

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kyleena, 19,5 mg, system terapeutyczny domaciczny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System terapeutyczny domaciczny zawiera 19,5 mg lewonorgestrelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Szczegółowe informacje na temat szybkości uwalniania, patrz punkt 5.2.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System terapeutyczny domaciczny.

Produkt składa się z białawego lub jasnożółtego cylindra uwalniającego lewonorgestrel, pokrytego półmatową membraną, umieszczonego na pionowym trzonie systemu w kształcie litery "T". Ponadto pionowy trzon zawiera pierścień ze srebra znajdujący się blisko poziomych ramion. Jeden koniec białego korpusu „T” zakończony jest pętlą, a na drugim końcu znajdują się dwa poziome ramiona. Do pętli przymocowane są niebieskie nitki, służące do usuwania systemu. Pionowy trzon systemu domacicznego jest umieszczony w rurce wprowadzającej, na końcu aplikatora. Aplikator składa się z uchwytu i suwaka, które są zintegrowane z wstępnie wygiętą rurką aplikatora wyposażoną w ogranicznik, blokadę oraz tłok. Nitki do usuwania znajdują się wewnątrz rurki aplikatora oraz uchwytu.

Wymiary produktu Kyleena: 28x30x1,55 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja przez okres do 5 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

System Kyleena zakłada się do jamy macicy i zachowuje on skuteczność przez okres do 5 lat.

Założenie i usunięcie/wymiana systemu

Zaleca się, aby system Kyleena zakładany był wyłącznie przez lekarzy lub personel medyczny doświadczony w zakładaniu systemów terapeutycznych domacicznych i (lub) po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie zakładania systemu Kyleena.

System Kyleena należy zakładać do jamy macicy w ciągu 7 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. System Kyleena można wymienić na nowy w dowolnym dniu cyklu. System Kyleena można również założyć bezpośrednio po poronieniu, które nastąpiło w pierwszym trymestrze ciąży.

Założenie systemu po porodzie może nastąpić dopiero po całkowitej inwolucji macicy, jednak nie wcześniej niż 6tygodni po porodzie. W przypadku znacznego opóźnienia inwolucji należy rozważyć odczekanie 12tygodni po porodzie.

W przypadku trudności w zakładaniu i (lub) nietypowego bólu lub krwawienia w czasie zakładania lub po założeniu, należy rozważyć możliwość perforacji i niezwłocznie podjąć odpowiednie działania, takie jak badanie fizykalne i USG. Samo badanie fizykalne może być niewystarczające do wykluczenia częściowej perforacji.

System Kyleena można odróżnić od innych systemów terapeutycznych domacicznych po obecności srebrnego pierścienia widocznego w badaniu USG oraz niebieskim kolorze nitki do usuwania systemu. Korpus w kształcie litery T systemu Kyleena zawiera siarczan baru, który powoduje, że jest on widoczny w badaniu rentgenowskim.

System Kyleena usuwa się poprzez delikatne pociągnięcie kleszczykami za nitki. Jeśli nitki nie są widoczne, a w badaniu USG stwierdza się, że system znajduje się w jamie macicy, można go usunąć za pomocą wąskich kleszczyków. Może to wymagać rozszerzenia kanału szyjki macicy lub interwencji chirurgicznej.

System należy usunąć nie później niż na koniec pięcioletniego okresu stosowania. Jeśli pacjentka chce nadal stosować tę samą metodę, niezwłocznie po usunięciu poprzedniego systemu można założyć nowy system.

Jeśli pacjentka nie planuje ciąży, system należy usuwać w ciągu 7 dni od rozpoczęcia miesiączki, pod warunkiem że u pacjentki występuje regularne miesiączkowanie. Jeśli system zostanie usunięty w innym momencie cyklu lub u pacjentki nie występuje regularne miesiączkowanie, a pacjentka odbyła stosunek płciowy w ciągu poprzedniego tygodnia, istnieje ryzyko zajścia w ciążę. W celu zapewnienia ciągłej antykoncepcji należy natychmiast założyć nowy system lub rozpocząć stosowanie innej metody antykoncepcyjnej.

Po usunięciu systemu Kyleena należy go ocenić, aby upewnić się, że nie został naruszony.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie ma wskazania do stosowania systemu Kyleena u kobiet po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Systemu Kyleena nie badano u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby. System Kyleena jest przeciwwskazany u kobiet z ostrą chorobą wątroby lub nowotworem wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Systemu Kyleena nie badano u kobiet z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie tego produktu przed pierwszą miesiączką jest niewskazane. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności u młodzieży – patrz punkt 5.1.

Sposób podawania

Do zakładania przez lekarza, z zastosowaniem zasad aseptyki.

System Kyleena jest dostarczany w sterylnym opakowaniu ze zintegrowanym aplikatorem, który obsługuje się jedną ręką. Nie należy otwierać opakowania do chwili rozpoczęcia procedury zakładania. Nie sterylizować ponownie. W dostarczonej postaci system Kyleena jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie stosować, jeśli blister jest uszkodzony lub otwarty. Nie zakładać po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po: Termin ważności (EXP).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

System Kyleena jest dostarczany wraz z kartą przypominającą dla pacjentki w tekturowym opakowaniu zewnętrznym. Kartę przypominającą dla pacjentki należy wypełnić i przekazać pacjentce po założeniu systemu.

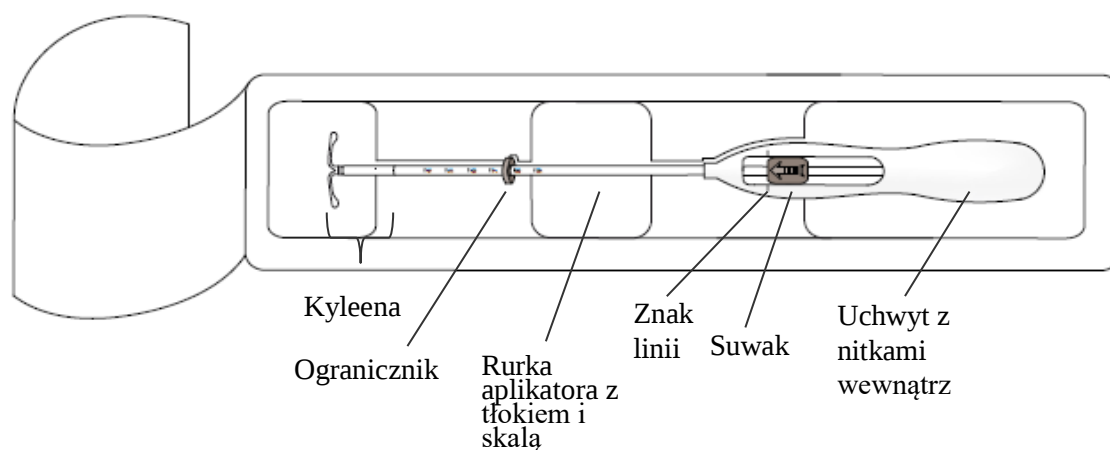
Przygotowanie do założenia

- Zbadać pacjentkę w celu ustalenia wielkości i położenia macicy, w celu wykrycia jakichkolwiek oznak ostrych zakażeń dróg rodnych lub innych przeciwwskazań do założenia systemu Kyleena. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących ciąży należy wykonać test ciążowy.
- Wprowadzić wziernik, uwidocznić szyjkę macicy i następnie dokładnie przemyć szyjkę macicy i pochwę odpowiednim roztworem antyseptycznym.
- W razie potrzeby skorzystać z pomocy asysty.
- Uchwycić haczykami chirurgicznymi lub innymi kleszczykami szyjkę macicy za jej przednią wargę w celu stabilizacji macicy. Jeśli macica jest tyłopochylona, bardziej odpowiednie może być chwycenie za tylną wargę szyjki macicy. Lekkie pociągnięcie kleszczyków może wyprostować kanał szyjki macicy. Kleszczyki powinny pozostać w tej pozycji i należy zachować delikatne naciągnięcie szyjki macicy w czasie procedury zakładania.
- Wprowadzić sondę maciczną przez kanał szyjki macicy do dna w celu pomiaru głębokości i potwierdzenia kierunku jamy macicy oraz wykluczenia obecności nieprawidłowości wewnątrz macicy (np. przegrody, włókniakomięśniaki podśluzówkowe) lub poprzednio założonych domacicznych środków antykoncepcyjnych, które nie zostały usunięte. W przypadku napotkania trudności należy rozważyć rozszerzenie kanału. Jeśli konieczne jest rozszerzenie szyjki macicy, należy rozważyć zastosowanie znieczulenia i (lub) blokady okołoszyjkowej.

Zakładanie

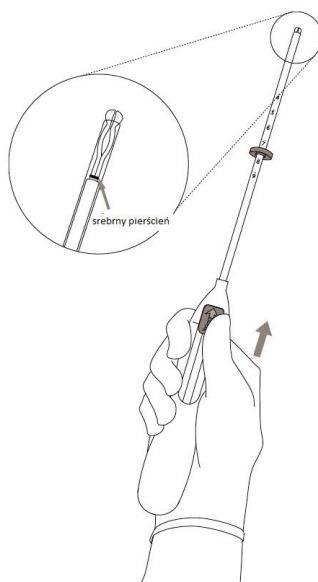
1. Najpierw całkowicie otworzyć sterylne opakowanie (Rycina 1). Następnie zastosować technikę aseptyczną i sterylne rękawiczki.

Rycina 1



2. Przesunąć suwak **do przodu** w kierunku wskazanym strzałką do oporu w celu załadowania systemu Kyleena do rurki wprowadzającej (Rycina 2).

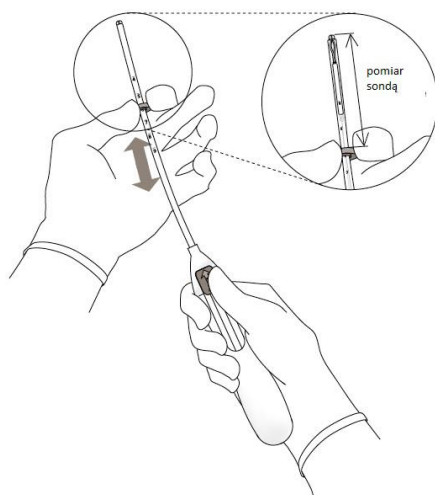
Rycina 2



WAŻNE! Nie przesunąć suwaka w dół, ponieważ może to spowodować przedwczesne zwolnienie systemu Kyleena. Po zwolnieniu nie można ponownie załadować systemu Kyleena.

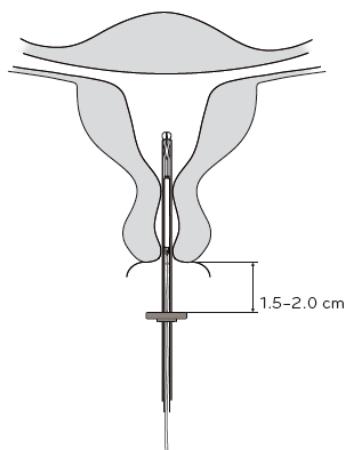
3. Trzymając suwak w najdalszym położeniu, ustawić **górną** krawędź ogranicznika w taki sposób, aby odpowiadała zmierzonej sondą głębokości macicy (Rycina 3).

Rycina 3



4. Trzymając suwak w **najdalszym** położeniu wprowadzić rurkę aplikatora przez szyjkę macicy, aż ogranicznik znajdzie się około 1,5-2,0 cm od szyjki macicy (Rycina 4).

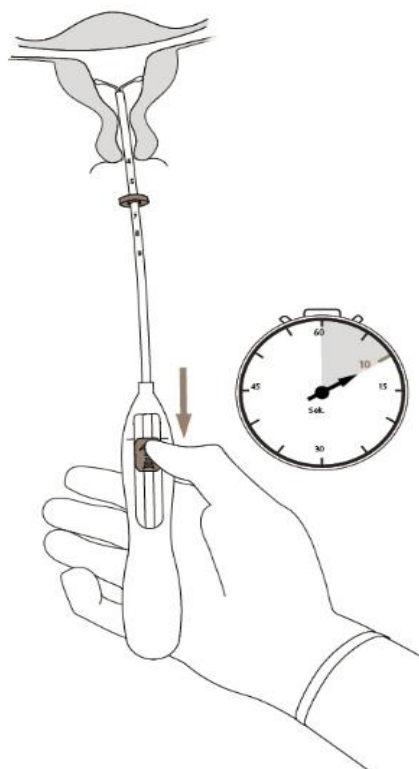
Rycina 4



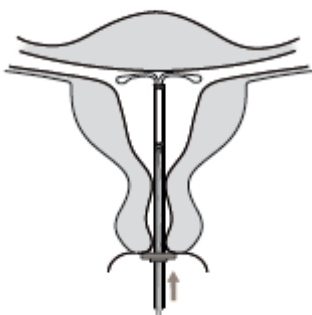
WAŻNE! Nie wprowadzać aplikatora na siłę. W razie potrzeby rozszerzyć kanał szyjki macicy.

Rycina 5

5. Trzymając aplikator nieruchomo, **przesunąć suwak aż do znaku linii** w celu rozwarcia poziomych ramion systemu Kyleena (Rycina 5). Odczekać 5-10 sekund do całkowitego rozwarcia poziomych ramion.



6. Delikatnie wprowadzić aplikator w kierunku dna jamy macicy **aż ogranicznik dotknie szyjki macicy**. System Kyleena znajduje się wówczas w położeniu przy dnie macicy (Rycina 6).



Rycina 6

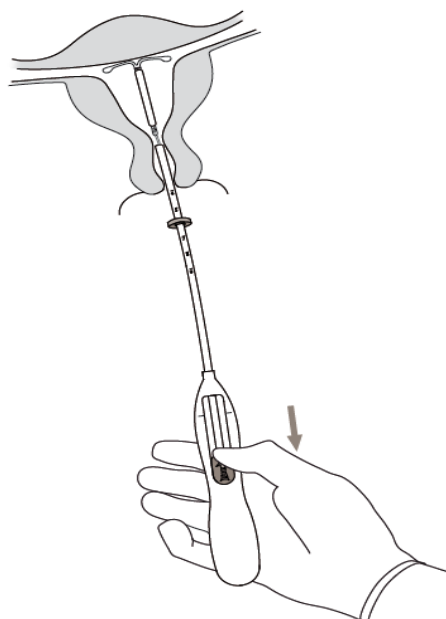
7. Trzymając aplikator na miejscu, uwolnić system Kyleena, przesuwając suwak całkowicie do dołu

(Rycina 7).

Trzymając suwak całkowicie na dole, delikatnie usunąć aplikator poprzez jego wyciągnięcie.

Obciąć nitki

pozostawiając 2-3 cm, które będą widoczne na zewnątrz szyjki macicy.



Rycina 7

WAŻNE! W przypadku podejrzenia, że system nie znajduje się w prawidłowym położeniu, należy sprawdzić jego lokalizację (np. w badaniu USG). Usunąć system, jeśli nie jest prawidłowo umieszczony w jamie macicy. Usuniętego systemu nie wolno ponownie zakładać.

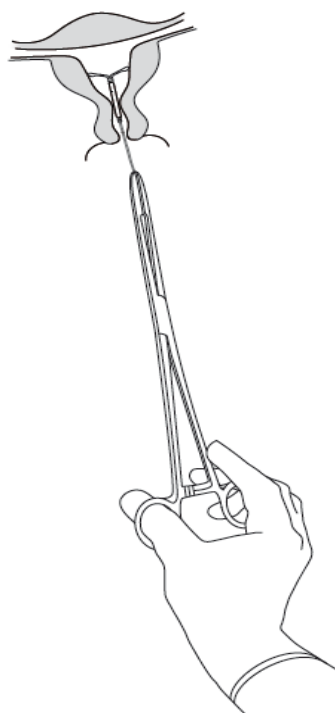
Usunięcie/wymiana systemu

Usunięcie/wymiana systemu – patrz punkt 4.2 *Założenie i usunięcie/wymiana systemu*.

System Kyleena usuwa się poprzez pociągnięcie kleszczykami za nitki (Rycina 8).

Nowy system Kyleena można założyć niezwłocznie po usunięciu poprzedniego.

Po usunięciu systemu Kyleena należy go ocenić, aby upewnić się, że nie został uszkodzony.



Rycina 8

4.3 Przeciwwskazania

- ciąża (patrz punkt 4.6);
- ostre lub nawracające zapalenie narządów miednicy mniejszej lub choroby związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń narządów miednicy mniejszej;
- ostre zapalenie szyjki macicy lub zapalenie pochwy;
- poporodowe zapalenie błony śluzowej macicy lub zakażenie macicy po poronieniu w ciągu ostatnich trzech miesięcy;
- śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy do ustąpienia;
- nowotwór złośliwy trzonu lub szyjki macicy;
- nowotwory progesteronozależne, np. rak piersi;
- nieprawidłowe krwawienia z pochwy o nieznanej etiologii;
- wrodzone lub nabyte zmiany w jamie macicy, w tym włókniakomięśniaki, które mogłyby utrudniać założenie i (lub) utrzymanie systemu wewnątrzmacicznego (tzn. jeśli zniekształcają jamę macicy);
- ostra choroba wątroby lub nowotwór wątroby;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

System Kyleena należy stosować ostrożnie po konsultacji z lekarzem specjalistą, bądź należy rozważyć jego usunięcie w przypadku występowania lub pojawienia się po raz pierwszy następujących stanów:

- migrena, migrena ogniskowa z asymetrycznymi ubytkami pola widzenia lub z innymi objawami wskazującymi na przemijające niedokrwienie mózgu
- wyjątkowo silny ból głowy
- żółtaczka
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- ciężka choroba związana z tętnicami, taka jak udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego.

Lewonorgestrel w małych dawkach może wpływać na tolerancję glukozy; u kobiet chorujących na cukrzycę, stosujących system Kyleena, należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Na ogół nie ma jednak potrzeby modyfikowania schematu terapeutycznego u kobiet chorych na cukrzycę, stosujących system terapeutyczny domaciczny uwalniający lewonorgestrel.

Badania/konsultacje medyczne

Przed założeniem systemu pacjentkę należy poinformować o korzyściach i ryzyku, związanych ze stosowaniem systemu Kyleena, w tym objawach klinicznych perforacji oraz ryzyku ciąży pozamacicznej – patrz poniżej. Należy wykonać badanie lekarskie, w tym badanie ginekologiczne i badanie piersi. W razie potrzeby należy wykonać wymaz z szyjki macicy, zgodnie z oceną lekarza. Należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży i wykluczyć choroby przenoszone drogą płciową. Przed założeniem systemu należy wyleczyć zakażenia dróg rodnych. Należy określić położenie macicy oraz wielkość jamy macicy. Umieszczenie systemu Kyleena na dnie macicy jest ważne w celu maksymalnego zwiększenia skuteczności i zmniejszenia ryzyka wypadnięcia systemu. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji dotyczących zakładania systemu.

Należy położyć nacisk na szkolenie w zakresie prawidłowej techniki zakładania.

Zakładaniu i usuwaniu systemu może towarzyszyć ból lub krwawienie. Procedury te mogą spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnej (np. omdlenie lub napad padaczkowy u pacjentek chorych na padaczkę).

Pacjentkę należy ponownie zbadać w ciągu 4-6 tygodni po założeniu systemu w celu sprawdzenia nitek i upewnienia się, czy system jest w prawidłowym położeniu. Następnie wizyty kontrolne są zalecane raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych.

System Kyleena nie jest przeznaczony do stosowania jako metoda antykoncepcji postkoitalnej (awaryjnej).

Nie oceniano stosowania systemu Kyleena w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych lub w celu ochrony przed rozrostem endometrium podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej za pomocą estrogenów. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania tego systemu w wymienionych wskazaniach.

Ciąża pozamaciczna

W badaniach klinicznych całkowita częstość występowania ciąży pozamacicznej podczas stosowania systemu Kyleena wynosiła około 0,20 na 100 kobietolat. Około połowa ciąż, do których dochodzi podczas stosowania systemu Kyleena, to ciążę pozamaciczne.

Kobietom rozważającym rozpoczęcie stosowania systemu Kyleena należy udzielić porady na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych ciąży pozamacicznej, jak też związanych z nią zagrożeń.

U kobiet, które zaszły w ciążę podczas stosowania systemu Kyleena, należy brać pod uwagę możliwość ciąży pozamacicznej i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w tym kierunku.

U kobiet z przebytą ciążą pozamaciczną, po zabiegach chirurgicznych na jajowodach lub z zakażeniem narządów miednicy mniejszej zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży pozamacicznej należy rozważyć w przypadku wystąpienia bólu w podbrzuszu, szczególnie w powiązaniu z brakiem krwawienia miesięczkowego lub jeśli krwawienie pojawi się u kobiet niemiesiączkujących.

Ponieważ ciąża pozamaciczna może mieć wpływ na przyszłą płodność, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem systemu Kyleena u poszczególnych kobiet.

Wpływ na schemat krwawienia miesięczkowego

Wpływ na schemat krwawienia miesięczkowego jest oczekiwany u większości kobiet stosujących system Kyleena. Zmiany takie są wynikiem bezpośredniego wpływu lewonorgestrelu na błonę śluzową macicy i mogą nie być skorelowane z aktywnością jajników.

W pierwszych miesiącach stosowania często występuje nieregularne krwawienie i plamienie. Następnie w wyniku silnego zahamowania endometrium dochodzi do skrócenia czasu trwania i zmniejszenia obfitości krwawienia miesięczkowego. Skąpe krwawienia często przekształcają się w rzadkie krwawienia lub brak miesiączek.

W badaniach klinicznych rzadkie krwawienia i(lub) brak miesiączki rozwijały się stopniowo. Do końca piątego roku zaburzenia te stwierdzono odpowiednio u około 26,4% i 22,6% kobiet stosujących system. Należy rozważyć możliwość ciąży, jeśli miesiączka nie występuje w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia poprzedniej miesiączki. U kobiet niemiesiączkujących wielokrotne wykonywanie testu ciążowego nie jest konieczne, chyba że wystąpią inne oznaki ciąży.

Jeśli krwawienia się nasilą i(lub) staną bardziej nieregularne w miarę upływu czasu, należy podjąć odpowiednie działania diagnostyczne, ponieważ nieregularne krwawienia mogą być objawem polipów endometrialnych, hiperplazji lub raka. Obfite krwawienie może być objawem przeoczonego wydalenia systemu terapeutycznego domacicznego.

Zakażenia w obrębie miednicy

Podczas stosowania systemów terapeutycznych domacicznych lub wkładek wewnątrzmacicznych zgłaszano występowanie zakażenia narządów miednicy mniejszej. Mimo iż system Kyleena i aplikator

są sterylne, to mogą one, wskutek zanieczyszczenia bakteryjnego podczas zakładania, stać się nośnikami bakterii do górnego odcinka dróg rodnych. W badaniach klinicznych zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *Pelvic Inflammatory Disease*, PID) obserwowano częściej na początku stosowania systemu Kyleena, co jest zgodne z opublikowanymi danymi dotyczącymi wkładek wewnątrzmacicznych zawierających miedź, w przypadku których największy wskaźnik PID występuje w okresie pierwszych 3 tygodni po założeniu, a następnie zmniejsza się.

Przed dokonaniem wyboru, dotyczącego zastosowania systemu Kyleena, pacjentkę należy poddać pełnej ocenie w kierunku czynników ryzyka zakażenia narządów miednicy mniejszej (np. wielu partnerów seksualnych, zakażenia przenoszone drogą płciową, wcześniejsze występowanie PID w wywiadzie). Zakażenia narządów miednicy mniejszej, takie jak PID, mogą mieć poważne konsekwencje i mogą niekorzystnie wpływać na płodność i zwiększać ryzyko ciąży pozamajaczej.

Podobnie jak w przypadku innych zabiegów ginekologicznych lub chirurgicznych, po założeniu systemu terapeutycznego domacicznego może rozwinąć się ciężkie zakażenie lub posocznica (w tym posocznica wywołana przez paciorkowce z grupy A), choć jest to wyjątkowo rzadkie.

Jeśli u pacjentki występuje nawracające zapalenie błony śluzowej macicy lub zapalenie narządów miednicy mniejszej, lub jeśli ostre zakażenie jest ciężkie, lub nie odpowiada na leczenie, konieczne jest usunięcie systemu Kyleena.

Wskazane są badania bakteriologiczne i zalecana jest obserwacja, nawet jeśli występują nieznaczne objawy wskazujące na zakażenie.

Wypadnięcie systemu

W badaniach klinicznych systemu Kyleena częstość wypadnięcia systemu była niewielka i kształtowała się w takim samym zakresie jak zgłaszana dla innych wkładek wewnątrzmacicznych i systemów terapeutycznych domacicznych. Objawami częściowego lub całkowitego wypadnięcia systemu Kyleena mogą być krwawienie lub ból. Jednak częściowe lub całkowite wypadnięcie systemu może wystąpić bez zauważenia przez pacjentkę, co prowadzi do zmniejszenia lub utraty ochrony antykoncepcyjnej. Ponieważ system Kyleena zwykle zmniejsza z czasem krwawienie miesięczne, nasilenie krwawienia miesięcznego może wskazywać na wypadnięcie systemu.

W przypadku częściowego wypadnięcia systemu Kyleena należy go usunąć. Można od razu założyć nowy system pod warunkiem upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Należy poinformować pacjentkę, w jaki sposób można samodzielnie sprawdzać obecność nitki systemu Kyleena oraz poinstruować ją, aby skontaktowała się z lekarzem, jeśli nitki nie są wyczuwalne.

Perforacja

Może dojść do perforacji lub penetracji trzonu lub szyjki macicy przez domaciczny środek antykoncepcyjny – najczęściej podczas zakładania; może to zostać wykryte z opóźnieniem i może skutkować zmniejszeniem skuteczności systemu Kyleena. W przypadku trudności przy zakładaniu i (lub) nietypowego bólu lub krwawienia w czasie zakładania lub po założeniu należy niezwłocznie podjąć odpowiednie działania w celu wykluczenia perforacji, takie jak badanie przedmiotowe i USG. Taki system należy usunąć; w tym celu może być konieczne wykonanie zabiegu operacyjnego. W szeroko zakrojonym prospektywnym, porównawczym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z udziałem kobiet stosujących inne wkładki wewnątrzmaciczne (N = 61 448 kobiet), obejmującym roczny okres obserwacji, częstość występowania perforacji wyniosła 1,3 przypadku (95% CI: 1,1–1,6) na 1000 założeń w całej kohorcie objętej badaniem, 1,4 przypadku (95% CI: 1,1–1,8) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących inny system domaciczny zawierający lewonorgestrel i 1,1 przypadku (95% CI: 0,7–1,6) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących wkładkę zawierającą miedź.

W badaniu tym wykazano, że zarówno karmienie piersią w momencie zakładania, jak i założenie w okresie do 36 tygodni po porodzie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem perforacji (patrz tabela 1). Oba czynniki ryzyka były niezależne od rodzaju zastosowanej antykoncepcji wewnątrzmacicznej.

Tabela 1: Częstość występowania perforacji na 1000 założeń w całej badanej kohorcie obserwowanej przez 1 rok, ze stratyfikacją ze względu na karmienie piersią i czas, jaki upłynął od porodu do założenia systemu (kobiety po porodach)

	Karmienie piersią w momencie zakładania	Brak karmienia piersią w momencie zakładania
Założenie ≤ 36 tygodni po porodzie	5,6 (95% CI: 3,9-7,9, n=6047 założeń)	1,7 (95% CI: 0,8-3,1, n=5927 założeń)
Założenie > 36 tygodni po porodzie	1,6 (95% CI: 0,0-9,1, n=608 założeń)	0,7 (95% CI: 0,5–1,1, n=41910 założeń)

Po wydłużeniu okresu obserwacji do 5 lat w podgrupie w niniejszym badaniu (N = 39 009 kobiet, którym założono inny system zawierający lewonorgestrel lub wkładkę zawierającą miedź, u 73% z tych kobiet dostępne były informacje dotyczące pełnego 5-letniego okresu obserwacji), częstość występowania perforacji wykrytej w dowolnym momencie w ciągu całego 5-letniego okresu wyniosła 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) na 1000 założeń. Potwierdzono, że karmienie piersią w momencie założenia i poród w okresie 36 tygodni przed założeniem były czynnikami ryzyka również w podgrupie obserwowanej przez maksymalnie 5 lat. Ryzyko perforacji może być zwiększone u kobiet z trwałym tyłozgięciem macicy.

Ponowne badanie po założeniu systemu powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w punkcie zatytułowanym „Badania/konsultacje medyczne” powyżej, przy czym wytyczne te można dostosować do wskazań klinicznych u kobiet z czynnikami ryzyka wystąpienia perforacji.

Brak nitki

Jeśli podczas badań kontrolnych nitki służące do usuwania systemu nie są widoczne w ujściu szyjki macicy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży i wykluczyć przeoczone wydalenie. Nitki mogły zostać wciągnięte do jamy macicy lub do kanału szyjki macicy i mogą pojawić się ponownie w czasie następnego krwawienia miesięczkowego. Jeśli upewniono się, że pacjentka nie jest w ciąży, nitki zazwyczaj można odnaleźć w kanale szyjki macicy przy ostrożnym sondowaniu odpowiednimi narzędziami. Jeśli nie można ich znaleźć, należy rozważyć możliwość wydalenia systemu lub perforację macicy. W celu ustalenia lokalizacji systemu można wykonać badanie USG. Jeśli badanie USG jest niemożliwe do wykonania lub nie powiodło się, można przeprowadzić badanie radiologiczne w celu zlokalizowania systemu Kyleena.

Torbiele jajników lub powiększone pęcherzyki jajnikowe

Ponieważ właściwości antykoncepcyjne systemu Kyleena związane są głównie z jego działaniem miejscowym w jamie macicy, u kobiet w wieku rozrodczym zasadniczo nie występują żadne zmiany czynności owulacyjnej jajników, między innymi występuje regularny rozwój pęcherzyka, uwalnianie komórki jajowej i atrezja pęcherzyka. Czasami atrezja pęcherzyka jest opóźniona i może dochodzić do kontynuacji folikulogenezy. Takich powiększonych pęcherzyków nie można rozróżnić klinicznie od torbieli jajnika. Torbiele jajnika (w tym jako krwotoczną torbiel jajnika i pękniętą torbiel jajnika) zgłaszano w badaniach klinicznych jako zdarzenia niepożądane co najmniej jeden raz u około 22,2%

kobiet stosujących system Kyleena. Większość takich torbieli jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy lub bolesny stosunek płciowy.

W większości przypadków powiększone pęcherzyki ustępują samoistnie w trakcie obserwacji trwającej od dwóch do trzech miesięcy. Jeśli powiększony pęcherzyk nie ustąpi samoistnie, właściwe może być dalsze monitorowanie w badaniach USG i inne działania diagnostyczne i (lub) terapeutyczne. Rzadko, może być konieczna interwencja chirurgiczna.

Zaburzenia psychiczne

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Wpływ innych produktów leczniczych na system Kyleena

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne wątroby, co może powodować zwiększony klirens hormonów płciowych.

Substancje zwiększające klirens lewonorgestrelu, np.:

Fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna oraz potencjalnie również okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina i preparaty zawierające ziele dziurawca.

Wpływ tego typu produktów leczniczych na skuteczność antykoncepcyjną systemu Kyleena nie jest znany, ale nie uważa się, aby miał on duże znaczenie ze względu na głównie miejscowy mechanizm działania tego systemu.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens lewonorgestrelu, np.:

W przypadku podawania jednocześnie z hormonami płciowymi wiele inhibitorów proteazy HIV/HCV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenia progestagenów w osoczu.

Substancje zmniejszające klirens lewonorgestrelu (inhibitory enzymów):

Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia progestagenów w osoczu.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego (RM)

Badania niekliniczne innego systemu domacicznego, uwalniającego lewonorgestrel, zawierającego takiej samej wielkości srebrny pierścień i korpus „T”, wykazały, że po założeniu systemu Kyleena pacjentkę można bezpiecznie badać (warunkowa zgodność z badaniem RM) w następujących warunkach:

- Statyczne pole magnetyczne o indukcji magnetycznej 3 Tesli lub mniej,
- Gradient przestrzenny pola magnetycznego 36000 Gaussów/cm (360 T/m) lub mniej,
- Maksymalny uśredniony dla całego ciała współczynnik absorpcji swojej (ang. *Specific Absorption Rate*- SAR) wynoszący 4 W/kg mc.w trybie kontroli pierwszego poziomu w ciągu 15 minut ciągłego badania.

W badaniach nieklinicznych, wspomniany powyżej system domaciczny uwalniający lewonorgestrel powodował wzrost temperatury nieprzekraczający $1,8^{\circ}\text{C}$ przy maksymalnym uśrednionym dla całego ciała współczynniku absorpcji swojej (SAR) wynoszącym $2,9 \text{ W/kg mc.}$ w ciągu 15 minut badania RM przy natężeniu 3 T, z użyciem cewki nadawczo-odbiorczej dla całego ciała.

Niewielka ilość artefaktów obrazowania może wystąpić, jeśli oceniany obszar leży w tym samym miejscu lub jest położony względnie blisko systemu Kyleena.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Stosowanie systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego lewonorgestrel nie ma wpływu na płodność w przyszłości. Po usunięciu systemu terapeutycznego domacicznego, płodność kobiet powraca do normy (patrz punkt 5.1).

Ciąża

Zakładanie systemu Kyleena kobietom w ciążę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentki, która zaszła w ciążę pomimo założenia systemu Kyleena, należy wykluczyć ciążę pozamaciczną i zaleca się odpowiednio wczesne usunięcie systemu, ponieważ system antykoncepcyjny pozostawiony w jamie macicy może zwiększyć ryzyko poronienia i przedwczesnego porodu. Usuwanie systemu Kyleena lub badanie jamy macicy może również prowadzić do samoistnego poronienia. Kobieta, która zdecyduje się na utrzymanie ciąży, a systemu nie można usunąć, należy poinformować o zagrożeniach i możliwych konsekwencjach przedwczesnego porodu dla dziecka. Ciążę taką należy dokładnie monitorować. Kobieta należy pouczyć, że należy zgłaszać wszelkie objawy sugerujące powikłania ciąży, takie jak ściskający ból brzucha z gorączką.

Ze względu na wewnątrzmaciczne podawanie oraz miejscową ekspozycję na lewonorgestrel należy rozważyć potencjalne występowanie wirylizacji płodów żeńskich. Doświadczenie kliniczne w zakresie przebiegu ciąży podczas stosowania systemu Kyleena jest ograniczone, ze względu na dużą skuteczność antykoncepcyjną. Należy poinformować kobietę, że dotychczas nie uzyskano dowodów na występowanie wad rozwojowych, spowodowanych obecnością systemu terapeutycznego domacicznego, uwalniającego lewonorgestrel w przypadkach, w których ciąża aż do porodu rozwijała się przy założonym systemie domacicznym, uwalniającym lewonorgestrel.

Karmienie piersią

Ogólnie wydaje się, że stosowanie środków antykoncepcyjnych, zawierających wyłącznie progestageny, zaczynając od 6. tygodnia po porodzie, nie ma żadnego szkodliwego wpływu na wzrost ani rozwój dziecka. System terapeutyczny domaciczny uwalniający lewonorgestrel nie wpływa na ilość ani jakość pokarmu. Niewielkie ilości progestagenu (około 0,1% dawki lewonorgestrelu) przenikają do mleka karmiących kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

System Kyleena nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U większości kobiet po założeniu systemu Kyleena zmienia się schemat krwawień miesięczkowych. Z czasem zwiększa się odsetek kobiet z zanikiem miesięczkowania i z rzadkimi krwawieniami,

zmniejsza się natomiast odsetek kobiet z przedłużonymi, nieregularnymi i częstymi krwawieniami. W badaniach klinicznych obserwowano następujące schematy krwawienia:

Tabela2: Schematy krwawienia odnotowane podczas stosowania systemu Kyleena w badaniach klinicznych

Kyleena	Pierwsze 90dni	Drugie 90 dni	Koniec 1. roku	Koniec 3. roku	Koniec 5. roku
Brak miesiączki	< 1%	5%	12%	20%	23%
Rzadkie krwawienie	10%	20%	26%	26%	26%
Częste krwawienie	25%	10%	4%	2%	2%
Przedłużone krwawienie*	57%	14%	6%	2%	1%
Nieregularne krwawienia	43%	25%	17%	10%	9%

*Pacjentki z przedłużonym krwawieniem mogą być również ujęte w jednej z innych kategorii (z wyjątkiem braku miesiączki)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych (ang. *Adverse Drug Reactions* - ADR) obserwowanych podczas stosowania systemu Kyleena. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako:

bardzo często ($\geq 1/10$),
 często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
 rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
 bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		Nastrój depresyjny/ Depresja, Zmniejszone libido	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena	
Zaburzenia naczyniowe		Zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha/ miednicy mniejszej	Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik/łojotok	Łysienie	Hirsutyzm
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiany krwawienia, w tym mniej lub bardziej obfite krwawienia miesięczne, plamienia, rzadkie krwawienia i brak miesiączki Torbiel jajnika* Zapalenie sromu i pochwy	Zakażenie górnego odcinka dróg rodnych Bolesne miesiączkowanie Ból i (lub) dyskomfort piersi Wypadnięcie systemu (całkowite lub częściowe) Upławy	Perforacja macicy**
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

* W badaniach klinicznych torbiele jajnika zgłaszano jako zdarzenia niepożądane, jeśli były to nieprawidłowe, nieczynnościowe torbiele i(lub) miały średnicę >3cm w badaniu USG

** Podana częstość została ustalona na podstawie szeroko zakrojonego, prospektywnego, porównawczego, nieinterwencyjnego badania kohortowego z udziałem kobiet stosujących inny system zawierający lewonorgestrel oraz wkładkę wewnątrzmaciczną zawierającą miedź, które pokazało, że karmienie piersią w terminie założenia systemu i założenie w okresie 36 tygodni po porodzie są niezależnymi czynnikami ryzyka perforacji (patrz punkt: 4.4 podpunkt „Perforacja”). W badaniach klinicznych systemu Kyleena, z których wykluczano kobiety karmiące piersią, częstość występowania perforacji określano jako „rzadko”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania systemów terapeutycznych domacicznych uwalniających lewonorgestrel zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy.

W przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę stosującą system Kyleena istnieje zwiększone ryzyko względne ciąży pozamacicznej (patrz punkt 4.4, podpunkt „Ciąża pozamaciczna”).

Nitki do usuwania systemu mogą być wyczuwane przez partnera podczas stosunku.

W związku z zabiegiem zakładania lub usuwania systemu Kyleena zgłaszano następujące działania niepożądane:

Ból związany z zabiegiem, krwawienie związane z zabiegiem, związana z zakładaniem systemu reakcja wazowagalna z zawrotami głowy lub omdleniem. Zabieg może wywołać napad padaczkowy u pacjentki z padaczką.

Przypadki posocznicy (w tym posocznicy wywołanej przez paciorkowce z grupy A) opisywano po założeniu innych wkładek wewnątrzmacicznych (patrz punkt 4.4, podpunkt „Zakażenia narządów miednicy mniejszej”).

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że profil bezpieczeństwa systemu Kyleena u młodzieży w wieku poniżej 18 lat będzie taki sam jak u kobiet w wieku 18 lat i starszych. Dane na temat bezpieczeństwa u młodzieży – patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Plastikowy system terapeutyczny domaciczny z progestagenem, kod ATC: G02BA03

Działanie farmakodynamiczne

System Kyleena wykazuje głównie miejscowe działanie progestagenowe w jamie macicy. Przy dużym stężeniu lewonorgestrelu w błonie śluzowej macicy zmniejsza się ilość receptorów estrogenowych i progesteronowych. Endometrium staje się względnie niewrażliwe na krążący estradiol i obserwuje się silne działanie antyproliferacyjne. Podczas stosowania systemu obserwuje się zmiany morfologiczne endometrium oraz słabe reakcje miejscowe na ciało obce. Zagęszczenie śluzu szyjkowego zapobiega przedostawaniu się plemników przez kanał szyjki macicy. Środowisko miejscowe w macicy i jajowodach hamuje ruchliwość i czynność plemników, zapobiegając zapłodnieniu. W badaniach klinicznych systemu Kyleena owulację obserwowano u większości badanych kobiet. Dowody owulacji obserwowano u 23 na 26 kobiet w pierwszym roku, u 19 na 20 kobiet w drugim roku oraz u wszystkich 16 kobiet w trzecim roku. W czwartym roku dowody

owulacji obserwowano u jednej kobiety pozostającej w podgrupie, natomiast w piątym roku w podgrupie tej nie pozostały żadne kobiety.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność antykoncepcyjną systemu Kyleena oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 1452 kobiet w wieku 18–35lat, w tym 39,5% (574) nieródek, spośród których 84,0% (482) nie zaszło w ciążę, stosując system Kyleena.

W pierwszym roku wskaźnik Pearl wyniósł 0,16 (95% przedział ufności: 0,13–0,96), a w okresie 5 lat wskaźnik Pearl wyniósł 0,29 (95% przedział ufności: 0,16–0,60). Wskaźnik niepowodzeń wyniósł około 0,2% po 1 roku, a skumulowany wskaźnik niepowodzeń wyniósł około 1,4% po 5 latach. Wskaźnik niepowodzeń obejmuje również ciążę występujące po niewykrytych wypadnięciach systemu i perforacjach. Stosowanie systemu terapeutycznego domacznego uwalniającego lewonorgestrel nie ma wpływu na płodność w przyszłości. W 5-letnim badaniu systemu Kyleena 116 ze 163 (71,2%) kobiet, które przerwały stosowanie systemu w związku z zamiarem zajścia w ciążę, zaszło w ciążę w ciągu 12 miesięcy od usunięcia systemu.

Profil bezpieczeństwa innego systemu terapeutycznego domacznego, uwalniającego małą dawkę lewonorgestrelu obserwowany w badaniu z udziałem 304 nastolatek był zgodny z tym w populacji kobiet dorosłych. Oczekuje się, że skuteczność będzie taka sama u młodzieży w wieku poniżej 18 lat jak w przypadku osób w wieku 18 lat lub starszych.

Podczas stosowania systemu Kyleena zmiany schematu miesiączkowania są rezultatem bezpośredniego wpływu lewonorgestrelu na błonę śluzową macicy i mogą nie mieć wpływu na cykl owulacyjny. U kobiet z różnymi schematami miesiączkowania nie ma wyraźnych różnic w rozwoju pęcherzyków, owulacji ani w wydzielaniu estradiolu i progesteronu. W procesie hamowania wzrostu endometrium, w pierwszych miesiącach stosowania systemu może zwiększyć się częstość występowania plamień. Następnie w wyniku silnego zahamowania czynności endometrium dochodzi do skrócenia czasu trwania i zmniejszenia obfitości krwawienia miesięczkowego podczas stosowania systemu Kyleena. Skąpe krwawienia często przekształcają się w rzadkie krwawienia lub brak miesiączek. U pacjentek stosujących system Kyleena czynność jajników i stężenie estradiolu pozostają prawidłowe, nawet pomimo braku krwawienia miesięczkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewonorgestrel jest uwalniany miejscowo do jamy macicy. Krzywa uwalniania *in vivo* ma początkowo stromy przebieg w dół, który stopniowo zwalnia, w wyniku czego w okresie po 1 roku do końca zakładanego okresu 5 lat stosowania obserwuje się niewielkie zmiany. Szacowane wskaźniki dostarczania *in vivo* w różnych punktach czasowych są przedstawione w Tabeli 3.

Tabela3: Szacowane wskaźniki uwalniania *in vivo* w oparciu o dane pozostałej zawartości *ex vivo*

Czas	Szacunkowa szybkość uwalniania w warunkach <i>in vivo</i> [mikrogramy/24 godziny]
24 dni po założeniu	17,5
60 dni po założeniu	15,3
1 rok po założeniu	9,8
3 lata po założeniu	7,9
5 lat po założeniu	7,4
Średnia po 1 roku	12,6
Średnia po 5 latach	9,0

Wchłanianie

Po założeniu systemu, lewonorgestrel jest od razu uwalniany z systemu terapeutycznego domacicznego do jamy macicy. Ponad 90% uwolnionego lewonorgestrelu jest dostępne ogólnoustrojowo. Maksymalne stężenie lewonorgestrelu w surowicy jest osiągane w ciągu pierwszych dwóch tygodni po założeniu systemu Kyleena. Siedem dni po założeniu systemu ustalono średnie stężenie lewonorgestrelu wynoszące 162 pg/ml (5 percentyl: 81 pg/ml – 95 percentyl: 308 pg/ml). Następnie stężenia lewonorgestrelu w surowicy zmniejszają się z czasem aż do osiągnięcia średniego stężenia wynoszącego 91 pg/ml (5 percentyl: 47 pg/ml – 95 percentyl: 170 pg/ml) po 3 latach oraz 83 pg/ml (5 percentyl: 45 pg/ml – 95 percentyl: 153 pg/ml) po 5 latach. Podczas stosowania systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego lewonorgestrel duża miejscowa ekspozycja na produkt leczniczy w jamie macicy prowadzi do silnego gradientu stężenia z endometrium do miometrium (>100-krotny gradient endometrium do miometrium) i do małego stężenia lewonorgestrelu w surowicy (>1000-krotny gradient endometrium do surowicy).

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się nieswoiście z albuminami osocza i swoiście z globuliną SHBG. Mniej niż 2% krążącego lewonorgestrelu występuje w postaci wolnego steroidu. Lewonorgestrel wykazuje duże powinowactwo do SHBG. W związku z tym zmiany stężenia SHBG w surowicy prowadzą do zwiększenia (przy większych stężeniach SHBG) lub do zmniejszenia (przy mniejszych stężeniach SHBG) całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy. W ciągu pierwszych 3 miesięcy po założeniu systemu Kyleena stężenie SHBG zmniejsza się o około 30%, a następnie pozostaje ono stosunkowo stałe w okresie 5 lat stosowania systemu. Średnia pozorna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi około 106 l.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest w dużym stopniu metabolizowany. Najważniejsze szlaki metabolizmu to redukcja grupy Δ^4 -3-okso, a także hydroksylacja w pozycjach 2 α , 1 β i 16 β , jak również sprzęganie. CYP3A4 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm lewonorgestrelu. Dostępne dane z badań *in vitro* sugerują, że reakcje biotransformacji zachodzące przy udziale CYP mogą mieć niewielkie znaczenie dla lewonorgestrelu w porównaniu z reakcjami redukcji i sprzęgania.

Eliminacja

Klirens całkowity lewonorgestrelu z osocza wynosi około 1,0 ml/min/kg mc. Tylko śladowe ilości lewonorgestrelu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalone z kałem i moczem w proporcji około 1. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 dnia.

Liniowość lub nieliniowość

Właściwości farmakokinetyczne lewonorgestrelu są zależne od stężenia SHBG, na który wpływ mają estrogeny i androgeny. Zmniejszenie stężenia SHBG prowadzi do zmniejszenia całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy, co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę lewonorgestrelu w odniesieniu do czasu. W związku z głównie miejscowym działaniem systemu Kyleena, nie oczekuje się wpływu na skuteczność tego systemu.

Dzieci i młodzież

W rocznym badaniu III fazy z udziałem młodych kobiet po pierwszej miesiączce (średni wiek: 16,2 roku; zakres: od 12 do 18 lat), które stosowały inny system terapeutyczny domaciczny uwalniający mniejszą dawkę lewonorgestrelu, analiza farmakokinetyki obejmująca 283 kobiety wykazała nieznacznie wyższe (o około 10%) szacunkowe stężenie lewonorgestrelu w surowicy u młodzieży niż u kobiet dorosłych. Koreluje to ogólnie z mniejszą masą ciała młodzieży. Zakresy

oszacowane dla młodzieży leżą jednak w zakresach oszacowanych dla dorosłych, wykazując duże podobieństwo.

Nie oczekuje się różnic w farmakokinetyce pomiędzy populacją młodzieży a populacją kobiet dorosłych stosujących system Kyleena.

Różnice etniczne

Przeprowadzono trzyletnie badanie fazy III w regionie Azji i Pacyfiku (93% kobiet pochodzenia azjatyckiego, 7% innego pochodzenia etnicznego), w którym stosowano inny system terapeutyczny domaciczny uwalniający mniejszą dawkę lewonorgestrelu. Porównanie właściwości farmakokinetycznych lewonorgestrelu w populacji azjatyckiej w tym badaniu z populacją kobiet rasy białej z innego badania fazy III nie wykazało klinicznie istotnych różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej, ani w innych parametrach farmakokinetycznych. Ponadto dobową szybkość uwalniania lewonorgestrelu z systemu domacicznego była taka sama w obu populacjach.

Nie oczekuje się różnic w farmakokinetyce pomiędzy populacjami kobiet o różnym pochodzeniu etnicznym, stosujących system Kyleena.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, farmakokinetyki i toksyczności, w tym genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego lewonorgestrelu nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania farmakologiczne wewnątrzmacicznego podawania lewonorgestrelu na małpach, które trwały od 9 do 12 miesięcy, potwierdziły miejscową aktywność z dobrą tolerancją miejscową i brakiem oznak toksyczności ogólnoustrojowej. Nie obserwowano toksycznego działania na zarodek królików, po podaniu wewnątrzmacicznym lewonorgestrelu.

Ocena bezpieczeństwa elastomerów zastosowanych do wykonania zbiorniczka, z którego uwalniany jest hormon, a także ocena polipropylenowych materiałów oraz srebrnego pierścienia produktu leczniczego, jak też mieszaniny elastomeru i lewonorgestrelu, nie wykazała niezgodności biologicznych. Badania oparto zarówno na ocenie genotoksyczności w standardowych testach *in vitro* oraz *in vivo*, jak i na wynikach testów zgodności biologicznej, prowadzonych na myszach, szczurach, świnkach morskich, królikach i systemach testowych *in vitro*.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że lewonorgestrel może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

polidimetylosiloksan elastomer

polidimetylosiloksan elastomer zawierający 30-40wt%krzemionki koloidalnej bezwodnej

Korpus w kształcie litery T: polietylen zawierający 20-24% baru siarczanu

Nić: polipropylen, miedzi ftalocyjanina

srebro

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest pakowany indywidualnie w opakowania typu blister z PETG ze zdzieralnym wieczkiem z PE.

Wielkości opakowań: 1x1, 5x1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt jest dostarczany w sterylnym opakowaniu, którego nie należy otwierać aż do rozpoczęcia procedury zakładania. Każdy system należy zakładać w sterylnych warunkach. Jeśli pieczęć sterylnej koperty jest złamana, znajdujący się wewnątrz system należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami zagrażającymi organizmom żywym. Podobnie należy pozbywać się usuniętego systemu Kyleena oraz aplikatora.

System jest przeznaczony do zakładania przez lekarza z zastosowaniem zasad aseptyki (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23637

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-12-22
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.06.2020 r.