

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kyleena 19,5 mg intrauterini dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Intrauterini dostavni sistem vsebuje 19,5 mg levonorgestrela.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Za podrobnejše podatke o hitrosti sproščanja glejte poglavje 5.2.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intrauterini dostavni sistem (IUS - intrauterine delivery system)

Intrauterini dostavni sistem je sestavljen iz skoraj belega ali blede rumenega jedra prekrita s pol-prosojno membrano, nameščenega na navpični del telesa, ki je v obliki črke T. Poleg tega je na navpičnem delu telesa srebrn obroček, ki se nahaja v bližini vodoravnih krakov. Telo bele barve v obliki črke T ima na enem koncu navpičnega dela telesa zanko, na drugem koncu pa dva vodoravna kraka. Modro obarvani niti za odstranitev sta pritrjeni na zanko. Navpični del telesa IUS je nameščen v insercijski cevki na konici inserterja. Inserter je sestavljen iz držala in drsnika, ki sta integrirana s prirobnico, zapiralom, predhodno ukrivljeno insercijsko cevko in batom. Niti za odstranitev se nahajata znotraj insercijske cevke in držala.

Velikost zdravila Kyleena: 28 mm x 30 mm x 1,55 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija za obdobje do 5 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Kyleena se vstavi v maternično votlino in učinkuje do 5 let.

Vstavitev in odstranitev/zamenjava

Priporočljivo je, da zdravilo Kyleena vstavljajo le zdravniki/zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS in/ali so bili usposobljeni za vstavljanje zdravila Kyleena.

Zdravilo Kyleena se vstavi v maternično votlino v 7 dneh po začetku menstruacije. Zdravilo Kyleena se lahko zamenja z novim sistemom kadar koli med ciklusom. Zdravilo Kyleena se lahko vstavi tudi takoj po splavu v prvem trimesečju nosečnosti.

Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler ne pride do popolne involucije maternice, vendar se zdravila ne sme vstaviti prej kot 6 tednov po porodu. Če je involucija zelo upočasnjena, se lahko počaka do 12 tednov po porodu.

Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, je treba pomisliti na možnost perforacije ter opraviti klinični in ultrazvočni pregled. Samo klinični pregled morda ne bo zadostoval za izključitev delne perforacije.

Zdravilo Kyleena se od drugih IUS razlikuje po tem, da je pri ultrazvočnem pregledu viden srebrn obroček, niti za odstranitev pa so modre barve. Ker T-nosilec zdravila Kyleena vsebuje barijev sulfat, je viden na rentgenskih slikah.

Zdravilo Kyleena se odstrani tako, da se niti previdno potegne s forcepsom. Če niti nista vidni in pri ultrazvočnem pregledu najdete sistem v maternični votlini, se ga lahko odstrani z uporabo ozkega forcepsa. Zato bo morda treba razširiti kanal materničnega vratu ali zdravilo odstraniti kirurško.

Sistem je treba odstraniti najpozneje do konca petega leta. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko takoj po odstranitvi prvotnega sistema vstavi nov sistem.

Če nosečnost ni zaželeno, je treba sistem odstraniti v sedmih dneh po začetku menstruacije, pod pogojem da ima ženska redne menstruacije. Če se sistem odstrani v katerem koli drugem času ciklusa ali če ženska nima rednih menstruacij in je imela ženska v obdobju enega tedna po odstranitvi spolni odnos, obstaja možnost zanositve. Za zagotovitev neprekinjene kontracepcije je treba takoj vstaviti nov sistem ali začeti z uporabo alternativne kontracepcijske metode.

Po odstranitvi zdravila Kyleena je treba sistem preveriti in se prepričati, da je nepoškodovan.

Starejše ženske

Zdravilo Kyleena ni indicirano za uporabo pri ženskah v obdobju po menopavzi.

Bolnice z okvaro jeter

Zdravila Kyleena niso preučevali pri ženskah z okvaro jeter. Zdravilo Kyleena je kontraindicirano pri ženskah z akutno boleznijo jeter ali jetrnim tumorjem (glejte poglavje 4.3).

Bolnice z okvaro ledvic

Zdravila Kyleena niso preučevali pri ženskah z okvaro ledvic.

Pediatrična populacija

Uporaba tega zdravila pred prvo menstruacijo ni indicirana. Glede podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri mladostnicah glejte poglavje 5.1.

Način uporabe

Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike.

Zdravilo Kyleena je na voljo v sterilnem pakiranju, znotraj integriranega inserterja, ki omogoča enoročno namestitve. Pakiranje se sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ne sterilizirajte ponovno. Pripravljen zdravilo Kyleena je samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte, če je pretisni omot poškodovan ali odprt. Ne vstavljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

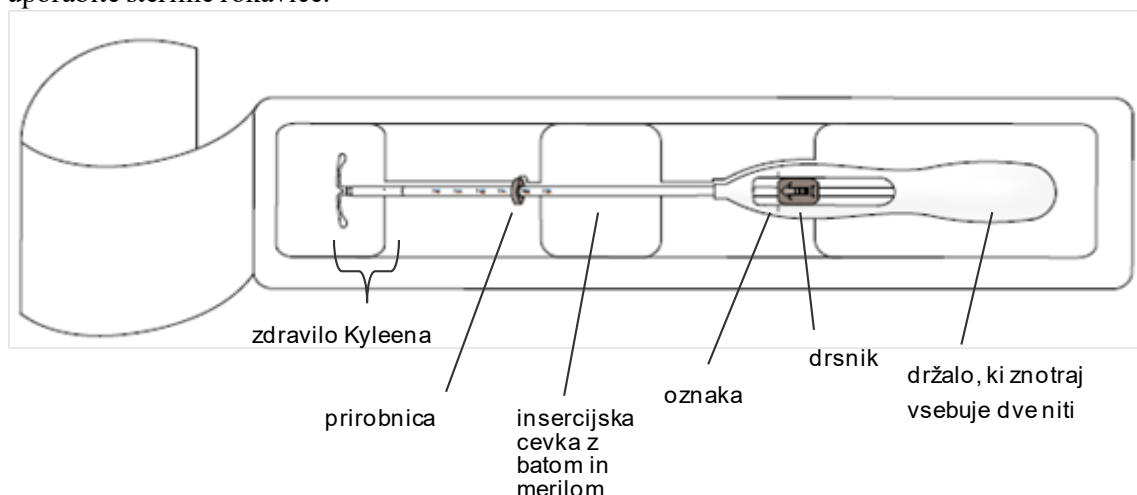
V škatli zdravila Kyleena je priložena opozorilna kartica za uporabnico. Izpolnite opozorilno kartico za uporabnico in jo po vstavitvi zdravila izročite uporabnici zdravila.

Priprava za vstavitev

- Pred vstavitvijo žensko preglejte, da ugotovite velikost in položaj maternice, kakršne koli znake akutne okužbe rodil ali druge kontraindikacije za vstavitev zdravila Kyleena. Če obstaja kakršen koli dvom glede nosečnosti, je treba opraviti test nosečnosti.
- Vstavite spekulum, prikažite maternični vrat in nato dobro očistite maternični vrat in nožnico s primerno antiseptično raztopino.
- Če je potrebno, prosite koga za pomoč.
- S tenakulumom ali kakšnim drugim forcepsom primite sprednji del ustja materničnega vratu, tako da bo maternica v stabilnem položaju. Če je maternica retrovertirana (obrnjena nazaj), je mogoče bolj primerno, da primete zadnji del ustja materničnega vratu. Z rahlim vlekom forcepsa izravnajte kanal materničnega vratu. Forceps mora ostati nameščen in ves čas vstavljanja rahlo vlecite maternični vrat proti potisni sili vstavljanja.
- Potiskajte maternično sondo skozi kanal materničnega vratu do zgornjega dela (fundusa) maternice, da boste ugotovili globino in preverili položaj maternične votline ter izključili kakršne koli nepravilnosti v maternici (t.j. septum, submukozni miomi) ali predhodno vstavljen intrauterini kontraceptiv, ki ni bil odstranjen. Če se pojavijo težave, je treba razmisliti o razširitvi kanala materničnega vratu. Če je potrebna razširitev kanala materničnega vratu, je priporočljivo uporabiti analgetike in/ali paracervikalni blok.

Vstavitev

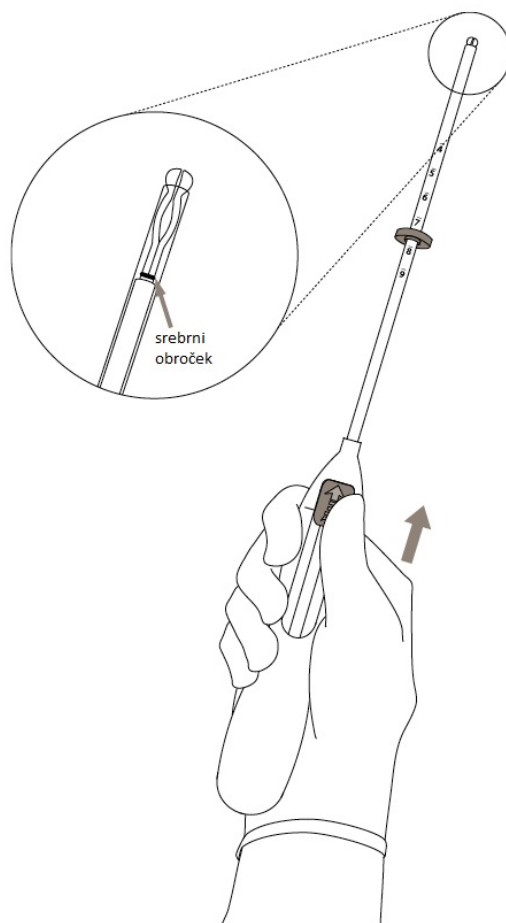
1. Najprej popolnoma odprite sterilno ovojnino (slika 1). Upoštevajte navodila za aseptično vstavitev in uporabite sterilne rokavice.



Slika 1

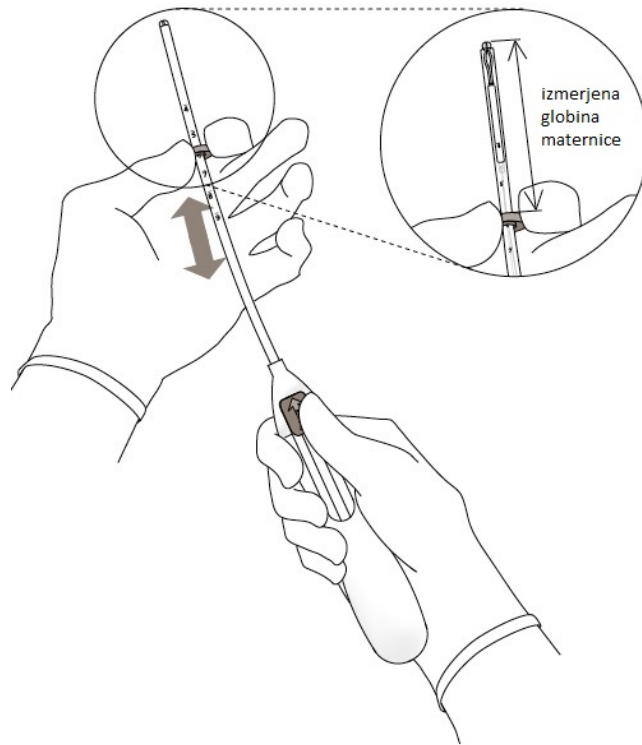
Slika 2

2. Potisnite drsnik **naprej** v smeri puščice do skrajnega (najbolj oddaljenega) položaja, da se zdravilo Kyleena namesti v insercijsko cevko (slika 2).



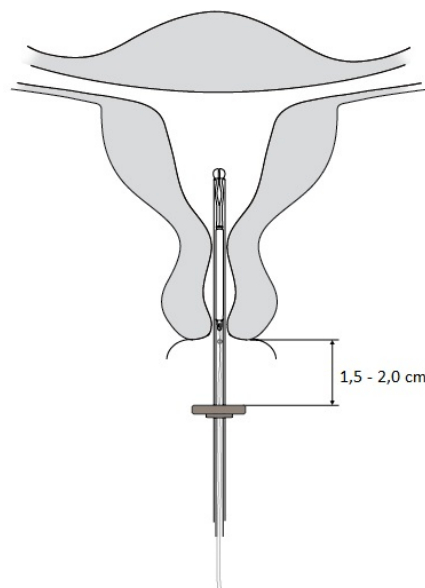
POMEMBNO! Ne vlecite drsnika navzdol, ker se zaradi tega lahko zdravilo Kyleena prezgodaj sprosti. Ko je zdravilo Kyleena sproščeno, ga ni mogoče ponovno namestiti v insercijsko cevko.

3. Držite drsnik v skrajnem (najbolj oddaljenem) položaju in namestite **zgornji** rob prirobnice tako, da ustreza izmerjeni globini maternice (slika 3).



Slika 3

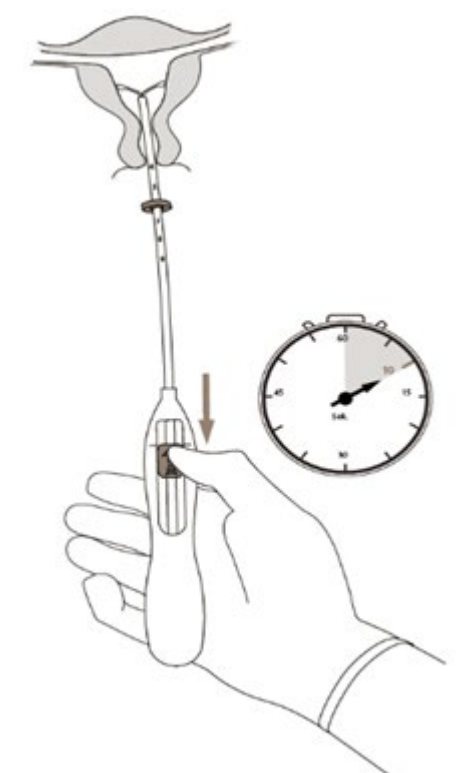
4. Medtem, ko držite drsnik v **skrajnem (najbolj oddaljenem)** položaju, potisnite inserter skozi maternični vrat dokler ni prirobnica približno 1,5 do 2,0 cm od ustja materničnega vratu (slika 4).



Slika 4

POMEMBNO! Inserterja ne potiskajte na silo. Če je potrebno, razširite kanal materničnega vratu.

5. Inserter držite mirno in **potegnite drsnik do oznake**, da se odpreta vodoravna kraka zdravila Kyleena (slika 5). Počakajte 5–10 sekund, da se vodoravna kraka popolnoma odpreta.



Slika 5

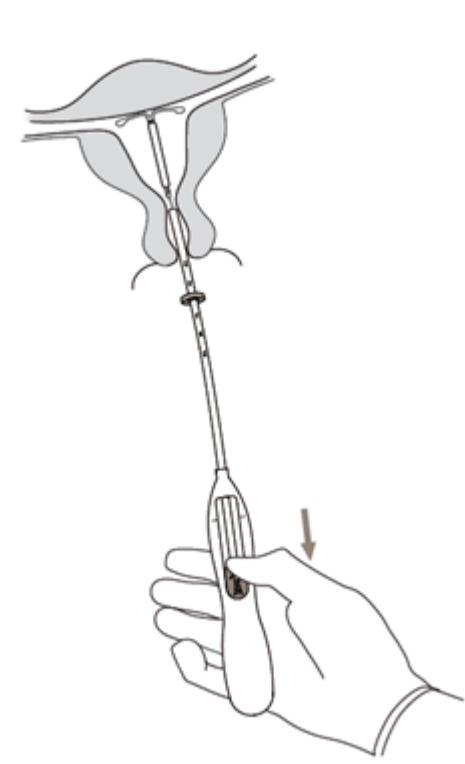
6. Potisnite inserter nežno proti fundusu maternice, **dokler se prirobnica ne dotakne ustja materničnega vratu**. Zdravilo Kyleena je sedaj v fundusu maternice (slika 6).



Slika 6

7. Inserter držite na mestu in sprostite zdravilo Kyleena tako, da **drsNIK potegnete navzdol do spodnjega roba** (slika 7).

Medtem ko vlečete drsNIK navzdol, nežno izvlecite inserter. **Niti odrežite** tako, da bo zunaj materničnega vratu ostalo vidno še približno 2 do 3 cm niti.



Slika 7

POMEMBNO! Če sumite, da sistem ni v pravilnem položaju, njegov položaj preverite, npr. z ultrazvokom. Če sistem ni ustrezno vstavljen v maternično votlino, ga odstranite. Odstranjenega sistema ne smete ponovno uporabiti.

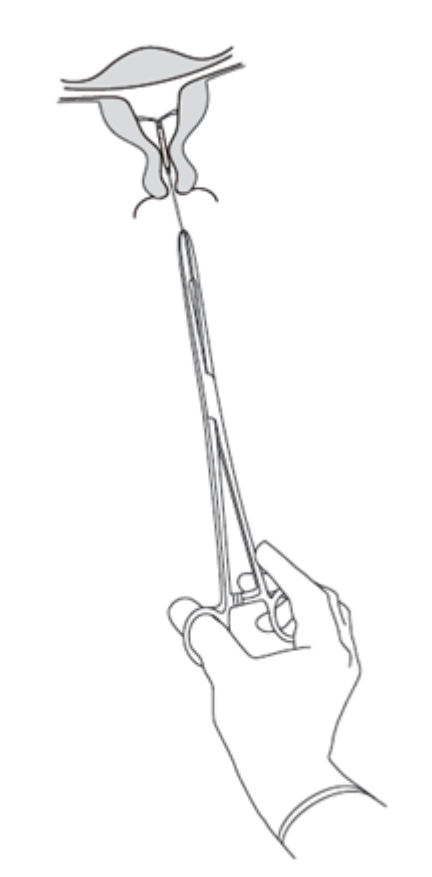
Odstranitev/zamenjava

Glede odstranitve/zamenjave glejte tudi podpoglavje 4.2, *Vstavitev in odstranitev/zamenjava*.

Zdravilo Kyleena odstranite tako, da niti povlečete s forcepsom (slika 8).

Novo zdravilo Kyleena se lahko vstavi takoj po odstranitvi starega.

Po odstranitvi zdravila Kyleena je treba preveriti ali je sistem nepoškodovan.



Slika 8

4.3 Kontraindikacije

- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo
- akutni cervicitis ali vaginitis
- poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih
- cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi
- malignomi maternice ali materničnega vratu
- na progestagen občutljivi tumorji, npr. rak dojke
- nenormalne krvavitve iz maternice neznanega vzroka
- prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi ovirali vstavitev in/ali zadrževanje intrauterinega sistema (t.j., če deformirajo maternično votlino)
- akutna bolezen jeter ali jetrni tumor
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Kyleena je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj:

- migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot so nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije,
- izredno hud glavobol,
- zlatenica,
- izrazito zvišanje krvnega tlaka,
- huda arterijska bolezen, kot sta možganska kap ali srčni infarkt.

Nizkoodmerni levonorgestrel lahko vpliva na toleranco za glukozo, zato je treba pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Kyleena, spremljati koncentracije glukoze v krvi. Pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo IUS z levonorgestrelom, režima zdravljenja praviloma ni treba spremeniti.

Zdravniški pregled/posvet

Pred vstavitvijo je treba žensko seznanimi s koristmi in tveganji povezanimi z uporabo zdravila Kyleena, vključno z znaki in simptomi perforacije maternične stene in s tveganjem za zunajmaternično nosečnost (glejte spodaj). Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk. Če je po presoji zdravnika potrebno, je treba odvzeti bris materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Pred vstavitvijo je treba ozdraviti okužbe rodil. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Kyleena vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje.

Poseben poudarek je treba nameniti učenju pravilne tehnike vstavljanja.

Vstavitev in odstranitev lahko spremljajo bolečine in krvavitve. Postopek lahko izzove vazovagalno reakcijo (npr. sinkopo ali epileptični napad pri epileptični bolnici).

Žensko je treba ponovno pregledati 4 do 6 tednov po vstavitvi, da se preveri niti in se prepriča, da je sistem v pravilnem položaju. Nato so priporočljivi kontrolni pregledi enkrat letno ali pogosteje, če je to klinično indicirano.

Zdravilo Kyleena ni primerno za postkoitalno kontracepcijo.

Primernost uporabe zdravila Kyleena za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev ali preprečevanje hiperplazije endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana. Uporaba zdravila Kyleena v teh primerih ni priporočljiva.

Zunajmaternična nosečnost

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Kyleena je bila skupna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,20 na 100 žensk-let. Približno polovica nosečnosti, do katerih pride med uporabo zdravila Kyleena, je zunajmaterničnih.

Ženske, ki razmišljajo o uporabi zdravila Kyleena, je treba opozoriti glede znakov, simptomov in tveganj za zunajmaternično nosečnost. Pri ženskah, ki med uporabo zdravila Kyleena zanosijo, je treba pomisliti in oceniti možnost zunajmaternične nosečnosti.

Pri ženskah z anamnezo zunajmaternične nosečnosti, kirurškega posega na jajcevodih ali okužbe v mali medenici, obstaja povečano tveganje za zunajmaternično nosečnost. Na zunajmaternično nosečnost je treba pomisliti ob pojavu bolečin v spodnjem delu trebuha, predvsem če se pojavijo po izostali menstrualni krvavitvi, ali če se krvavitev pojavi pri sicer amenoroični ženski.

Ker lahko zunajmaternična nosečnost vpliva na plodnost, je treba individualno za vsako žensko skrbno pretehtati koristi in tveganja povezana z uporabo zdravila Kyleena.

Vplivi na vzorec menstrualnih krvavitev

Pri večini uporabnic zdravila Kyleena so vplivi na vzorec menstrualnih krvavitev pričakovani. Ta odstopanja so posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in morda niso odvisna od delovanja jajčnikov.

V prvih mesecih uporabe so pogoste neredne krvavitve in krvavkast izcedek, potem pa se zaradi močne supresije endometrija skrajša trajanje in zmanjša obilnost menstrualnih krvavitev. Šibke krvavitve pogosto preidejo v oligomenorejo ali amenorejo.

V kliničnih preskušanjih so se krvavitve postopoma pojavljale redkeje in/ali so izostale (amenoreja). Do konca petega leta so se krvavitve pojavile redkeje in/ali so izostale (amenoreja) pri približno 26,4 % oziroma 22,6 % uporabnic. Če se menstruacija ne pojavi v 6 tednih od začetka prejšnje menstruacije, je treba pomisliti na nosečnost. Pri amenoroičnih uporabnicah ponoven test nosečnosti ni potreben, razen če je to indicirano zaradi prisotnosti drugih znakov nosečnosti.

Če krvavitve sčasoma postanejo močnejše in/ali bolj neredne, je treba opraviti ustrezne diagnostične preiskave, saj so neredne krvavitve lahko simptom endometrijskih polipov, hiperplazije ali raka. Močne krvavitve so lahko znak neopaženega iztisa IUS.

Okužbe v mali medenici

O okužbah v mali medenici so poročali med uporabo katerih koli IUS ali materničnih vložkov (IUD – *intrauterine device*). Čeprav sta zdravilo Kyleena in inserter sterilna, lahko zaradi bakterijske kontaminacije med vstavitvijo postaneta sredstvi za prenos mikroorganizmov v zgornja rodila. V kliničnih preskušanjih so medenično vnetno bolezen (MVB) bolj pogosto opazili na začetku uporabe zdravila Kyleena, kar je v skladu z objavljenimi podatki za maternične vložke, ki sproščajo baker, kjer se medenična vnetna bolezen najpogosteje pojavi v prvih 3 tednih po vstavitvi in je kasneje manj pogosta.

Pred načrtovano uporabo zdravila Kyleena je treba pri ženskah oceniti dejavnike tveganja, povezane z okužbami v mali medenici (npr. več spolnih partnerjev, spolno prenosljive okužbe, medenična vnetna bolezen v anamnezi). Okužbe v mali medenici, kot je medenična vnetna bolezen, imajo lahko resne posledice in lahko zmanjšajo plodnost in povečajo tveganje za zunajmaternično nosečnost.

Kot pri drugih ginekoloških ali kirurških posegih, se po vstavitvi IUD lahko pojavi huda okužba ali sepsa (vključno s sepsa, ki jo povzroča streptokok skupine A), čeprav je to izjemno redko.

Če se pri ženski ponavljata endometritis ali medenična vnetna bolezen ali je akutna okužba huda in se ne odzove na zdravljenje, je treba zdravilo Kyleena odstraniti.

Bakteriološke preiskave so indicirane in spremljanje bolnice je priporočljivo, tudi če so prisotni le blagi simptomi okužbe.

Iztis

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Kyleena je bila incidenca iztisa nizka (<4 % vstavitve) in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Kyleena sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Kyleena sčasoma navadno zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko močnejše krvavitve kažejo na iztis.

Tveganje za iztis je povečano pri:

- ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi,
- ženskah, ki imajo v času vstavitve večji ITM kot je normalno; to tveganje se z naraščanjem ITM postopoma povečuje.

Žensko je treba poučiti glede možnih znakov iztisa in kako naj preveri prisotnost izvlečnih niti zdravila Kyleena ter ji svetovati, da se v primeru, ko ne more otipati izvlečnih niti, posvetuje z zdravnikom. Dokler položaj zdravila Kyleena ni potrjen, je treba uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Delno iztisnjeno zdravilo Kyleena je treba odstraniti. Če je nosečnost izključena, se lahko v času odstranitve starega sistema vstavi nov sistem.

Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Kyleena. Če jih ne more otipati, se mora posvetovati z zdravnikom.

Perforacija

Intrauterino kontracepcijsko sredstvo lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali maternični vrat, najpogosteje med vstavljanjem, čeprav se to morda ne ugotovi takoj, in lahko zmanjša učinkovitost zdravila Kyleena. Če so pri vstavitvi težave in/ali se med ali po vstavitvi pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter ultrazvočni pregled, da se izključi perforacijo. V tem primeru je treba sistem odstraniti, morda bo potreben kirurški poseg.

V veliki prospektivni primerjalni neintervencijski kohortni študiji pri uporabnicah IUD ($n = 61.448$ žensk), z enoletnim obdobjem opazovanja, je bila pogostnost perforacije 1,3 (95 % IZ: 1,1 – 1,6) na 1000 vstavitev v celotni skupini preskušank; 1,4 (95 % IZ: 1,1 – 1,8) na 1000 vstavitev v skupini preskušank, ki so prejele drug IUS z levonorgestrelom in 1,1 (95 % IZ: 0,7 – 1,6) na 1000 vstavitev v skupini preskušank, ki so prejele IUD, ki sprošča baker.

Študija je pokazala, da sta bila tako dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitev do 36. tedna po porodu povezana s povečanim tveganjem za perforacijo (glejte preglednico 1). Ta dva dejavnika tveganja nista bila odvisna od vrste vstavljenega IUD.

Preglednica 1: Pogostnost perforacij na 1000 vstavitev v celotni skupini preskušank, ki so jih opazovali eno leto, razvrščenih glede na dojenje in čas od poroda do vstavitve (ženske, ki so rodile)

	dojenje v času vstavitve	ni dojenja v času vstavitve
vstavitev $\leq$ 36 tednov po porodu	5,6 (95 % IZ 3,9–7,9; $n = 6047$ vstavitev)	1,7 (95 % IZ 0,8–3,1; $n = 5927$ vstavitev)
vstavitev $>$ 36 tednov po porodu	1,6 (95 % IZ 0,0–9,1; $n = 608$ vstavitev)	0,7 (95 % IZ 0,5–1,1; $n = 41.910$ vstavitev)

Pri podaljšanju obdobja opazovanja na 5 let je bila pri podskupini uporabnic v tej študiji ($n = 39.009$ žensk, ki so imele vstavljen drug IUS z levonorgestrelom ali IUD, ki sprošča baker; povratna informacija je bila na voljo ves čas 5-letnega obdobja spremljanja pri 73 % teh žensk) pogostnost perforacije, ki so jo odkrili kadar koli med 5-letnim obdobjem opazovanja, 2,0 (95 % IZ: 1,6–2,5) na 1000 vstavitev. Dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitev do 36 tednov po porodu sta potrjena dejavnika tveganja tudi v podskupini uporabnic, ki so jih spremljali 5 let.

Tveganje za perforacije je lahko povečano pri ženskah s fiksirano retrovertirano maternico.

Ponovni pregled po vstavitvi mora biti v skladu s smernicami, navedenimi v poglavju »Zdravniški pregled/posvet«, in se lahko prilagodi, če je to klinično indicirano pri ženskah z dejavniki tveganja za perforacije.

Izginotje niti

Če na kontrolnih pregledih ob materničnem vratu ni videti niti za odstranitev, je treba izključiti neopažen iztis IUS in nosečnost. Zgodi se, da sta niti v kanalu materničnega vratu ali v maternici in se znova pojavita pri naslednji menstrualni krvavitvi. Če je nosečnost izključena, se položaj niti lahko določi z nežnim sondiranjem kanala materničnega vratu z ustreznim inštrumentom. Če niti ni mogoče najti, je treba pomisliti na iztis ali perforacijo. Položaj sistema se lahko preveri z ultrazvokom. Če ultrazvoka ni na voljo ali preiskava ni uspešna, se lahko za ugotovitev prisotnosti in lege zdravila Kyleena uporabi rentgensko slikanje.

Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli

Ker ima zdravilo Kyleena kontracepcijski učinek, predvsem lokalno znotraj maternice, pri ženskah v rodni dobi navadno ni sprememb v delovanju jajčnikov, vključno z rednim razvojem foliklov, sproščanjem oocitov in atrezijo foliklov. Včasih je atrezija folikla zapoznena in folikulogeneza se lahko nadaljuje. Takšnih povečanih foliklov klinično ni mogoče razlikovati od ovarijskih cist. V kliničnih preskušanjih so o ovarijskih cistah (vključno s hemoragičnimi ovarijskimi cistami in rupturiranimi ovarijskimi cistami) kot neželenem učinku poročali vsaj enkrat pri približno 22,2 % žensk, ki so uporabljale zdravilo Kyleena. Večina teh cist je asimptomatskih, čeprav se pri nekaterih lahko pojavijo bolečine v mali medenici ali disparevnija.

V večini primerov povečani folikli izginejo spontano v dveh do treh mesecih opazovanja. Če povečan folikel ne izgine spontano, bodo morda potrebni nadaljnje spremljanje z ultrazvokom in drugi diagnostični oz. terapevtski postopki. Redko je potreben kirurški poseg.

Psihiatrične motnje

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in simptomih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Glede možnih interakcij je treba prebrati tudi podatke o zdravilih vseh sočasno predpisanih zdravil.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Kyleena

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov.

Učinkovine, ki povečajo očistek levonorgestrela, npr.:

fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, in verjetno tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Vpliv teh zdravil na kontracepcijski učinek zdravila Kyleena ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena.

Učinkovine, ki imajo spremenljiv učinek na očistek levonorgestrela, npr.:

Zaviralci proteaz HIV/hepatitisa C in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije progestina, če se jemljejo sočasno s spolnimi hormoni.

Učinkovine, ki zmanjšajo očistek levonorgestrela (zaviralci encimov):

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije progestina.

Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging)

Predklinično testiranje drugega IUS z levonorgestrelom z enako velikim srebrnim obročkom in telesom v obliki črke T je pokazalo, da se slikanje pri ženski, ki ima vstavljeno zdravilo Kyleena (MR pogojno) lahko varno opravi pod naslednjimi pogoji:

- statično magnetno polje 3 Tesla ali manj,
- prostorski gradient polja 36000 Gauss/cm (360 T/m) ali manj
- maksimalna stopnja specifične absorpcije za celo telo (SAR) 4 W/kg v nadzorovanem načinu prve stopnje za 15 minut neprekinjenega slikanja

V predkliničnem testiranju je predhodno omenjeni IUS z levonorgestrelom povzročil dvig temperature, ki je enak ali manjši od 1,8 °C pri maksimalni stopnji specifične absorpcije za celo telo (SAR) 2,9 W/kg, pri 15-minutnem MRI pri 3 T z uporabo tuljave za oddajanje/sprejemanje. Če se z magnetno resonanco slika področja, kjer je zdravilo Kyleena ali v relativni bližini le-tega, se lahko pojavi manjše število slikovnih artefaktov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Uporaba intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Po odstranitvi intrauterinega dostavnega sistema se plodnost pri ženskah povrne na normalo (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Vstavitev zdravila Kyleena nosečnicam je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med uporabo zdravila Kyleena zanosi, je treba izključiti zunajmaternično nosečnost in sistem odstraniti takoj, ko je mogoče, saj lahko vsak intrauterini kontraceptiv *in situ* poveča tveganje za splav ali prezgodnji porod. Odstranitev zdravila Kyleena ali sondiranje maternice lahko prav tako povzročita spontani splav. Če ženska želi donositi in sistema ni mogoče odstraniti, jo je treba seznaniti s tveganji in možnimi posledicami prezgodnjega poroda za otroka. Potek nosečnosti je treba v tem primeru skrbno spremljati. Ženski je treba svetovati, da zdravnika obvesti o vseh simptomih, ki bi lahko pomenili zaplete v nosečnosti, npr. krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha hkrati z zvišano telesno temperaturo.

Poleg navedenega, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za virilizacijo ploda ženskega spola zaradi intrauterine izpostavljenosti levonorgestrelu. Po lokalni izpostavljenosti levonorgestrelu med nosečnostjo zaradi vstavljenega IUS z levonorgestrelom so poročali o posameznih primerih maskulinizacije zunanjih genitalij pri plodu ženskega spola.

Dojenje

Na splošno kaže, da uporaba katere koli metode, ki vsebuje samo progestagen, od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Intrauterini dostavni sistem, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na količino ali kakovost materinega mleka. Pri doječih materah v materino mleko prehajajo majhne količine progestagena (približno 0,1 % odmerka levonorgestrela).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kyleena nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Kyleena pojavijo spremembe v vzorcu menstrualnih krvavitev. Sčasoma se pogostnost amenoreje in redkih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih, nerednih in pogostih krvavitev. V kliničnih preskušanjih so opazili naslednje vzorce krvavitev:

Preglednica 2: Vzorci krvavitev, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Kyleena

Zdravilo Kyleena	Prvih 90 dni	Drugih 90 dni	Konec 1. leta	Konec 3. leta	Konec 5. leta
Amenoreja	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Redke krvavitve	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Pogoste krvavitve	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Podaljšane krvavitve*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Neredne krvavitve	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*ženske s podaljšanimi krvavitvami so lahko vključene tudi v eno od drugih kategorij (razen amenoreje)

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Kyleena, so povzete v spodnji preglednici. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje/depresija zmanjšan libido	
Bolezni živčevja	glavobol	migrena	
Žilne bolezni		omotica	
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu/mali medenici	navzea	
Bolezni kože in podkožja	akne/seboreja	alopecija	hirzutizem
Motnje reprodukcije in dojk	spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, redkimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista*, vulvovaginitis	okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popolni ali delni), izcedek iz spolovil	perforacija maternice**
Preiskave		povečana telesna masa	

*V kliničnih preskušanjih so morali o ovarijskih cistah poročati kot o neželenih učinkih, če je šlo za nenormalne, nefunkcionalne ciste in/ali ciste s premerom > 3 cm pri ultrazvočnem pregledu.

** Pogostnost temelji na podatkih iz velike prospektivne primerjalne neintervencijske kohortne študije pri ženskah, ki so uporabljale drug IUS z levonorgestrelom ali IUD, ki sprošča baker, ki je pokazala, da sta dojenje v času vstavitve in vstavitve do 36 tednov po porodu neodvisna dejavnika tveganja za perforacijo (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih z zdravilom Kyleena, v katera niso bile vključene doječe ženske, je bila pogostnost perforacije opredeljena kot »redka«.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri uporabi IUS z levonorgestrelom so poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom.

Če ženska med uporabo zdravila Kyleena zanosi, je relativna verjetnost, da je ta nosečnost zunajmaternična, povečana (glejte poglavje 4.4, Zunajmaternična nosečnost).

Niti za odstranitev lahko čuti partner med spolnim odnosom.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v povezavi s postopkom vstavitve ali odstranitve zdravila Kyleena: bolečina med postopkom, krvavitev med postopkom, z vstavitvijo povezana vazovagalna reakcija z omotičnostjo ali sinkopo. Postopek lahko izzove epileptični napad pri epileptični bolnici.

Po vstavitvi IUD so poročali o primerih sepse (vključno s sepo, ki jo povzroča streptokok skupine A) (glejte poglavje 4.4, Okužbe v mali medenici).

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da je varnostni profil zdravila Kyleena pri mladostnicah, mlajših od 18 let, enak kot pri ženskah, starejših od 18 let. Za podatke o varnosti pri mladostnicah glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatek ni potreben.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: plastični maternični vložki z dodatkom progestogenov, oznaka ATC: G02BA03

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Kyleena ima predvsem lokalne progestagenske učinke v maternični votlini.

Velika koncentracija levonorgestrela v endometriju zavira estrogenske in progesteronske receptorje v endometriju. Endometrij postane relativno neobčutljiv za estradiol v obtoku, opazen pa je močan antiproliferacijski učinek. Med uporabo so opazne morfološke spremembe endometrija in blaga

lokalna reakcija na tujek. Zgostitev cervikalne sluzi preprečuje prehod spermijev skozi kanal materničnega vratu. Lokalno okolje v maternici in jajcevodih zavira gibljivost spermijev in njihovo delovanje ter tako preprečuje oploditev. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Kyleena so ovulacijo opazili pri večini preučevanih žensk v podskupini. Znake ovulacije so opazili pri 23 od 26 žensk v prvem letu, pri 19 od 20 žensk v drugem letu in pri vseh 16 ženskah v tretjem letu. V četrtem letu so se znaki ovulacije pojavili pri eni ženski, ki je ostala v podskupini, v petem letu pa v tej podskupini ni ostala nobena ženska.

Klinična učinkovitost in varnost

Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Kyleena so preučevali v kliničnem preskušanju s 1452 ženskami (ki so uporabljale zdravilo Kyleena), starimi 18–35 let, vključno z 39,5 % (574) žensk, ki še niso rodile in od katerih jih 84,0 % (482) ni bilo nikoli nosečih. Po enem letu je bil Pearllov indeks 0,16 (95 % interval zaupanja 0,02–0,58) in po petih letih 0,29 (95 % interval zaupanja 0,16–0,50). Stopnja neuspeha je bila približno 0,2 % po enem letu, kumulativna stopnja neuspeha po 5 letih pa približno 1,4 %. Stopnja neuspeha vključuje tudi nosečnosti po neopaženih iztisih in perforacijah. Uporaba IUS, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. V 5 letni študiji z zdravilom Kyleena je 116 od 163 (71,2 %) žensk, ki so prenehale z uporabo, ker so želele zanositi, zanosilo v 12 mesecih po odstranitvi sistema.

Varnostni profil drugega nizkoodmernega IUS z levonorgestrelom, ki so ga opazovali v študiji, v katero so bile vključene 304 mladostnice, je v skladu s profilom pri odrasli populaciji. Pričakovano je, da je učinkovitost pri mladostnicah, mlajših od 18 let enaka kot pri ženskah, starejših od 18 let.

Pri uporabi zdravila Kyleena so spremembe v vzorcu menstrualnih krvavitev posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in ne odražajo nujno dejanskega ovarijskega ciklusa. Pri ženskah z različnimi vzorci krvavitev niso našli očitnih razlik v razvoju folikla, ovulaciji in tvorbi estradiola in progesterona. V procesu zaviranja proliferacije endometrija se lahko v prvem mesecu uporabe krvavkast izcedek pojavi pogosteje. Nato močna supresija endometrija skrajša trajanje in zmanjša obilnost menstrualnih krvavitev med uporabo zdravila Kyleena. Blage krvavitve pogosto preidejo v oligomenorejo ali amenorejo. Delovanje jajčnikov ostane normalno in ravni estradiola se ohranijo tudi pri uporabnicah zdravila Kyleena, ki so amenoroične.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel se sprošča lokalno v maternično votlino. *In vivo* krivulja sproščanja je na začetku značilno strma, nato pa progresivno počasi pada, zato je od prvega leta do konca načrtovane 5-letne uporabe sprememba majhna. Ocenjene *in vivo* hitrosti vnosa za različna časovna obdobja so navedene v preglednici 3.

Preglednica 3: Ocenjene *in vivo* hitrosti sproščanja na podlagi *ex vivo* opazovanih podatkov o ostanku vsebnosti

Čas	Ocenjena <i>in vivo</i> hitrost sproščanja [mikrogramov/24 ur]
24 dni po vstavitvi	17,5
60 dni po vstavitvi	15,3
1 leto po vstavitvi	9,8
3 leta po vstavitvi	7,9
5 let po vstavitvi	7,4
Povprečje v času 1. leta	12,6
Povprečje v času 5 let	9,0

Absorpcija

Glede na izmerjene serumske koncentracije se začne levonorgestrel iz IUS sproščati v maternično votlino takoj po vstavitvi. Sistemsko razpoložljivega je več kot 90 % sproščenega levonorgestrela. Največje serumske koncentracije levonorgestrela so dosežene v prvih dveh tednih po vstavitvi zdravila Kyleena. Sedem dni po vstavitvi je bila ugotovljena povprečna koncentracija levonorgestrela 162 pg/ml (5. percentil: 81 pg/ml – 95. percentil: 308 pg/ml). Nato serumske koncentracije levonorgestrela sčasoma padajo in po treh letih dosežejo povprečne koncentracije 91 pg/ml (5. percentil: 47 pg/ml – 95. percentil: 170 pg/ml) in po petih letih 83 pg/ml (5. percentil: 45 pg/ml – 95. percentil: 153 pg/ml). Pri uporabi intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, visoka lokalna izpostavljenost učinkovini v maternični votlini povzroči močan koncentracijski gradient preko endometrija v miometrij (gradient iz endometrija v miometrij > 100-kraten) in majhne koncentracije levonorgestrela v serumu (gradient iz endometrija v serum > 1.000-kraten).

Porazdelitev

Levonorgestrel je nespecifično vezan na serumski albumin in specifično na spolne hormone vežoč globulin (SHBG - sex hormone-binding globulin). Manj kot 2 % levonorgestrela v obtoku je prisotnega kot prosti steroid. Levonorgestrel se z visoko afiniteto veže na SHBG. Skladno s tem spremembe v koncentraciji SHBG v serumu vplivajo na povečanje (pri večjih koncentracijah SHBG) ali zmanjšanje (pri manjših koncentracijah SHBG) skupne koncentracije levonorgestrela v serumu. V prvih treh mesecih po vstavitvi zdravila Kyleena se koncentracija SHBG v povprečju zmanjša za približno 30 % in nato ostane relativno stabilna v obdobju 5 let uporabe. Povprečni navidezni volumen porazdelitve levonorgestrela je približno 106 l.

Biotransformacija

Levonorgestrel se v znatni meri presnovi. Najpomembnejši presnovni poti sta redukcija $\Delta 4$ -3-okso skupine in hidroksilacija na mestih 2α , 1β in 16β , ki jima sledi konjugacija. CYP3A4 je glavni encim, ki je vključen v oksidativno presnovo levonorgestrela. Dostopni *in vitro* podatki kažejo, da so s CYP posredovane reakcije biotransformacije lahko manjšega pomena za levonorgestrel v primerjavi z redukcijo in konjugacijo.

Izločanje

Celotni očistek levonorgestrela iz plazme je približno 1,0 ml/min/kg. V nespremenjeni obliki se levonorgestrel izloči le v sledovih. Presnovki se izločajo v blatu in seču v razmerju približno 1. Razpolovni čas izločanja je približno en dan.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika levonorgestrela je odvisna od koncentracije SHBG, na katero pa vplivajo estrogeni in androgeni. Zmanjšanje koncentracije SHBG povzroči zmanjšanje celokupne koncentracije levonorgestrela v serumu. To kaže, da je farmakokinetika levonorgestrela glede na čas nelinearna. Glede na to, da zdravilo Kyleena deluje predvsem lokalno, ni pričakovati, da bi to vplivalo na učinkovitost zdravila Kyleena.

Pediatrična populacija

V enoletni študiji III. faze pri mladostnicah po prvi menstruaciji (povprečno starih 16,2 leti; v starosti 12 do 18 let), ki so uporabljale drug nizkoodmerni IUS z levonorgestrelom, je analiza farmakokinetike pri 283 mladostnicah pokazala, da je ocenjena serumska koncentracija levonorgestrela rahlo večja (10 %) pri mladostnicah v primerjavi z odraslimi ženskami. To je povezano z na splošno nižjo telesno maso pri mladostnicah. Meje, ki so jih določili za mladostnice, so v mejah, določenih za odrasle ženske, in so zelo podobne. Pri zdravilu Kyleena ni pričakovati razlik v farmakokinetiki med mladostnicami in odraslimi ženskami.

Etnične razlike

Izvedena je bila 3-letna študija III. faze v Azijsko-Pacifiški regiji (93 % azijskih žensk, 7 % drugih etničnih skupin) z uporabo drugega nizkoodmernega IUS z levonorgestrelom. Primerjava farmakokinetičnih značilnosti levonorgestrela pri azijskem prebivalstvu te študije s kavkaško populacijo iz druge študije III. faze ni pokazala klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti in drugih farmakokinetičnih parametrih. Dodatno je bila dnevna stopnja sproščanja IUS z levonorgestrelom enaka pri obeh populacijah.

Pri zdravilu Kyleena ni pričakovati razlik v farmakokinetiki med ženskami iz različnih etničnih skupin

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, farmakokinetike in toksičnosti, vključno z genotoksičnostjo in kancerogenim potencialom levonorgestrela, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah na opicah z intrauterinim sproščanjem levonorgestrela od 9 do 12 mesecev, so potrdili, da je učinkovina lokalno farmakološko učinkovita, da jo telo lokalno dobro prenaša in ni znakov sistemske toksičnosti. Po intrauterini uporabi levonorgestrela pri kuncih niso opazili embriotoksičnosti.

Varnost elastomernih sestavin hormonskega rezervoarja, polietilenskih in polipropilenskih snovi, kot tudi srebrnega obročka izdelka in kombinacije elastomerov in levonorgestrela so ocenili s preiskavami genetske toksikologije v standardnih *in vitro* ter *in vivo* testnih sistemih kot tudi v testih biokompatibilnosti na miših, podganah, morskih prašičkih, kuncih ter *in vitro* testnih sistemih. Bioinkompatibilnosti niso ugotovili.

Ocena tveganja za okolje (ERA - Environmental Risk Assessment)

Študije ocene tveganja za okolje, so pokazale, da lahko levonorgestrel predstavlja nevarnost za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polidimetilsiloksanski elastomer
brezvodni koloidni silicijev dioksid
polietilen
barijev sulfat
polipropilen
bakrov ftalocianin
srebro

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

To zdravilo je posamično pakirano v termično obdelan pretisni omot (PETG) s folijo (PE), ki se jo lahko odstrani/odlepi.

Velikosti pakiranj: 1 x 1 in 5 x 1

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Pri vsakem sistemu je treba upoštevati aseptične pogoje za ravnanje z zdravilom. Če je pečat na sterilnem pakiranju pretrgan, je treba sistem zavreči z upoštevanjem lokalnih smernic za ravnanje z biološko nevarnimi odpadki. Na ta način je treba zavreči tudi odstranjeno zdravilo Kyleena in inserter.

Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02281/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9.1.2017

Datum zadnjega podaljšanja: 8.9.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.9.2021