

En ny Kyleena kan sättas in direkt efter uttagandet.

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

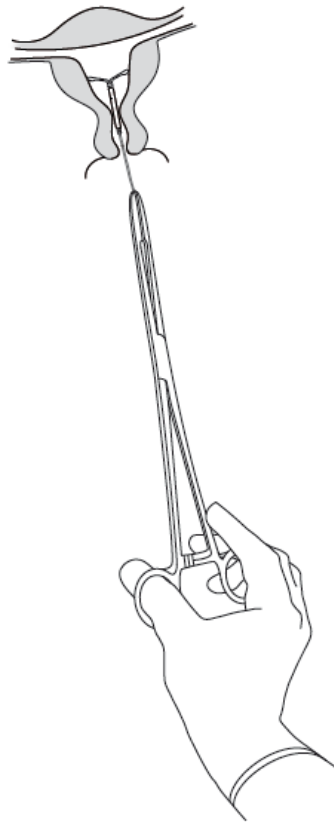


Bild 8

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

- migrän, fokalt migrän med asymmetriskt synbortfall eller andra symtom som tyder på övergående cerebral ischemi
- mycket svår huvudvärk
- gulsot
- betydande stegring av blodtrycket
- allvarlig arteriell sjukdom såsom stroke eller hjärtinfarkt

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

Medicinsk undersökning/konsultation

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

Särskild tonvikt bör läggas på träning i korrekt införingsteknik.

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

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

Kyleena är inte lämpligt som postkoitalt antikonceptionsmedel.

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

Ektopisk graviditet

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

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

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

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

Effekter på blödningsmönstret under menstruation

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

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

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

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

Bäckeninfektion

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

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

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

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

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

Utstötning

I kliniska studier med Kyleena var utstötningens frekvensen låg (<4 % av insättningarna) och i samma storleksordning som setts för andra intrauterina inlägg. Blödningar eller smärtor kan vara symptom på partiell eller fullständig utstötning av Kyleena. Inlägget kan även stötas ut från livmoderkaviteten utan att kvinnan märker detta och leda till förlust av det preventiva skyddet. Eftersom Kyleena minskar menstruationsblödningarna kan ökad blödningsmängd vara tecken på utstötning.

Risk för utstötning är förhöjd hos

- Kvinnor med en anamnes på kraftig menstruationsblödning
- Kvinnor med högre BMI än normalt vid tiden för insättning; denna risk ökar successivt med stigande BMI

Kvinnan ska informeras om eventuella tecken på utstötning och hur hon ska kontrollera Kyleenas trådar och rådas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om hon inte kan känna trådarna. En barriärmetod (såsom en kondom) ska användas tills Kyleenas läge har bekräftats.

Partiell utstötning kan minska effekten av Kyleena.

En partiellt utstött Kyleena måste tas ut. Ett nytt inlägg kan sättas in vid tidpunkten för uttagandet, förutsatt att en graviditet har uteslutits.

Perforation

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

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

Studien visade att både amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen var associerade med en ökad risk för perforation (se tabell 2). Båda riskfaktorerna var oberoende av vilken typ av spiral som sattes in.

Tabell 2: Förekomst av perforation per 1000 insättningar för hela studiekohorten observerat under 1 år, stratifierad efter amning och tid efter förlossning vid insättning (kvinnor som fött barn)

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

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

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

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

Försvunna trådar

Om trådarna vid en uppföljande undersökning inte syns vid livmoderhalsen, måste en eventuell utstötning och graviditet uteslutas. Trådarna kan ha dragits in i livmodern eller cervikalkanalen och kan bli synliga igen under nästa menstruation. Om graviditet har uteslutits, kan trådarna vanligtvis lokaliseras genom försiktig sondering med ett lämpligt instrument. Går de inte att hitta, bör möjligheten för utstötning eller perforation övervägas. Ultraljudsundersökning kan användas för att bekräfta inläggets läge. Om ultraljudsundersökning inte går att utföra, eller om man vid ultraljudsundersökning inte lokaliserat inlägget, kan röntgen användas för att lokalisera inlägget.

Ovarialcystor/förstorade folliklar

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

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

Psykiska störningar

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Andra läkemedels effekt på Kyleena

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

Ämnen som ökar clearance av levonorgestrel, t.ex.:

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

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

Ämnen med varierande effekt på levonorgestrels clearance, t.ex.:

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

Substanser som minskar clearance av levonorgestrel (enzymhämmare):

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

Magnetisk resonanstomografi

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

Användning av Kyleena under pågående eller misstänkt graviditet är kontraindicerat, se avsnitt 4.3. Blir kvinnan gravid vid användning av Kyleena, bör inlägget tas ut så snart som möjligt, eftersom intrauterina antikonceptionsmedel som lämnas kvar in situ ökar risken för spontan abort eller för tidig förlossning. Uttagning av Kyleena eller sondering av livmodern kan också resultera i spontan abort. Ektopisk graviditet bör uteslutas.

Om inlägget inte går att få ut och om kvinnan önskar fortsätta graviditeten, bör hon informeras om riskerna och eventuella konsekvenser för barnet i händelse av för tidig förlossning. Graviditeten bör noga övervakas. Kvinnan ska instrueras att rapportera alla symtom som tyder på komplikationer, t.ex. smärtsamma kramper i underlivet med feber.

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Tabell 3: Blödningsmönster rapporterade för Kyleena i kliniska studier

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar		Nedstämdhet/ depression Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän	
Blodkärl		Yrsel	
Magtarmkanalen	Buksmärta/ bäckensmärta	Illamående	
Hud och subkutan vävnad	Akne/seborré	Alopeci	Hirsutism
Reproduktions-organ och bröstörtel	Blödnings-störningar inklusive ökad och minskad menstruell blödning, spotting, blödning med långt intervall och amenorré	Infektion i övre genitalier Dysmenorré Bröstsmärtor/ obehag	Perforation av livmodern**

	Ovarialcysta* Vulvovaginit	Utstötning av intrauterint inlägg (helt eller delvis) Flytning	
Undersökningar		Viktökning	

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Partnern kan känna utdragstrådarna vid samlag.

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamiska effekter

Kyleena har huvudsakligen en lokal gestagen effekt i livmoderkaviteten.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Den antikonceptionella effekten hos Kyleena har studerats i en klinisk studie med 1452 kvinnor i åldrarna 18–35, varav 39,5 % (574) var nullipara kvinnor. Av dessa var 84,0 % (482) nulligravida.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levonorgestrel frisätts lokalt i livmoderkaviteten. Frisättningskurvan *in vivo* kännetecknas av ett initialt kraftigt fall, som successivt minskar, och resulterar i små förändringar efter 1 år fram till slutet av den avsedda 5-åriga användningsperioden. De beräknade frisättningsfrekvenserna *in vivo* vid olika tidpunkter anges i tabell 4.

Tabell 4: Beräknade frisättningshastigheter *in vivo* baserade på observation av innehåll *ex vivo*.

Tid	Beräknad <i>in vivo</i> frisättningshastighet [mikrogram/24 timmar]
24 dagar efter insättning	17,5
60 dagar efter insättning	15,3

1 år efter insättning	9,8
3 år efter insättning	7,9
5 år efter insättning	7,4
Genomsnitt över 1 år	12,6
Genomsnitt över 5 år	9,0

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Pediatrisk population

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

Inga farmakokinetiska skillnader för ungdomar och vuxna förväntas med Kyleena.

Etniska skillnader

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polydimetylsiloxan elastomer
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Polyeten
Bariumsulfat
Polypropen
Kopparftalocyanin
Silver

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar: 1x1 och 5x1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön (se avsnitt .3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33805

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.11.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 3.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.3.2023