

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KYLEENA 19,5 mg rahim içi ilaç taşıyıcı sistem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rahim içi ilaç taşıyıcı sistem, 19,5 mg levonorgestrel içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Rahim içi ilaç taşıyıcı sistem (RİS).

Ürün yarı opak bir membranla kaplı beyazımsı veya soluk sarı renkte ilaç çekirdeğinden oluşmakta olup T-gövdenin dikey sapına monte edilir. Ayrıca, dikey sapta, yatay kollara yakın bir yerde gümüş bir halka bulunur. Beyaz T-gövdenin dikey sapının bir ucunda bir lup ve diğer ucunda iki yatay kol bulunmaktadır. Mavi renkli çıkartma iplikleri lupa takılıdır. RİS'in dikey sapı, uygulama aparatının ucundaki uygulama tüpüne yerleştirilir. Uygulama cihazı, flanş, kilit, önceden bükülü uygulama tüpü ve pistonla birleştirilmiş bir sap ve kaydırıcıdan oluşur. Çıkartma iplikleri yerleştirme tüpü ve sapı içinde bulunur.

KYLEENA'nın boyutları: 28 x 30 x 1,55 mm'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

5 yıla kadar kontrasepsiyon (doğum kontrolü) için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KYLEENA uterin kaviteye yerleştirilir ve beş yıla kadar etkilidir.

Uygulama:

KYLEENA'nın yalnızca RİS uygulamaları konusunda deneyimli ve/veya KYLEENA yerleştirme işlemi hakkında yeterli eğitimi almış doktor / sağlık çalışanı tarafından takılması önerilir.

Tablo 1: KYLEENA'nın doğurgan dönemde olan kadınlara uygulama zamanı

KYLEENA kullanımına başlanması	- Uygulamadan önce gebelik ekarte edilir (bkz. Bölüm 4.3). Bu ürünü kullanmadan önce ovülasyon ve konsepsiyon olasılığı göz önünde bulundurulur. KYLEENA postkoital kontraseptif olarak kullanıma uygun değildir. - KYLEENA, adet başlangıcından itibaren yedi gün içinde uterin kaviteye yerleştirilmelidir. Bu durumda, KYLEENA yerleştirildikten sonra kontraseptif koruma sağlar ve ilave bir kontrasepsiyon gerekmez. - Adet başlangıcından itibaren 7 gün içinde yerleştirilmesi mümkün değilse veya kadın düzenli adet görmüyorsa, sağlık uzmanının önceden konsepsiyon ihtimalini güvenilir bir şekilde ekarte etmesi koşuluyla, KYLEENA adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda yerleştirilebilir. Yerleştirme sonrasında, bir bariyer doğum kontrol yöntemi kullanılması veya gebeliği önlemek için hastanın sonraki yedi gün boyunca vajinal ilişkiden kaçınması gerekir.
Postpartum yerleştirme	Yukarıdaki talimatlara (KYLEENA kullanımına başlanması) ek olarak: Postpartum uygulamalar için uterusun tam olarak involusyonunu tamamlaması beklenmelidir, bununla birlikte bu uygulama doğum sonrası 6. haftadan önce olmamalıdır. İnvolusyon tamamlanmamış ise gecikmişse postpartum 12. haftaya dek beklenmesi uygundur.
İlk trimester düşükten sonraki yerleştirme	KYLEENA ilk trimester düşükten hemen sonra yerleştirilebilir. Bu durumda ilave bir kontrasepsiyona gerek yoktur.
KYLEENA'nın değiştirilmesi	KYLEENA, menstrüal döngü sırasında herhangi bir zamanda yeni bir sistemle değiştirilebilir. Bu durumda ilave bir kontrasepsiyona gerek yoktur.

Zor yerleştirme ve/veya yerleştirme sırasında ya da sonrasında olağan dışı ağrı veya kanama söz konusuysa, perforasyon olasılığı düşünülmeli, fiziksel muayene ve ultrason gibi uygun işlemler yapılmalıdır. Fiziksel muayene, kısmi perforasyonu ekarte etmek için yeterli olmayabilir.

KYLEENA, ultrasonda gümüş halkanın görülebilmesi ve mavi renkli çıkartma iplikleri kombinasyonu ile diğer RİS'lerden ayrılabilir. KYLEENA'nın T gövdesi baryum sülfat içerir ve bu sayede X-ışını incelemesinde görünür hale gelir.



Çıkartma/Yeniden Yerleştirme:

KYLEENA, bir forseps yardımıyla ipliklerinden nazıkçe çekilerek çıkartılır. Eğer iplikler görülmüyor ise ve sistem ultrason muayenesinde uterin kavite içinde mevcut ise ince ağızlı bir forseps yardımıyla çıkartılabilir. Bu yöntem, servikal kanalın dilatasyonunu veya cerrahi müdahaleyi gerektirebilir.

Sistem en geç beşinci yılın sonunda çıkartılmalıdır. Kadın aynı yöntemi kullanmaya devam etmek isterse, yeni bir sistem ilk sistemin çıkartılmasının hemen ardından yerleştirilebilir.

Eğer gebelik arzu edilmiyorsa, kadının düzenli adet görmesi şartıyla adet başlangıcından itibaren 7 gün içinde çıkartma yapılmalıdır. Sistem adet sırasında başka bir zamanda çıkartılırsa veya kadın düzenli adet görmüyorsa ve bir hafta içinde cinsel ilişki yaşamışsa, gebelik riski taşımaktadır. Kontrasepsiyonun sürekliliğini sağlamak için, yeni bir sistem hemen yerleştirilmeli veya alternatif bir kontraseptif yöntem başlatılmalıdır.

KYLEENA çıkartıldıktan sonra, sistemin bütünlüğünün tamamen sağlam olduğundan emin olmak için incelenmelidir.

Uygulama şekli:

Bir doktor / sağlık çalışanı tarafından aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır.

KYLEENA içinde tek elle yerleştirme imkanı sunan entegre bir uygulama cihazı bulunan bir steril ambalajda sunulur. Ambalaj, yerleştirme ihtiyacı olana kadar açılmamalıdır. Yeniden sterilize edilmemelidir. Tedarik edildiği şekliyle, KYLEENA sadece tek kullanımlıdır. Blister hasar görmüşse veya açılmışsa kullanılmamalıdır. Kutu ve blister üzerinde "Son Kull. Ta.:" olarak belirtilen son kullanma tarihinden sonra rahim içi ilaç taşıyıcı sistem uygulanmamalıdır.

Uygulama öncesi hazırlık

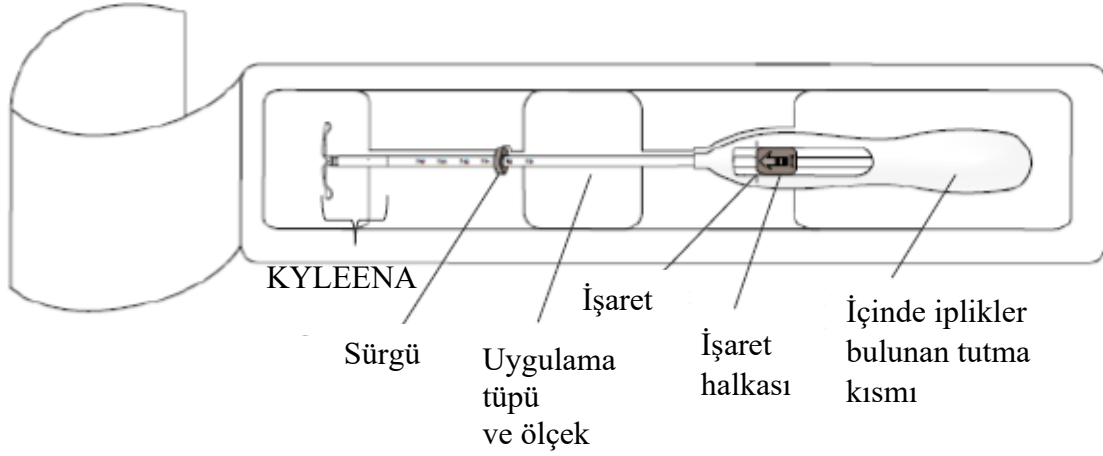
- KYLEENA uygulanmadan önce uterusun büyüklük ve pozisyonunun belirlenmesi, akut genital enfeksiyon veya herhangi bir kontrendikasyon ile ilgili belirti olup olmadığının saptanması amacıyla hasta muayene edilmelidir. Gebeliğe dair bir şüphe varsa, gebelik testi yapılmalıdır.
- Bir spekulum kullanılarak serviks görülmeli, sonrasında serviks ve vajina uygun aseptik bir solüsyonla temizlenmelidir.
- Gerek görüldüğünde bir yardımcı bulundurulur.
- Uterusun stabilize edilmesi için serviksin anterior dudağı bir tenakulum veya forsepler ile kavranır. Uterus retrovert durumda ise, serviksin posterior dudağının kavranması daha uygun olabilir. Pensin hafif traksiyonu servikal kanalın düzleştirilmesi için kullanılabilir. Pens takma işlemi boyunca sabit tutulmalı ve servikte aksi yönde hafif traksiyon korunmalıdır.
- Uterus ve boşluğunun derinliğinin ölçülmesi ve yönünün doğrulanması ve herhangi bir intrauterin anormallik (örn: septum, submukoz fibroid) veya önceden yerleştirilmiş olup çıkartılmamış olan bir rahim içi doğum kontrol sistemi olmadığından emin olunması için bir uterus sondası servikal kanal üzerinden fundusa kadar ilerletilmelidir. Zorlanma olması halinde, kanalın dilatasyonu düşünülmelidir. Servikal dilatasyonun gerekli olması halinde, analjezik kullanımına ve/veya paraservikal blokaja gerek olup olmadığına karar verilmelidir.



Uygulama

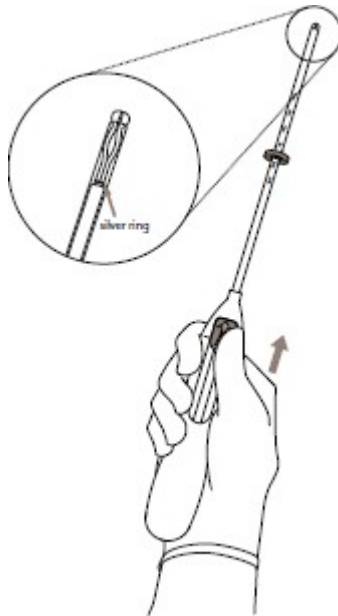
1. İlk olarak, steril ambalaj tamamen açılır (Şekil 1). Ardından aseptik teknik ve steril eldivenler kullanılır.

Şekil 1



2. KYLEENA'nın uygulama tüpüne yüklenmesi için sürgü ok yönünde **ileriye** doğru en uzak pozisyona itilir (Şekil 2).

Şekil 2

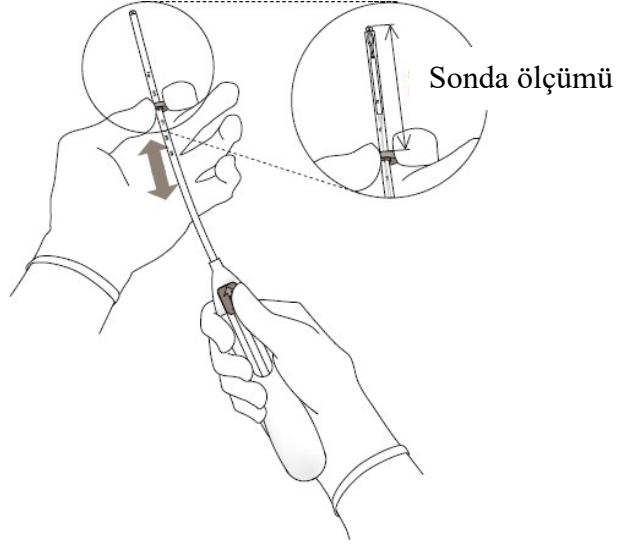


ÖNEMLİ:

KYLEENA'nın erken serbest kalmasına neden olabileceğinden ötürü, sürgü aşağıya doğru çekilmemelidir. KYLEENA serbestleştikten sonra, tekrar yüklenemez.

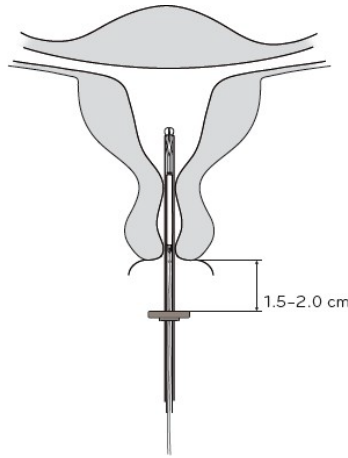
3. Sürgü en uzak pozisyonda tutularak, işaret halkasının **üst** ucu ölçülen uterus boşluğunun derinliğine denk gelecek şekilde ayarlanmalıdır (Şekil 3).

Şekil 3



4. Sürgü en uzak pozisyonda tutularak, aplikatör serviks boyunca itilerek işaret halkasıyla uterus serviksi arasında yaklaşık 1,5-2 cm kalması sağlanır (Şekil 4).

Şekil 4



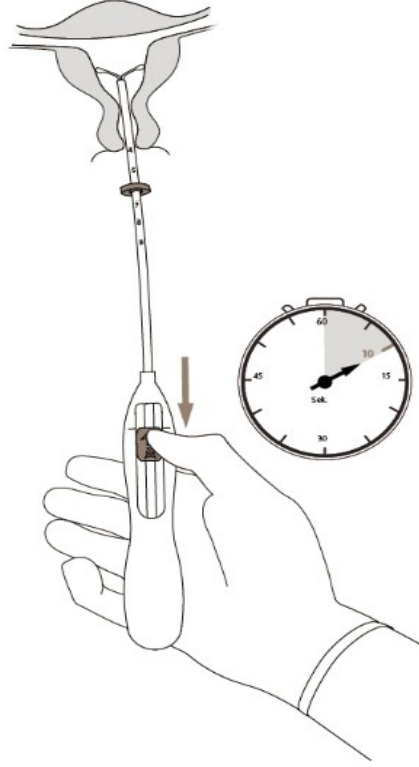
ÖNEMLİ:

Bu işlem güç kullanmadan yapılmalıdır. Gerekirse servikal kanal genişletilmelidir.



5. KYLEENA'nın kollarının yatay olarak açılması için aplikatör sabit tutularak, **sürgü işarete doğru çekilir** (Şekil 5). Horizontal kolların tamamen açılması için 5-10 saniye kadar beklenir.

Şekil 5

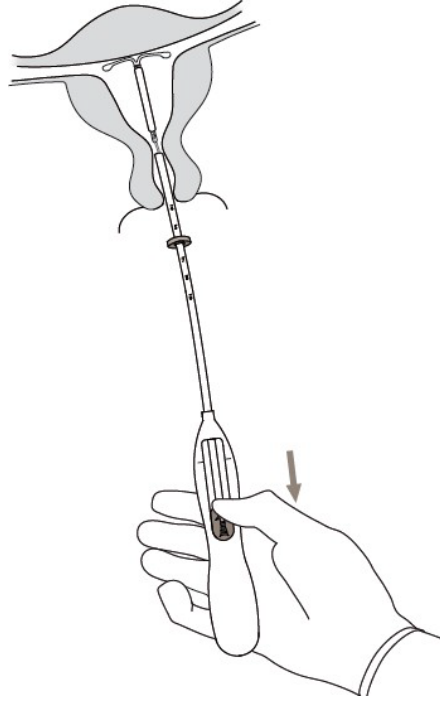


6. **İşaret halkası servikse değene kadar** aplikatör fundusa doğru nazikçe ilerletilir. KYLEENA bu durumda fundal pozisyonundadır (Şekil 6).

Şekil 6



7. Aplikatör sabit tutularak ve **sürgü tamamen geri çekilerek KYLEENA** serbest bırakılır (Şekil 7). Sürgü tamamen aşağıya doğru tutulurken aplikatör çekilerek nazikçe çıkartılır. **İplikler** serviks dışında 2-3 cm görünecek kadar kesilir.



Şekil 7

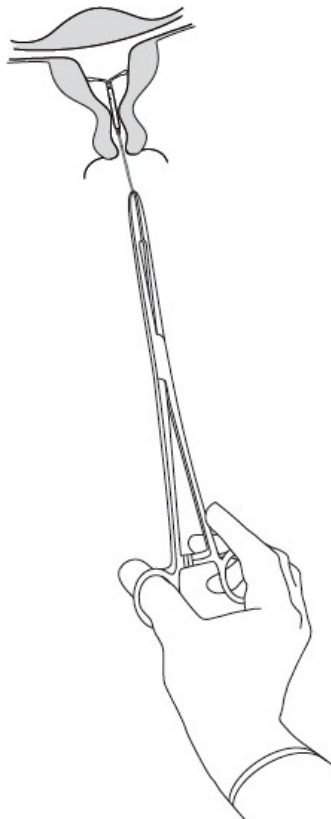
ÖNEMLİ:

Sistemin doğru yerleştirilmediğinden şüphelenildiğinde, yeri kontrol edilmelidir (örn: ultrason ile). Sistem uterus boşluğu içine uygun şekilde yerleştirilmemişse, sistem çıkartılmalıdır. Çıkartılmış bir sistem tekrar takılmamalıdır.

Çıkartma/Tekrar Yerleştirme

Çıkartma/tekrar yerleştirme için, bkz. Bölüm 4.2.

KYLEENA'nın iplikleri bir pensle tutulup çekilerek çıkartılır (Şekil 8).



Şekil 8

Çıkartıldıktan hemen sonra yeni bir KYLEENA takılabilir.

KYLEENA çıkartıldıktan sonra, sistemin bütünlüğünün tamamen sağlam olduğundan emin olmak için incelenmelidir.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

KYLEENA böbrek yetmezliği olan kadınlarda denenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

KYLEENA karaciğer yetmezliği olan kadınlarda denenmemiştir. KYLEENA akut karaciğer hastalığı veya karaciğer tümörü olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Ürünün menarş öncesinde kullanımı endike değildir. Adolesanlarda güvenlik ve etkililik verileri için, bkz. Bölüm 5.1.

Geriatrik popülasyon:

KYLEENA postmenopozal dönemdeki kadınlarda kullanımda endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6);
- Akut veya tekrarlayan pelvik enflamatuvar hastalık veya pelvik enfeksiyon riskini artıran durumlar;
- Akut servisit veya vajinit;
- Postpartum endometrit veya son 3 ay içinde enfekte düşük;
- İyileşene kadar servikal intraepitelyal neoplazi;
- Rahim ya da serviksin malign tümörleri;
- Progesterone karşı duyarlı tümörler, örn. meme kanseri;
- Etiyolojisi bilinmeyen anormal rahim kanaması;
- Rahim içi ilaç taşıyıcı sistemin yerleştirilmesini ve / veya tutulmasını olumsuz etkileyebilecek fibroidler de dahil olmak üzere (uterin kavitede bozulmaya yol açmışlarsa), konjenital ya da edinilmiş uterus anomalileri;
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer tümörü;
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KYLEENA ancak uzman tavsiyesi sonrasında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır ya da aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa ya da ilk kez ortaya çıkıyorsa sistemin çıkartılması düşünülmelidir:

- Migren, asimmetrik görme kaybıyla seyreden fokal migren ya da geçici serebral iskemiye işaret eden başka belirtiler
- Alışılmışın dışında şiddetli baş ağrısı
- Sarılık
- Belirgin tansiyon yükselmesi
- İnme ya da miyokard infarktüsü gibi ciddi arteriyel hastalıklar

Düşük dozlu levonorgestrel, glukoz toleransını etkileyebilir ve KYLEENA kullanan diyabetiklerde kan glukoz konsantrasyonu takip edilmelidir. Bununla birlikte, genellikle Levonorgestrel-RİS kullanan diyabetik hastalarda terapötik rejimin değiştirilmesi gerekmemektedir.



Tıbbi muayene/konsültasyon

Yerleştirmeden önce, kadına, aşağıda verilen perforasyon ve ektopik gebelik riski belirti ve semptomları dahil, KYLEENA'nın faydaları ve riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Pelvik muayeneyi içeren bir fiziksel muayene ve meme muayenesi yapılmalıdır. Sağık uzmanının değerlendirmesine göre gerekirse servikal smear yapılmalıdır. Gebelik ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar ekarte edilmelidir. Yerleştirmeden önce, genital enfeksiyonlar tamamen tedavi edilmelidir. Uterusun pozisyonu ve uterin kavitenin büyüklüğü belirlenmelidir. KYLEENA'nın fundal konumlandırması, etkililiğin en üst düzeye çıkartılması ve yerinden çıkma riskini azaltmak için önemlidir. Yerleştirme talimatlarına dikkatle uyulmalıdır.

Doğru yerleştirme tekniği konusunda eğitime vurgu yapılmalıdır.

Yerleştirme ve çıkartma sırasında biraz ağrı ve kanama meydana gelebilir. Prosedür vazovagal reaksiyona (örn. bayılmaya ya da epileptik bir hastada nöbet geçirmeye) yol açabilir.

İpliklerin kontrol edilmesi ve sistemin doğru pozisyonunda olduğuna emin olunması için, kadınlar uygulamadan 4-6 hafta sonra tekrar muayene edilmelidir. Bundan sonra takip vizitlerinin yılda bir veya klinik olarak endike ediliyorsa daha sık yapılması tavsiye edilir.

KYLEENA postkoital kontraseptif olarak kullanım amaçlı değildir.

KYLEENA'nın ağır adet kanamasının tedavisi veya östrojen replasman tedavisi sırasında endometriyal hiperlazinin önlenmesi için kullanımı araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu koşullarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ektopik gebelik

Klinik çalışmalarda, KYLEENA'yla genel ektopik gebelik insidansı, yaklaşık 0,2/100 kadın-yıl'dır. KYLEENA kullanımı sırasında meydana gelen gebeliklerin yaklaşık yarısının ektopik olma olasılığı vardır.

KYLEENA kullanmayı düşünen kadınlara ektopik gebelik belirtileri, semptomları ve riskleri hakkında danışmanlık sağlanmalıdır. KYLEENA kullanırken hamile kalan kadınlarda, ektopik gebelik olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirilmelidir.

Daha önce ektopik gebelik, tubal cerrahi veya pelvik enfeksiyon öyküsü olan kadınlar, daha yüksek bir ektopik gebelik riskiyle karşı karşıyadır. Özellikle adet gecikmesi ile bağlantılı alt abdominal ağrı olması ya da amenore gelişmiş bir kadında kanamanın başlaması durumunda ektopik gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ektopik gebelik gelecekteki fertilitiyi etkileyebileceği için, KYLEENA kullanımının faydaları ve riskleri her bir kadın için ayrı olarak dikkatlice değerlendirilmelidir.

Adet kanaması düzeni üzerindeki etkiler

Adet kanaması düzeni üzerindeki etkiler çoğu KYLEENA kullanıcılarında beklenmektedir. Bu değişiklikler levonorgestrelin endometriyum üzerindeki doğrudan etkisinin bir sonucu olup, over aktivitesi ile ilgili olmayabilir.

Düzensiz kanama ve lekelenme kullanımdan sonraki ilk aylarda yaygındır. Bu süreden sonra, endometriyumum güçlü bir şekilde baskılanması adet kanamasının süresinde ve hacminde azalmaya yol açar. Azalmış olan kanama sıklıkla oligomenore veya amenoreye dönüşür.



Klinik çalışmalarda, seyrek kanama ve/veya amenore kademeli olarak gelişmiştir. Beşinci yılın sonunda, kullanıcıların yaklaşık %26,4'ünde ve %22,6'sında sırasıyla seyrek kanama ve/veya amenore gelişmiştir. Bir önceki adet döneminin başlangıcını takiben 6 hafta içinde adet görülmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Amenore gelişen hastalarda gebeliğin başka belirtileri söz konusu değilse, tekrarlanan gebelik testlerine gerek yoktur.

Düzensiz kanama endometriyal polip, hiperplazi veya kanser belirtisi olabilir ve ağır kanama RİS'in farkına varılmadan yerinden çıktığının belirtisi olabileceğinden, kanama zamanla ağırlaşır ve/veya daha düzensizleşirse, uygun tanısal önlemler alınmalıdır.

Pelvik enfeksiyon

Herhangi bir RİS (rahim içi ilaç taşıyıcı sistem) veya RİA (rahim içi araç) kullanımı sırasında pelvik enfeksiyon bildirilmiştir. KYLEENA ve uygulama aparatı steril olmakla birlikte, yerleştirme sırasında bakteriyel kontaminasyon nedeniyle üst genital yolda mikrobiyal bulaş aracı haline gelebilir. Klinik çalışmalarda, pelvik enflamatuvar hastalık (PID) KYLEENA kullanımının başında daha sık gözlemlenmiştir, bu da bakır RİA'lara ilişkin, en yüksek PID oranlarının yerleştirmeden sonraki ilk 3 hafta içinde meydana geldiği ve sonrasında azaldığını gösteren yayınlanmış verilerle tutarlıdır.

KYLEENA kullanmayı seçmeden önce, hastalar pelvik enfeksiyonla bağlantılı risk faktörleri (örn. birden çok cinsel ilişki partneri, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, önceden PID öyküsü) açısından tam olarak değerlendirilmelidir. PID gibi pelvik enfeksiyonların ciddi sonuçları olabilir, fertiliteye zarar verebilir ve ektopik gebelik riskini artırabilir.

Son derece nadir olmasına rağmen diğer jinekolojik veya cerrahi prosedürlerde olduğu gibi, RİA yerleştirme sonrası şiddetli enfeksiyon veya sepsis (grup A streptokok sepsis dahil) oluşabilir.

Bir kadın tekrarlayan endometrit veya pelvik enflamatuvar hastalık yaşarsa ya da ciddi veya tedaviye yanıt vermeyen akut bir enfeksiyon oluşursa, KYLEENA çıkartılmalıdır.

Bakteriyolojik incelemeler gerekli olup enfeksiyona işaret eden farklı semptomların bile takibi önerilir.

Yerinden çıkma

KYLEENA ile yapılan klinik çalışmalarda, yerinden çıkma insidansı düşüktür (yerleştirmelerin <%4'ü) ve diğer RİA ve RİS'lerde bildirilenlerle aynı aralıktadır. KYLEENA'nın kısmen ya da tamamen yerinden çıkması semptomları arasında kanama veya ağrı bulunabilir. Bununla birlikte, kısmi veya tamamen yerinden çıkma, kadın bunu fark etmeden de meydana gelebilir ve kontraseptif korumanın azalmasına veya tamamen ortadan kalkmasına yol açabilir. KYLEENA tipik olarak adet kanamasını zamanla azalttığı için, adet kanamasında artış olması yerinden çıkma göstergesi olabilir.

Yerinden çıkma riski aşağıda belirtilen kadınlarda artar:

- Yoğun adet kanaması öyküsü olan kadınlarda;
 - Yerleştirme sırasında vücut kitle indeksi(VKİ) normalden daha yüksek olan kadınlarda;
- bu risk artan vücut kitle indeksi ile birlikte artar.



Kullanıcıya olası yerinden çıkma belirtileri konusunda tavsiyede bulunulmalı ve KYLEENA'nın ipliklerini nasıl kontrol edeceği konusunda talimat verilmelidir. İplikler hissedilemiyorsa doktoruyla iletişime geçmesi ve KYLEENA'nın yeri doğrulanana kadar cinsel ilişkiden kaçınması veya bir bariyer kontraseptif (kondom gibi) kullanması tavsiye edilmelidir.

KYLEENA, yerinden kısmen oynamışsa çıkartılmalıdır. Çıkartma esnasında isteniyorsa gebelik ekarte edilerek yenisi takılabilir.

Perforasyon

Çoğunlukla yerleştirme sırasında, uterin korpus ve serviksin bir rahim içi kontraseptif ile perforasyonu veya penetrasyonu meydana gelebilir, ancak bu durum bir süre geçmeden tespit edilemeyebilir ve KYLEENA'nın etkililiğini azaltabilir. Zor yerleştirme ve/veya yerleştirme sırasında ya da sonrasında olağan dışı ağrı veya kanama söz konusuysa, perforasyonu ekarte etmek için, fiziksel muayene ve ultrason gibi uygun işlemler derhal yapılmalıdır. Böyle bir sistem çıkartılmalıdır; cerrahi operasyon gerekebilir.

Diğer RİA kullanıcılarıyla (N=61.448 kadın) yapılan, 1 yıllık gözlem periyodu olan, geniş çaplı, prospektif, karşılaştırmalı, girişimsel olmayan bir kohort çalışmasında perforasyon insidansı, tüm çalışma kohortunda 1000 yerleştirme başına 1,3 (%95 GA: 1,1-1,6); başka bir levonorgestrel-RİS kohortunda 1000 yerleştirme başına 1,4 (%95 GA: 1,1-1,8); ve bakır RİA kohortunda 1000 yerleştirme başına 1,1 (%95 GA: 0,7-1,6) olmuştur.

Bu çalışma, yerleştirme tarihinde emzirmenin ve doğumdan sonra 36 haftaya kadar yerleştirmenin perforasyon riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 2). Her iki risk faktörü de yerleştirilen RİA'nın tipinden bağımsızdır.

Tablo 2: 1 yılı aşkın süredir gözlemlenen, emzirme ve yerleştirme sırasında doğumdan sonra geçen zamana (doğum yapan kadınlar) göre katmanlandırılan tüm çalışma kohortunda 1000 yerleştirme başına perforasyon insidansı

	Yerleştirme tarihinde emzirme	Yerleştirme tarihinde emzirmeme
Doğumdan sonra ≤ 36 haftada yerleştirme	5,6 %95 GA: 3,9-7,9, n=6.047 yerleştirme)	1,7 %95 GA: 0,8-3,1, n=5.927 yerleştirme)
Doğumdan sonra > 36 haftada yerleştirme	1,6 (%95 GA: 0,0-9,1, n=608 yerleştirme)	0,7 (%95 GA: 0,5-1,1, n=41.910 yerleştirme)

Bu çalışmanın bir alt grubunda (N=Başka bir levonorgestrel-RİS veya bakır RİA takılmış 39.009 kadın, bu kadınların %73'ü hakkında tam 5 yıllık takip sonucu bilgi mevcuttur) gözlem periyodunu 5 yıla uzatıldığında, tüm 5 yıllık periyod boyunca herhangi bir zamanda tespit edilen perforasyon insidansı her 1000 yerleştirme için 2 (%95 GA: 1,6 – 2,5) olmuştur. Yerleştirme tarihinde emzirme ve doğumdan sonra 36 haftaya kadar yerleştirme, 5 yıl boyunca takip edilen alt grupta da risk faktörleri olarak doğrulanmıştır.

Perforasyon riski uterusu sabit retrovert durumda olan kadınlarda artabilir.



Yerleştirmeden sonra tekrar muayene sırasında “Tıbbi muayene/konsültasyon” başlığı altında verilen kılavuz bilgiler takip edilmelidir ve bunlar da perforasyon risk faktörleri olan klinik olarak endike olan kadınlara uyarlanabilir.

İpliklerin kaybolması

Kontrol muayenelerinde servikte çıkartma iplikleri görülmüyorsa, farkında olmadan yerinden çıkma ve gebelik ekarte edilmelidir. İplikler uterusu ya da serviks kanalına kaçmış olabilir ve bir sonraki adet kanamasında tekrar ortaya çıkabilir. Gebelik olasılığını ortadan kaldırıldığında ipliklerin yeri uygun bir aletle serviks kanalı nazikçe araştırılarak bulunabilir. Eğer iplikler bulunamazsa, sistemin yerinden çıkması veya perforasyon olasılığı düşünölmelidir. Sistemin konumunu belirlemek için ultrason muayenesi kullanılabilir. Eğer ultrason mevcut değilse ya da sonuç alınamazsa KYLEENA’nın yerini saptamakta röntgen kullanılabilir.

Over kistleri/büyümüş over folikülleri

KYLEENA’nın kontraseptif etkisi temel olarak uterus içindeki lokal etkilerine bağılı olduğundan, doğurganlık dönemindeki kadınlarda düzenli foliküler gelişim, oosit salımı ve foliküler artrezi dahil, ovulatuvar işlevde genellikle hiçbir değışiklik olmaz. Bazen folikülün atrezisi gecikir ve folikülogenez devam edebilir. Bu büyümüş foliküller klinik olarak over kistlerinden ayırt edilemez. Klinik çalışmalar sırasında, KYLEENA kullanan kadınların yaklaşık %22,2’sinde en az bir kez advers olay olarak over kistleri (hemorajik over kistleri ve yırtılmış over kistleri dahil) bildirilmiştir. Bazı durumlarda pelvik ağrı ya da ağrılı cinsel birleşme eşlik etse de bu kistlerin çoğı asemptomatiktir.

Pek çok vakada, büyümüş foliküller iki ila üç aylık gözlem sırasında kendiliğinden kaybolur. Büyümüş bir folikülün kendiliğinden kaybolmadığı olgularda, durumun ultrason vasıtasıyla takip edilmesi ya da diğler tanısıal/terapötik önlemlerin alınması uygun olabilir. Nadiren cerrahi girişim gerekebilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Depresif duygu durumu ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görölen istenmeyen etkilerdir (bkz. Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Duygu durum dalgalanmaları ve depresif semptomlar olması halinde, bu semptomlar tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıksa dahi kadınlara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

4.5. Diğler tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğler etkileşim şekilleri

Not: Olası etkileşimleri tanımlamak üzere eş zamanlı alınan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğler tıbbi ürünlerin KYLEENA üzerindeki etkileri

Cinsiyet hormonları klirensinin artmasına yol açabilecek mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla etkileşimler meydana gelebilir.

Levonorgestrel klirensini arttıran maddeler, örn.:

Fenitoin, barbituratlar, pirimidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen ayrıca okskarbazepin, topiramet, felbamet, griseofulvin ve sarı kantaron içeren ürünler.



Bu ilaçların KYLEENA'nın kontraseptif etkililiği üzerindeki etkisi bilinmemekte, ancak lokal etki mekanizması nedeniyle çok önemli olduğuna inanılmamaktadır.

Levonorgestrel'in klirensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler:

Cinsiyet hormonları ile birlikte uygulandığında, çoğu HIV/HCV proteaz inhibitörleri ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörleri, progestinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir.

Levonorgestrel'in klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Azol antifungaller (örn. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (örn. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri progestinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Aynı boy gümüş halka ve T gövdesi bulunan başka bir levonorgestrel-RİS'in klinik dışı testi, bir hastanın aşağıdaki koşullarda KYLEENA'nın yerleştirilmesinden sonra (MR koşullu olmak üzere) güvenle taranabileceğini göstermektedir:

- 3 Tesla veya altında statik manyetik alan,
- 36000 Gauss/cm (360 T/m) veya altında uzamsal gradiyent alan
- 15 dakika sürekli tarama için İlk Seviye Kontrollü modda 4 W/kg'lık maksimum tüm vücut ortalaması alınmış spesifik absorpsiyon hızı (SAR)

Klinik dışı testte, yukarıda bahsedilen levonorgestrel-RİS, bir iletici/alıcı vücut sargısı kullanılarak, 3 T'de 15 dakika MR taraması için, 2,9 W/kg'lık maksimum tüm vücut ortalaması alınmış spesifik absorpsiyon hızında (SAR) 1,8°C'ye eşit ya da bunun altında bir sıcaklık artışı meydana getirmiştir.

İlgilenilen alan KYLEENA'yla aynı bölgede veya KYLEENA'nın olduğu yere görece yakın bir konumdaysa, küçük bir miktar görüntüleme artefaktı meydana gelebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KYLEENA, rahim içi kontrasepsiyon için endikedir.

Gebelik Dönemi

KYLEENA'nın gebe kadınlara uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).



Bir kadın KYLEENA kullanımı esnasında gebe kalırsa, ektopik gebelik ekarte edilmeli ve herhangi bir rahim içi kontraseptifin yerinde kalması düşük ve erken doğum riskini artırabileceğinden sistem mümkün olan en kısa sürede çıkartılmalıdır. KYLEENA'nın çıkartılması veya uterusun içinde aranması da spontan düşükle sonuçlanabilir. Eğer kadın gebeliğini sürdürmek istiyorsa ve sistem çıkartılamıyorsa, riskler ve erken doğumun bebek için olası sonuçları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür bir gebelik yakından izlenmelidir. Kadın, ateşli abdominal kramplar gibi gebeliğin komplikasyonları olarak sayılabilecek her türlü belirtiyi bildirmesi konusunda uyarılmalıdır.

Ek olarak, intrauterin levonorgestrel maruziyeti nedeniyle dışı bir fetüste artan virilizan etki riski göz ardı edilemez. Levonorgestrel (LNG) RİS (Rahim içi ilaç taşıyıcı sistem) takılıyken oluşan gebelik sırasında levonorgestrele lokal maruziyetin ardından dışı fetüsün dış genital organlarının erkekleştirilmesine ilişkin izole vakalar olmuştur.

Laktasyon Dönemi

Genel olarak, doğumdan 6 hafta sonra yalnızca projestogen içeren herhangi bir yöntem kullanıldığında, bebeğin büyümesi veya gelişimi üzerinde zararlı etkilere rastlanmamıştır. Levonorgestrel salan rahim içi ilaç taşıyıcı sistem, anne sütü miktarını ve kalitesini etkilememektedir. Az miktarda progestojen (levonorgestrel dozunun yaklaşık %0,1'i) emziren annelerin sütüne geçer.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Levonorgestrel salan rahim içi ilaç taşıyıcı sistemin kullanımı gelecekteki fertilitenin seyrini değiştirmez. Rahim içi ilaç taşıyıcı sistem çıkartıldıktan sonra, kadınlar kendi normal fertilitelerine geri dönerler (bkz. Bölüm 5.1).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KYLEENA'nın araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Kadınların büyük çoğunluğu KYLEENA takıldıktan sonra adet kanaması düzeninde değişiklikler yaşamaktadır. Zamanla amenore ve seyrek kanama sıklığı artar ve uzamış, düzensiz ve sık kanama sıklığı azalır. Klinik çalışmalarda aşağıdaki kanama düzenleri gözlemlenmiştir:

Tablo 3: Klinik çalışmalarda KYLEENA ile bildirilen kanama düzenleri

KYLEENA	İlk 90 gün	İkinci 90 gün	1. yılın sonu	3. yılın sonu	5. yılın sonu
Amenore	< %1	%5	%12	%20	%23
Seyrek kanama	%10	%20	%26	%26	%26
Sık kanama	%25	%10	%4	%2	%2
Uzamış kanama*	%57	%14	%6	%2	%1
Düzensiz kanama	%43	%25	%17	%10	%9

*Uzamış kanama yaşayan gönüllüler, diğer kategorilerden birine daha girebilir (amenore hariç)



Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

KYLEENA'yla bildirilen Advers İlaç Reaksiyonlarının (ADR'ler) sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet durumu sırasıyla sunulmaktadır. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın değil
Psikiyatrik hastalıkları		Depresif ruh hali/Depresyon Libido azalması	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Migren	
Vasküler hastalıkları		Baş dönmesi	
Gastrointestinal hastalıkları	Abdominal ağrı/pelvik ağrı	Bulantı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Akne/Sebore	Alopesi	Hirsutizm
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanamasında artış ve azalma, lekelenme, seyrek kanama ve amenoreyi içeren kanama değişiklikleri Over kisti* Vulvovajinit	Üst genital yol enfeksiyonu Dismenore Meme ağrısı/rahatsızlığı Rahim içi ilaç taşıyıcı sistemin yerinden çıkması (tamamen veya kısmi) Genital akıntı	Rahim perforasyonu**
Araştırmalar		Kilo artışı	

* Klinik çalışmalarda, eğer anormallerse, işlevsiz kistlerse ve/veya ultrason muayenesinde 3 cm'den büyük çaptalarsa, over kistlerinin advers olay olarak bildirilmesi gerekmektedir.

** Bu sıklık, başka bir levonorgestrel-RİS ve bakır RİA kullanan kadınlarla yapılan ve yerleştirme sırasında emzirmenin ve doğum yaptıktan sonra 36 haftaya kadar yerleştirmenin perforasyon için bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteren geniş çaplı, prospektif, karşılaştırmalı, girişimsel olmayan bir kohort çalışmaya dayanmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Emziren kadınların hariç tutulduğu, KYLEENA ile yapılan klinik çalışmalarda perforasyon sıklığı "seyrek" olmuştur.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Levonorgestrel-RİS kullanımıyla, döküntü, ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiştir.



Bir kadın KYLEENA kullanırken gebe kalırsa, ektopik gebelik olasılığı göreceli olarak artar (bkz. Bölüm 4.4).

Çıkartma iplikleri cinsel birleşme sırasında partner tarafından hissedilebilir.

KYLEENA'nın yerleştirilme ve çıkartma prosedürüyle ilgili olarak aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir: Prosedüre bağlı ağrı, prosedüre bağlı kanama, baş dönmesi ve bayılmayı da içeren yerleştirmeye ilgili vazovagal reaksiyon. Prosedür, bir epilepsi hastasında nöbeti tetikleyebilir.

RIA yerleştirmeyi takiben sepsis (grup A streptokok sepsis dahil) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

KYLEENA'nın güvenlik profilinin 18 yaşından küçük adolesanlar için, 18 yaş ve üzeri kullanıcılardaki ile aynı olması beklenir. Adolesanlarda güvenlik verileri için, bkz. Bölüm 5.1.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz Aşımı

Geçerli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestojen içeren plastik RIA
ATC kodu: G02BA03

Farmakodinamik etkiler

KYLEENA temel olarak uterin kavitede lokal progestojenik etkilere sahiptir. Endometriyumdaki yüksek levonorgestrel konsantrasyonu, endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerini azaltarak düzenler. Endometriyum dolaşımdaki estradiole karşı nispeten duyarsız hale gelir ve güçlü bir antiproliferatif etki görülür. Kullanım sırasında endometriyumda morfolojik değişiklikler ve zayıf bir lokal yabancı cisim reaksiyonu gözlenir. Servikal mukusun kalınlaşması spermilerin servikal kanaldan geçişini önler. Rahmin ve fallop tüplerinin lokal ortamı, sperm mobilitesi ve fonksiyonunu inhibe eder ve döllenmeyi önler. KYLEENA'yla yapılan klinik çalışmalarda, incelenen kadınlar alt grubunun büyük bölümünde ovülasyon gözlemlenmiştir. Ovülasyon kanıtı ilk yılda 26 kadının 23'ünde, ikinci yılda 20 kadının 19'unda ve üçüncü yılda 16 kadının tümünde görülmüştür. Dördüncü yılda, ovülasyon kanıtı alt grupta kalan bir kadında gözlemlenmiş ve beşinci yılda bu alt grupta hiçbir kadın kalmamıştır.



Klinik etkililik ve güvenilirlik

KYLEENA'nın kontraseptif etkililiği, yaşları 18 ile 35 arasında değişen 1.452 kadınla yapılan klinik çalışmada değerlendirilmiştir, bu kadınlardan %39,5'i (574) hiç doğum yapmamış, %84'ü (482) hiç gebe kalmamış KYLEENA kullanıcısı olan kadındır.

1 yıllık Pearl İndeksi 0,16 (%95 güven limitleri 0,02 – 0,58) ve 5 yıllık Pearl İndeksi 0,29 (%95 güven limitleri 0,16 – 0,50) bulunmuştur. Başarısızlık oranı 1 yılda yaklaşık %0,2 ve kümülatif başarısızlık oranı 5 yılda yaklaşık %1,4 bulunmuştur. Başarısızlık oranı farkına varılmamış yerinden çıkmalar ve perforasyonlardan sonra meydana gelen gebelikleri de içermektedir. Levonorgestrel salan rahim içi ilaç taşıyıcı sistemin kullanımı gelecekteki fertilitenin seyrini değiştirmez. KYLEENA'yla yapılan 5 yıllık bir çalışmada, gebe kalmak istediği için kullanmayı bırakan 163 kadından 116'sı (%71,2) 12 aylık takip sırasında gebe kalmıştır.

304 adolesanla yapılan bir çalışmada gözlemlenen başka bir daha düşük dozlu levonorgestrel-RİS'in güvenilirlik profili, erişkin popülasyondakiyle tutarlıdır. Etkililiğin 18 yaşından küçük adolesanlar için 18 yaş ve üzeri kullanıcılardaki ile aynı olması beklenmektedir.

KYLEENA ile, adet düzenindeki değişiklikler levonorgestrelin endometrium üzerindeki doğrudan etkisinin bir sonucu olup, over siklusunu yansıtmayabilir. Farklı kanama düzenleri olan kadınların folikül gelişiminde, ovülasyonunda veya estradiol ve progesteron üretiminde net bir farklılık yoktur. Endometrium proliferasyonunun inhibisyonu sürecinde, kullanımın ilk aylarında lekelenmede bir artış görülebilir. Bu süreden sonra, endometriumum güçlü bir şekilde baskılanması KYLEENA kullanımı sırasında adet kanamasının süresinde ve hacminde azalmaya yol açmaktadır. Azalmış olan kanama sıklıkla oligomenore veya amenoreye dönüşmektedir. Amenore görülen KYLEENA kullanıcılarında bile ovaryal fonksiyon normal kalır ve estradiol düzeyleri korunmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Levonorgestrel lokal olarak uterin kaviteye salınmaktadır. *In vivo* salım eğrisi, kademeli olarak yavaşlayan bir ilk keskin azalma ile karakterizedir ve 1 yıl sonra istenen 5 yıllık kullanım süresi sonuna kadar küçük değişikliğe yol açmaktadır. Farklı zaman noktaları için tahmini *in vivo* salım hızları Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: Gözlemlenen *ex vivo* rezidüel içerik verilerine dayanan tahmini *in vivo* salım hızları

Zaman	Tahmini <i>in vivo</i> salım hızı [mikrogram/24 saat]
Yerleştirmeden 24 gün sonra	17,5
Yerleştirmeden 60 gün sonra	15,3
Yerleştirmeden 1 yıl sonra	9,8
Yerleştirmeden 3 yıl sonra	7,9
Yerleştirmeden 5 yıl sonra	7,4
Ortalama olarak 1. yılın üzerinde	12,6
Ortalama olarak 5 yılın üzerinde	9,0



Emilim:

Yerleştirmeden sonra, levonorgestrel gecikme olmaksızın RİS'den uterin kaviteye salınmaktadır. Salınan levonorgestrel'in %90'ından fazlası sistemik olarak mevcuttur. Levonorgestrel'in maksimum serum konsantrasyonlarına, KYLEENA'nın yerleştirilmesinden sonraki ilk iki hafta içinde ulaşılmaktadır. Yerleştirmeden yedi gün sonra, 162 pg/ml'lik bir ortalama levonorgestrel konsantrasyonu (5. yüzdelik dilim: 81 pg/ml – 95. yüzdelik dilim: 308 pg/ml) tespit edilmiştir. Daha sonra levonorgestrel'in serum konsantrasyonları zaman içinde azalarak, 3 yıl sonra 91 pg/ml'lik (5. yüzdelik dilim: 47 pg/ml – 95. yüzdelik dilim: 170 pg/ml) ve 5 yıl sonra 83 pg/ml'lik (5. yüzdelik dilim: 45 pg/ml – 95. yüzdelik dilim: ortalama konsantrasyonlara ulaşmıştır. Levonorgestrel salan rahim içi ilaç taşıyıcı sistemin kullanımıyla birlikte, uterin kavitedeki yüksek lokal ilaç maruziyeti endometriyumdan miyometriyuma güçlü bir konsantrasyon gradiyentine (endometriyum-miyometrium gradiyenti > 100 kat) ve serumda düşük levonorgestrel konsantrasyonlarına neden olmaktadır (endometriyum-serum gradiyenti >1000 kat).

Dağılım:

Levonorgestrel, spesifik olmayan biçimde serum albümine ve spesifik olarak da SHBG'ye bağlanmaktadır. Dolaşımdaki levonorgestrel'in %2'sinden azı serbest steroid olarak bulunmaktadır. Levonorgestrel, SHBG'ye yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Buna göre, serumdaki SHBG konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler serumdaki toplam levonorgestrel konsantrasyonunun artmasına (daha yüksek SHBG konsantrasyonlarında) veya azalmasına (daha düşük SHBG konsantrasyonlarında) yol açmaktadır. SHBG konsantrasyonu, KYLEENA'nın takılmasıyla sonraki ilk 3 ay boyunca ortalama olarak yaklaşık %30 azalmış ve 5 yıllık kullanım süresi boyunca nispeten stabil kalmıştır. Levonorgestrel'in ortalama görünen dağılım hacmi yaklaşık 106 L'dir.

Biyotransformasyon:

Levonorgestrel büyük ölçüde metabolize olmaktadır. En önemli metabolik yolaklar, $\Delta 4$ -3-okso grubunun ve 2 α , 1 β ile 16 β pozisyonlarındaki hidroksilasyonların azalması ve akabinde konėugasyondur. CYP3A4, levonorgestrel'in oksidatif metabolizmasında rol oynayan ana enzimdir. Mevcut in vitro veriler, CYP aracılı biyotransformasyon reaksiyonlarının, indirgeme ve konėugasyona kıyasla levonorgestrel için düşük ilgililikte olabileceğini ortaya koymaktadır.

Eliminasyon:

Levonorgestrel'in plazmadan toplam klirensi yaklaşık 1 ml/dak/kg'dir. Sadece eser miktarda levonorgestrel değişmemiş formda atılır. Metabolitler, feçes ve idrarda yaklaşık 1'lik bir atılım oranında atılır. Atılım yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Levonorgestrel'in farmakokinetik özellikleri, kendisi de östrojenler ve androjenlerden etkilenen SHBG'nin konsantrasyonuna bağlıdır. SHBG konsantrasyonunun azalması, serumdaki toplam levonorgestrel konsantrasyonunun azalmasına yol açar, bu da zaman açısından levonorgestrel'in doğrusal olmayan farmakokinetiklerini göstermektedir. KYLEENA'nın temel olarak lokal etkisine bağlı olarak, KYLEENA'nın etkililiğinin etkilenmesi beklenmemektedir.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popölasyon:

Başka bir düşük dozlu levonorgestrel RİS kullanan menarş sonrası dönemdeki kadın adolesanlar (yaş ortalaması 16,2; aralık: 12 ila 18 yaş) ile yapılan bir yıllık bir faz II çalışmasında, 283 adolesanın farmakokinetik analizi, erişkinlere kıyasla adolesanlarda biraz daha yüksek (yaklaşık %10) tahmini levonorgestrel serum konsantrasyonları göstermiştir. Bu durum adolesanların genel olarak daha düşük vücut ağırlıklarına sahip olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, adolesanlar için tahmin edilen aralıklar, erişkinler için tahmin edilen aralıklar içinde kalmakta ve yüksek benzerlik göstermektedir. KYLEENA'yla adolesanların ve erişkinlerin farmakokinetik özelliklerinde fark olması beklenmemektedir.

Etnik farklılıklar:

Başka bir düşük dozlu levonorgestrel RİS kullanan Asya Pasifik bölgesinden kadınlarla (%93 Asyalı kadınlar, %7 diğer etnik kökenler) üç yıllık bir faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Levonorgestrel'in farmakokinetik özellikleri bu çalışmadaki Asyalı popölasyon ile başka bir faz III çalışmasından Beyaz ırka mensup popölasyonda karşılaştırıldığında, sistemik maruziyet ve diğer farmakokinetik parametreler açısından klinik olarak ilgili bir fark görülmemiştir. Ayrıca, levonorgestrel içeren RİS'nin günlük salım hızı her iki popölasyonda aynı olmuştur. KYLEENA ile farklı etnik kökenlerden kadınlarda hiçbir farmakokinetik fark beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler, levonorgestrel'in genotoksitesitesi ve karsinojenik potansiyeli dahil güvenilirlik farmakolojisi, farmakokinetiği ve toksisitesine ilişkin çalışmalara göre insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Levonorgestrel'in 9 ila 12 ay süreyle rahim içine verildiği maymunlarla yapılan çalışmalar iyi lokal toleranslı lokal farmakolojik aktiviteyi ve hiçbir sistemik toksisite belirtisi olmadığını doğrulamıştır. Levonorgestrel'in rahim içine uygulanmasından sonra tavşanlarda hiçbir embriyotoksisite görülmemiştir.

Gerek standart *in vitro* ve *in vivo* test sistemlerindeki genetik toksikolojinin değerlendirmesine, gerekse fareler, sıçanlar, kobaylar ve tavşanlarla yapılan biyogeçimlilik testleri ve *in vitro* test sistemlerine dayanılarak, hormon rezervuarının elastomer bileşenlerinin, ürünün polietilen ve polipropilen materyalleri ile gümüş halkasının ve elastomer ile levonorgestrel'in bileşiminin güvenilirlik değerlendirmesi, biyogeçimsizlik ortaya koymamıştır.

Çevresel risk değerlendirmesi (ÇRD):

Çevresel risk değerlendirmesi çalışmaları, levonorgestrel'in sucul ortam için risk teşkil edebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 6.6).



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polidimetilsiloksan elastomer
Susuz kolloidal silika
Polietilen
Baryum sülfat
Polipropilen
Bakır ftalosiyanın
Gümüş

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürün soyulabilir kapağı (PE) olan ısıyla şekillendirilmiş blister ambalaj (PETG) içinde 1 ürün içerecek şekilde ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Ürün yerleştirme için ihtiyaç duyulana kadar açılmaması gereken steril bir ambalaj içinde sunulur. Her bir sistem aseptik tedbirler alınarak kullanılmalıdır. Steril zarfın mührü kırılmışsa, içindeki sistem biyozararlı atıkların imhası hakkında yukarıda belirtilen yönetmeliklere göre imha edilmelidir. Benzer şekilde, çıkartılmış bir KYLEENA ve uygulama aparatı bu şekilde imha edilmelidir.

Bir sağlık uzmanı tarafından aseptik teknik kullanılarak takılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün çevre için risk teşkil edebilir (bkz. Bölüm 5.3)

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye/İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 645 39 50



8. RUHSAT NUMARASI

2025/241

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 21.06.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

