

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyleena, 19,5 mg intrauteriinne ravivahend

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Intrauteriinne ravivahend sisaldab 19,5 mg levonorgestreeli.

INN. *Levonorgestrelum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Lisateave toimeaine vabanemiskiiruste kohta vt lõik 5.2.

### 3. RAVIMVORM

Intrauteriinne ravivahend.

Intrauteriinne ravivahend koosneb poolläbipaistva membraaniga kaetud valkjast või helekollasest ravimisüdamikust, mis asetseb T-kujulise süsteemi vertikaalsel osal. Vertikaalne osa sisaldab lisaks veel horisontaalsete haarade lähedal paiknevat hõberõngast. Valge T-kujulise süsteemi vertikaalse osa ühes otsas on silmus ja teises otsas kaks horisontaalset haara. Silmuse külge on kinnitatud sinist värvi eemaldusniidid. Intrauteriinse ravivahendi vertikaalne osa on asetatud inserteri tipus olevasse paigaldustorusse. Inserteri osadeks on käepide, liugur, äärik, lukustussüsteem, painutatud sisestustoru ja paigalduskolb. Eemaldusniidid on paigaldustoru ja käepideme sees.

Kyleena mõõtmed: 28 x 30 x 1,55 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine kuni 5 aasta vältel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Kyleena paigaldatakse emakaõõnde ja selle toime kestab kuni viis aastat.

##### *Paigaldamine ja eemaldamine/asendamine*

On soovitatav, et Kyleena paigaldatakse ainult arsti või tervishoiutöötaja poolt, kellel on intrauteriinse ravivahendi paigaldamise kogemus ja/või kes on saanud vastava väljaõppe Kyleena paigaldamiseks.

Kyleena tuleb emakaõõnde paigaldada seitsme päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest. Kyleena võib vahetada uue vahendi vastu igal menstruaaltsükli päeval. Pärast esimese trimestri aborti võib Kyleena paigaldada kohe.

Sünnituse järgselt võib intrauteriinne ravivahendi paigaldada alles siis, kui emakas on taastanud oma algse suuruse, kuid mitte varem kui kuus nädalat pärast sünnitust. Kui involutsioon viibib olulisel määral, tuleks kaaluda võimalust paigaldamisega oodata, kuni sünnitusest on möödunud 12 nädalat.

Juhul kui paigaldamine on raske ja/või patsiendil esineb paigaldamise ajal või selle järgselt tõsiseid valusid või veritsust, tuleb arvestada perforatsiooni võimalusega ja teha vajalikud toimingud, nt füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring. Füüsiline läbivaatus ei pruugi olla piisav, välistamiseks osalist perforatsiooni.

Kyleena't eristavad teistest intrauteriinsetest ravivahenditest ultraheliuuringul nähtav hõberõngas ja sinised eemaldusniidid. Kyleena T-kujuline osa sisaldab baariumsulfaati, mis muudab vahendi röntgenuuringul nähtavaks.

Kyleena eemaldatakse, tõmmates tangidega õrnalt niididest. Kui niidid ei ole nähtaval ja ultraheliuuringul on näha, et vahend on emakaõõnes, võib selle eemaldada kitsaste tangidega. Selleks võib osutada vajalikuks emakakaelakanali laiendamise või kirurgiline sekkumine.

Vahend tuleb eemaldada hiljemalt viienda aasta lõpus. Kui naine soovib sama meetodi kasutamist jätkata, saab uue vahendi paigaldada kohe pärast kasutatava vahendi eemaldamist.

Kui ei soovita rasestuda, tuleb vahend eemaldada 7 päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest, eeldusel et naisel on regulaarne menstruatsiooni tsükkel. Kui vahend eemaldatakse tsükli muul ajal või kui naisel ei esine regulaarseid menstruatsioone ja ta on olnud eelneva nädala jooksul seksuaalvahekorras, siis võib ta rasestuda. Pideva kontratseptiivse toime tagamiseks tuleb kohe paigaldada uus vahend või alustada mõne teise rasestumisvastase meetodi kasutamist.

Pärast Kyleena eemaldamist tuleb kontrollida süsteemi terviklikkust.

#### *Eakad*

Kyleena ei ole näidustatud kasutamiseks postmenopausis naistel.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega naistel ei ole Kyleena kasutamist uuritud. Kyleena on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega või maksakasvajaga naistel (vt lõik 4.3).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega naistel ei ole Kyleena kasutamist uuritud.

#### *Lapsed*

Puudub näidustus selle vahendi kasutamiseks enne menarhet. Ohutus- ja efektiivsusalsed andmed neidude kohta on toodud lõigus 5.1.

#### Manustamisviis

Vahendi peab paigaldama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid.

Kyleena on steriilses pakendis koos inserteriga, mis võimaldab paigaldamist ühe käega. Pakendit ei tohi avada varem, kui vahetult enne paigaldamisprotseduuri. Mitte resteriliseerida. Kyleena on ainult ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada, kui blisterpakend on kahjustatud või avatud. Mitte paigaldada pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast märget „EXP“.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kyleena väliskarbis sisaldub ka patsiendikaart, mis tuleb pärast paigaldamist täita ja anda patsiendile.

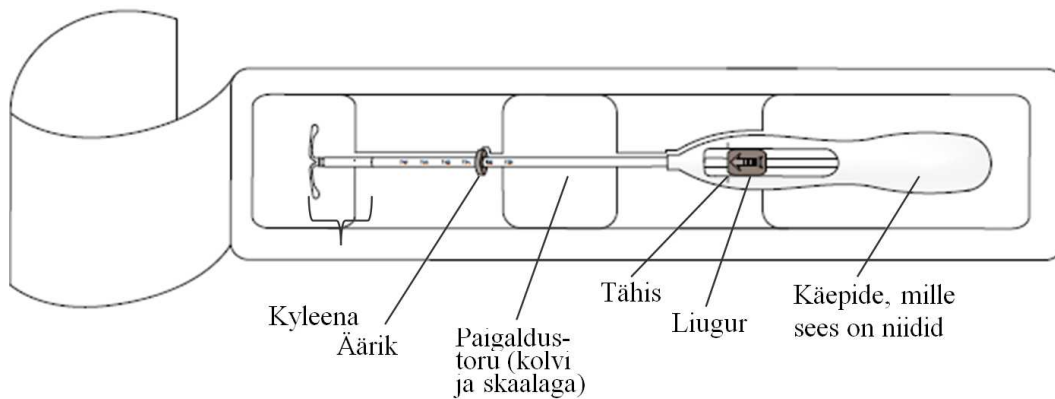
### Ettevalmistused paigaldamiseks

- Teostage patsiendi läbivaatus, et teha kindlaks emaka suurus ja asend ning tuvastada suguelundite ägedad infektsioonid või muud Kyleena paigaldamise vastunäidustused. Kui tekib vähimigi raseduse kahtlus, tuleb teha rasedustest.
- Sisestage tupepeegel ja visualiseerige emakakael. Seejärel puhastage emakakael ja tupp põhjalikult sobiva antiseptilise lahusega.
- Vajadusel kasutage assistendi abi.
- Emaka stabiliseerimiseks kinnitage emakakaela eesmisele huulele kuultangid või mõned muud tangid. Tahapoole pööratud emaka korral võib olla sobivam kinnitada tangid emakakaela tagumisele huulele. Tangidest võib ettevaatlikult tõmmata, et emakakaelakanalit sirgemaks venitada. Kogu paigaldamisprotseduuri ajaks tuleb jätta tangid paigale ja säilitada õrna tõmme emakakaelast.
- Viige emakasond läbi emakakaelakanali kuni emakapõhjani, et mõõta emakaõõne sügavus ja määrata emaka suund ning välistada mis tahes emakasiseste kõrvalekallete esinemine (nt vahesein, submukoossed fibroidid) või eelnevalt paigaldatud, kuid eemaldamata emakasisese kontratseptiivi olemasolu. Takistuse ilmnemisel kaaluge kanali laiendamist. Kui emakakaelakanalit tuleb laiendada, kaaluge valuvaigistite ja/või paratservikaalse blokaadi kasutamist.

### Paigaldamine

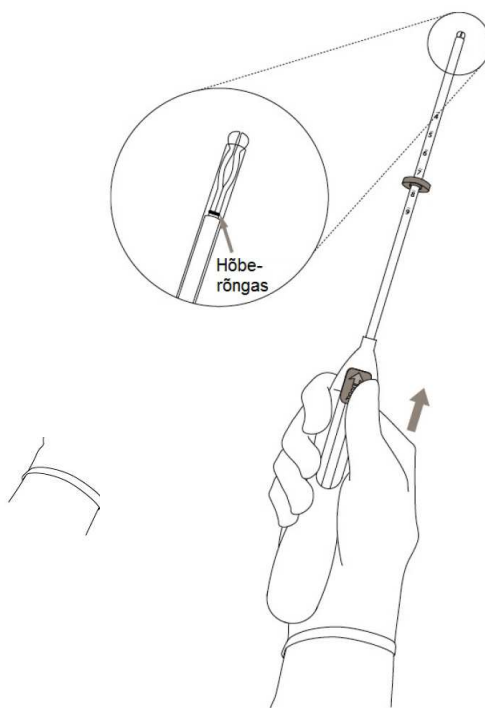
1. Kõigepealt avage täielikult steriilne pakend (joonis 1). Seejärel kasutage aseptilisi võtteid ja steriilseid kindaid.

Joonis 1



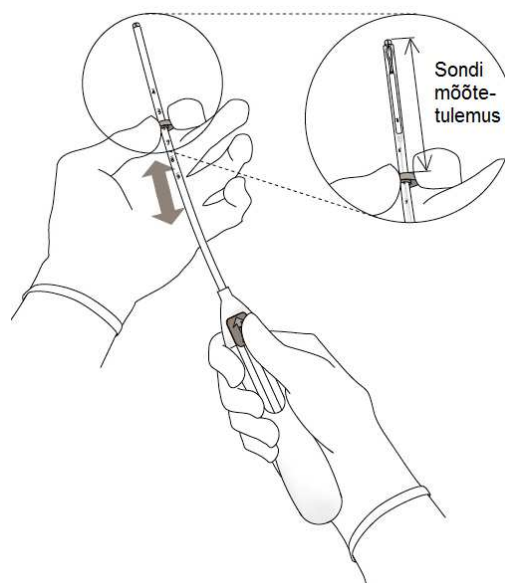
2. Selleks, et tõmmata Kyleena paigaldustorusse, lükake liugurit **edasi** noolega näidatud suunas kõige kaugemasse asendisse (joonis 2).

**OLULINE!** Ärge tõmmake liugurit allapoole, sest see võib Kyleena enneaegselt vabastada. Pärast vabastamist ei saa Kyleena't uuesti paigaldustorusse tõmmata.



Joonis 2

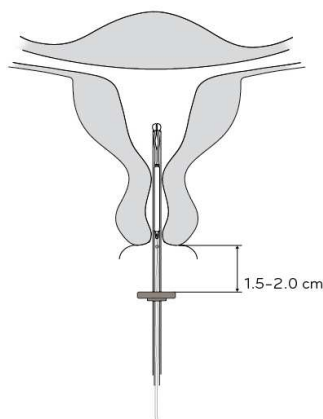
3. Hoides liugurit kõige kaugemas asendis seadke ääriku **ülemine** serv skaalal kohta, mis vastab sondiga mõõdetud emaka sügavusele (joonis 3).



Joonis 3

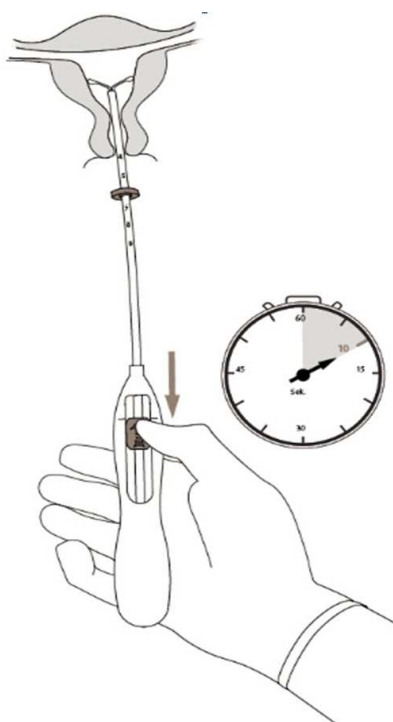
4. Hoides liugurit **kõige kaugemas** asendis, viige paigaldustoru läbi emakakaelakanali emakasse, kuni äärük on emakakaelast ligikaudu 1,5...2,0 cm kaugusel (joonis 4).

**OLULINE!** Ärge suruge inserterit jõuga. Vajadusel laiendage emakakaelakanalit.



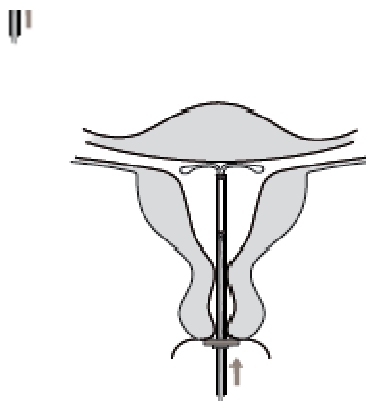
Joonis 4

5. Hoides inserterit paigal, avage Kyleena horisontaalsed haarad, **tõmmates liugurit tagasi kuni tähiseni** (joonis 5). Oodake 5...10 sekundit, et horisontaalsed haarad saaks täielikult avaneda.



Joonis 5

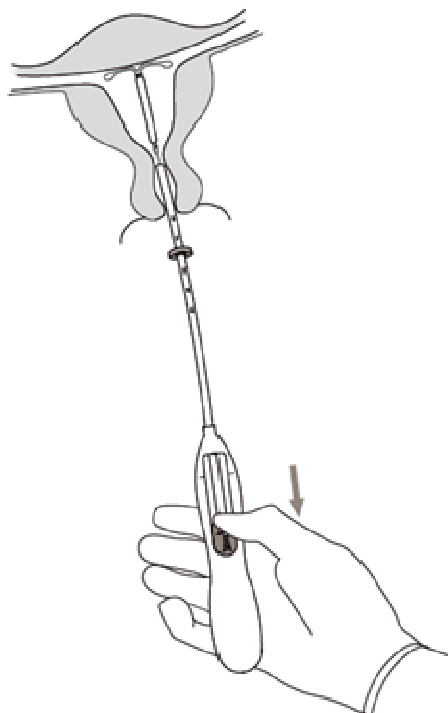
6. Lükake paigaldustoru õrnalt emakapõhja poole, **kuni äärik puudutab emakakaela.** Kyleena on nüüd fundaalses asendis (joonis 6).



Joonis 6

7. Hoides paigaldustoru kindlalt kohal, vabastage Kyleena, tõmmates **liugurit lõpuni alla** (joonis 7). Hoides liugurit all, eemaldage paigaldustoru emakast seda õrnalt välja tõmmates. **Lõigake niidid** lühemaks, nii et emakakaelast väljapoole jääks nende pikkuseks ligikaudu 2...3 cm.

Joonis 7



**OLULINE!** Kui te kahtlustate, et vahend ei ole õiges asendis, siis kontrollige selle asetust (nt ultraheliuuringuga). Kui vahend ei ole emakaõõnes õiges asendis, siis eemaldage see. Eemaldatud vahendit ei tohi uuesti paigaldada.

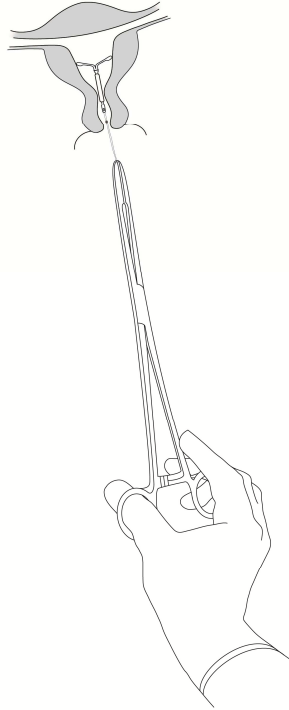
### *Eemaldamine/asendamine*

Teavet vahendi eemaldamise/asendamise kohta vt lõigust 4.2 *Paigaldamine ja eemaldamine/asendamine*

Kyleena saab eemaldada, tõmmates tangidega eemaldusniitidest (joonis 8).

Te võite uue Kyleena paigaldada kohe pärast eelmise eemaldamist.

Pärast Kyleena eemaldamist tuleb kontrollida süsteemi terviklikkust.



Joonis 8

### **4.3 Vastunäidustused**

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Äge või krooniline väikevaagna elundite põletik või seisundid, millega kaasneb väikevaagna organite suurem infektsiooni oht.
- Äge emakakaelapõletik või tupepõletik.
- Sünnitusjärgne endometriit või abordijärgne infektsioon viimase kolme kuu jooksul.
- Emakakaela intraepiteliaalne neoplaasia, kuni väljaravimiseni.
- Emaka või emakakaela pahaloomuline kasvaja.
- Progestageen-tundlikud kasvajad, nt rinnanäärmevähk.
- Ebaselge etioloogiaga verejooks emakast.
- Kaasasündinud või omandatud emaka anomaalia, sh fibroidid, mis võivad segada intrauteriitse ravivahendi paigaldamist ja/või püsimist (st kui need moonutavad emakaõõnt).
- Äge maksahaigus või maksakasvaja.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Alljärgnevate seisundite esinemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb Kyleena't kasutada ettevaatusega, pärast spetsialistiga konsulteerimist. Kaaluda võib ka juba paigaldatud Kyleena eemaldamist:

- migreen, fokaalne migreen koos asümmeetrilise nägemiskaotusega või muud sümptomid, mis osutavad mööduvale ajuisheemiale;
- erakordselt tugev peavalu;
- ikterus;
- oluline vererõhu tõus;
- raske arteriaalne haigus, nt insult või müokardiinfarkt.

Levonorgestreeli väike annus võib mõjutada glükoositaluvust, mistõttu tuleb Kyleena't kasutaval diabeetikutel jälgida vere glükoosisisaldust. Üldjuhul ei tule siiski levonorgestreeli vabastavat intrauteriinset ravivahendit kasutaval diabeetikutel raviskeemi muuta.

#### Meditiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne paigaldamist tuleb naist teavitada Kyleena kasutamise kasuteguritest ja ohtudest (sh perforatsiooni nähtudest ja sümptomitest) ning emakavälise raseduse tekkeriskist, vt allpool. Vajalik on teostada füüsiline läbivaatus, sh väikevaagna ja rinnanäärmete läbivaatus. Arsti hinnangu alusel võib vajadusel teostada ka Pap-testi. Raseduse ning sugulisel teel levivate haiguste esinemine tuleb välistada ning suguelundite infektsioonid enne vahendi paigaldamist välja ravida. Kindlaks tuleb määrata emaka asend ja emakaõõne suurus. Kyleena õige asetamine emakapõhja on oluline, et tagada vahendi maksimaalne efektiivsus ja vähendada selle väljalangemise ohtu. Hoolikalt tuleb järgida paigaldamisjuhiseid.

Erilist rõhku tuleb pöörata korrektse paigaldamistehnika omandamisele.

Paigaldamisel ja eemaldamisel võib esineda valu ja veritsust. Protseduur võib vallandada vasovagaalse reaktsiooni (nt minestus või epilepsiat põdevatel patsientidel krambid).

Naine tuleb uuesti läbi vaadata paigaldamisest 4 kuni 6 nädala möödumisel, et kontrollida niite ja veenduda vahendi õiges asendis. Seejärel on soovitatav teha järelkontrolli üks kord aastas või sagedamini, kui selleks on kliiniline näidustus.

Kyleena ei ole ette nähtud kasutamiseks suguühtejärgse rasestumisvastase vahendina.

Kyleena kasutamist vererohkete menstruatsioonide raviks või endomeetriumi hüperplaasia vältimiseks östrogeenasendusravi ajal ei ole uuritud. Seetõttu ei soovitata vahendit nende seisundite puhul kasutada.

#### Emakaväline rasedus

Kliinilistes uuringutes oli emakavälise raseduse üldine esinemissagedus Kyleena kasutamisel ligikaudu 0,20 juhtu 100 naiseaasta kohta. Ligi pooled Kyleena kasutamise ajal tekkivatest rasedustest on tõenäoliselt emakavälised.

Naisi, kes kaaluvad Kyleena kasutamist, tuleb teavitada emakavälise raseduse sümptomitest ja ohtudest. Kui naine rasestub Kyleena kasutamise ajal, tuleb arvestada ja hinnata emakavälise raseduse esinemise võimalust.

Emakavälise raseduse oht on suurem naistel, kellel on eelnevalt olnud emakaväline rasedus, munajuhade operatsioon või väikevaagna elundite infektsioon. Emakavälise raseduse võimalusega tuleb arvestada alakõhu valu esinemisel, eriti juhul, kui sellega kaasneb menstruatsiooni ärajäämine või kui veritsemine tekib amenorröaga naisel.

Kuna emakaväline rasedus võib mõjutada tulevikus naise viljakust, tuleb iga naise puhul hinnata hoolikalt Kyleena kasutamise kasu ja riske.

#### Toimed menstruatsioonitsüklile

Enamikul Kyleena kasutajatest tekivad ootuspäraselt muutused menstruatsiooniaegses veritsuses. Selliseid muutusi põhjustab levonorgestreeli otsene toime endomeetriumi ja need ei pruugi olla seotud munasarjade talitlusega.

Ebaregulaarsed veritsused ja määrimine on esimestel kasutuskuudel tavalised. Seejärel põhjustab endomeetriumi tugev pärssimine menstruaalveritsuse kestuse ja mahu vähenemist. Vähene verevool areneb sageli edasi oligomenorröaks või amenorröaks.



Kliinilistes uuringutes kujunesid harv veritsemine ja/või amenorröa välja naistel järk-järgult. Viienda aasta lõpuks esines harva veritsemist 26,4% ja/või amenorröad 22,6% kasutajatest. Kui menstruatsioon ei alga kuue nädala möödumisel eelmisest menstruatsioonist, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Amenorröaga naistel ei ole vaja teha korduvaid rasedusteste, välja arvatud juhtudel, kui esineb ka teisi rasedusele viitavaid sümptomeid.

Kui veritsemine muutub aja jooksul tugevamaks ja/või ebaregulaarsemaks, tuleb kasutada asjakohast diagnostikat, sest ebaregulaarsed veritsused võivad olla endomeetriumi polüüpide, hüperplaasia või kasvaja sümptomiks; rohke vereeritus võib aga osutada intrauteriinse ravivahendi väljalangemisele.

#### Väikevaagna elundite infektsioon

Mis tahes intrauteriinse süsteemi või vahendi kasutamisel on teatatud väikevaagna elundite infektsiooni tekkimisest. Kuigi Kyleena ja inserter on steriilsed, võivad need paigaldamisel aset leidva bakteriaalse saastumise tõttu muutuda mikroobikandjaks ülemises genitaaltraktis. Kliinilistes uuringutes ilmnes väikevaagna elundite infektsiooni (*pelvic inflammatory disease, PID*) sagedamini Kyleena kasutamisaaja alguses. See on kooskõlas vasest emakasiseste vahendite kohta avaldatud andmetega, mille alusel ilmneb PID-i kõige sagedamini esimesel 3 nädalal pärast vahendi paigaldamist, seejärel esinemissagedus väheneb.

Enne Kyleena kasutamise otsust tuleb patsiente põhjalikult hinnata väikevaagna elundite infektsiooni riskitegurite suhtes (nt mitu seksuaalpartnerit, sugulisel teel levivad infektsioonid, eelnevalt esinenud PID). Väikevaagna infektsioonidel nagu PID, võivad olla tõsised tagajärjed, see võib kahjustada fertiilsust ning suurendada ektoopilise raseduse tekkeriski.

Sarnaselt teiste günekoloogiliste või kirurgiliste protseduuridega, võib ka intrauteriinse ravivahendi paigaldamise järgselt esineda raskeid infektsioone või sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis), kuigi see on väga haruldane.

Juhul kui naisel esineb korduv endometriit või väikevaagna elundite põletik või kui äge infektsioon on raskekujuline või ei allu ravile, tuleb Kyleena eemaldada.

Mis tahes infektsioonile viitava sümptomi puhul on näidustatud bakterioloogilised uuringud, samuti on soovitatav patsiendi edasine jälgimine.

#### Väljalangus

Kyleena kliinilistes uuringutes oli vahendi väljalanguse esinemissagedus väike ja samas vahemikus, nagu on teatatud teiste intrauteriinsete ravivahendite ja süsteemide kohta. Kyleena osalise või täieliku väljalanguse sümptomid võivad olla veritsemine või valu. Siiski võib vahend osaliselt või täielikult välja tulla ka nii, et naine seda ei märka, mistõttu kontratseptiivne kaitse väheneb või kaob. Kuna Kyleena vähendab aja jooksul tavaliselt erituvat menstruaalvere hulka, võib menstruatsiooniaegse veritsuse suurenemine osutada vahendi väljalangusele.

Osaliselt välja tulnud Kyleena tuleb eemaldada. Uue vahendi võib paigaldada samal ajal, tingimusel, et on välistatud rasedus.

Naistele tuleb selgitada, kuidas kontrollida Kyleena niite ja paluda neil pöörduda arsti poole, kui niite ei ole tunda.

#### Perforatsioon

Emakasisene kontratseptiiv võib perforeerida või läbida emakakeha või emakakaela. Kõige sagedamini juhtub seda vahendi paigaldamise ajal, kuid perforatsioon võib ilmneda ka alles mõne aja möödudes. See võib vähendada Kyleena efektiivsust. Juhul kui paigaldamine on raske ja/või patsiendil esineb

paigaldamise ajal või selle järgselt tõsiseid valusid või veritsust, tuleb perforatsiooni välistamiseks teha kohe vajalikud toimingud, nt füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring. Sellisel juhul tuleb ravivahend (vajadusel operatsiooni teel) eemaldada.

Emakasisese vahendi (ESV) kasutajatel (N=61 448 naist) läbi viidud suuremahulises prospektiivses võrdlevas mittesekkivas kohortuuringus oli ühe-aastase jälgimisperioodi ajal perforatsiooni esinemissagedus kogu uuringus osalenud patsientide seas 1,3 juhtu (95% CI 1,1...1,6) 1000 ESV paigaldamise kohta. Teise levonorgestreeli sisaldava ESV kasutamisel oli perforatsiooni esinemissagedus 1,4 juhtu (95% CI 1,1...1,8) 1000 paigaldamise kohta ja vaske sisaldava ESV korral 1,1 juhtu (95% CI 0,7...1,6) 1000 paigaldamise kohta.

Uuringu andmetel suurenes perforatsioonirisk nii imetamise ajal kui ka paigaldamisel kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt tabel 1). Mõlemad riskifaktorid ei sõltunud paigaldatava ESV tüübist.

Tabel 1. Perforatsiooni esinemissagedus 1000 paigaldamise kohta kõigi uuringus osalenute seas ühe-aastase jälgimisperioodi ajal, stratifitseeritud imetamise ja sünnitusjärgse aja suhtes (sünnitanud naised).

	Imetamine paigaldamise ajal	Paigaldamise ajal ei imetatud
Paigaldamine kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust	5,6 (95% CI 3,9...7,9; N=6047 paigaldamist)	1,7 (95% CI 0,8...3,1; N=5927 paigaldamist)
Paigaldamine enam kui 36 nädalat pärast sünnitust	1,6 (95% CI 0,0...9,1; N=608 paigaldamist)	0,7 (95% CI 0,5...1,1; N=41 910 paigaldamist)

Uuringu ühe alamrühma jälgimisperioodi pikendati 5 aastani (N=39 009 teist levonorgestreeli või vaske sisaldavat ESV kasutanud naist, neist 73% kohta on olemas 5-aastase jälgimisperioodi andmed). Selles rühmas oli perforatsiooni esinemissagedus 5-aastase perioodi jooksul 2,0 juhtu 1000 paigaldamise kohta (95% CI 1,6...2,5). Ka neil uuringu alamrühma kuulunud naistel, keda jälgiti 5 aastat, suurenes perforatsioonirisk, kui vahend oli paigaldatud imetamise ajal või kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust.

Perforatsioonirisk võib suureneda emaka retroversiooni korral.

Pärast paigaldamist toimuv järelkontroll tuleb teostada vastavalt lõigus „Meditiiniline läbivaatus/konsultatsioon“ toodud juhiste, mida võib perforatsiooni riskifaktoritega naiste puhul vastavalt kliinilisele näidustusele kohandada.

#### Eemaldusniitide kadumine

Kui eemaldusniite ei ole järelkontrolli ajal emakakaelas näha, tuleb välistada vahendi märkamata jäänud väljalangus ja raseduse esinemine. Eemaldusniidid võivad olla tõmbunud üles emakasse või emakakaelakanalisse ning ilmuda uuesti nähtavale järgmise menstruatsiooni ajal. Kui rasedus on välistatud, leitakse eemaldusniidid sobivat instrumenti kasutades emakakaelakanalist tavaliselt üles. Kui niite ei leita, tuleks arvestada vahendi võimaliku väljalanguse või perforatsiooniga. Ravivahendi asukoha määramiseks võib kasutada ultraheliuuringut. Kui ultraheliuuring ei ole kättesaadav või ei anna tulemusi, võib Kyleena leidmiseks kasutada röntgenuuringut.

#### Munasarjatsüstid/suurenenud munasarjafolliikulid

Kuna Kyleena kontratseptiivne toime on emakas põhiliselt paikne, ei esine fertiilses eas naistel tavaliselt muutusi ovulatoorses funktsioonis, sh regulaarses folliikuli arenemises, ootsüüdi vabanemises ja folliikuli atreesias. Mõnikord folliikuli atreesia peetub ja folliikuli kasv võib jätkuda. Neid suurenenud folliikuleid ei ole võimalik munasarjatsüstidest kliiniliselt eristada. Kliinilistes uuringutes on teatatud munasarjatsüsti esinemisest (sh hemorraagiline munasarjatsüst ja rebenenud munasarjatsüst) kui ravimi kõrvaltoimest

ligikaudu 22,2% Kyleena't kasutanud naistest. Suurem osa nendest tsüstidest on asümptomaatilised, kuigi vahel võib nendega kaasneda ka vaagnavalu või düspareunia.

Enamikul juhtudel kaovad suurenenud folliikulid spontaanselt kahe kuni kolme kuu möödumisel. Kui suurenenud folliikul ei kao spontaanselt, võib osutada vajalikuks ultraheliuuring ja muude diagnostiliste või ravimeetmete kasutamine. Harvadel juhtudel võib olla vajalik kirurgiline sekkumine.

#### Psühhiaatrilised häired

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

#### Teiste ravimite mõju Kyleena toimele

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusel võib suurenedada suguhormoonide kliirens.

#### *Levonorgestreeli kliirensit suurendavad ained, nt:*

Fenütoin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, võimalik, et ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ning tooted, mis sisaldavad ravimtaime harilik naistepuna. Nende ravimite mõju Kyleena kontratseptiivsele efektiivsusele ei ole teada, kuid paiksest toimemehhanismist lähtuvalt ei ole see arvatavasti kuigi oluline.

#### *Ained, millel on erinevad toimed levonorgestreeli kliirensile, nt:*

Suguhormoonidega koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid suurendada või vähendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

#### *Levonorgestreeli kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):*

CYP3A4 tugevad ja mõõdukad inhibiitorid, nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt flukonasool, itrakonasoole, ketokonasoole, vorikonasoole), verapamiil, makroliidid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin), diltiaseem ja greibimahl võivad suurendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

#### Magnetresonantstomograafia (MRT)

Teise levonorgestreeli sisaldava intrauteriins ravivahendiga (samade mõõtmetega hõberõngas ja T-raam) läbi viidud mittekliiniline testimine näitas, et patsienti saab pärast Kyleena paigaldamist ohutult skaneerida järgmistes tingimustes (tingimuslik MR):

- staatiline magnetväli 3 Teslat või nõrgem;
- välja ruumiline gradient 36 000 Gauss/cm (360 T/m) või väiksem;
- maksimaalne kogu keha keskmistatud erineelduvuskiirus 4 W/kg, pidev skaneerimine 15 min jooksul, esimese taseme kontrollitud režiimil.

Mittekliinilises testimises täheldati eelpool nimetatud levonorgestreeli sisaldava intrauteriins ravivahendi puhul temperatuuri tõusu kuni 1,8 °C võrra järgmistes tingimustes: maksimaalne kogu keha keskmistatud erineelduvuskiirus 2,9 W/kg, 15-minutiline MR-skaneerimine magnetväljas 3 Teslat, kasutades saatja/vastuvõtja kehamähist.

Kujutisel võib tekkida väike artefakt, kui uuritav ala on sama, kus paikneb Kyleena või on sellele alale suhteliselt lähedal.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilsus

Levonorgestreeli vabastava intrauteriitse ravivahendi kasutamine ei mõjuta tulevase fertiilsuse kulgu. Intrauteriitse ravivahendi eemaldamisel naise normaalne fertiilsus taastub (vt lõik 5.1).

### Rasedus

Kyleena paigaldamine rasedatele on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui naine rasestub Kyleena kasutamise ajal, tuleb välistada emakavälise raseduse esinemine. Vahend on soovitatav aegsasti eemaldada, sest iga emakasisese kontratseptiivi jätmine *in situ* võib suurendada iseenesliku aborti ja enneaegse sünnituse ohtu. Ka Kyleena eemaldamine või emaka sondeerimine võib põhjustada spontaanset aborti. Kui naine soovib rasedust säilitada ja vahendi eemaldamine ei ole võimalik, tuleb naist teavitada riskidest ja enneaegse sünnituse võimalikest tagajärgedest imikule. Sellise raseduse kulgu tuleb hoolikalt jälgida. Naisele tuleb öelda, et ta peab teavitama kõigist sümptomitest, mis viitavad raseduse komplikatsioonidele, nagu nt spastilised valud alakõhus koos palavikuga.

Emakasisese asetuse ja levonorgestreeli paikse toime tõttu tuleb arvestada naissoost lootel võimalike virilisatsiooninähtude esinemisega. Suure kontratseptiivse efektiivsuse tõttu on kliiniline kogemus raseduse lõpuni kandmisest Kyleena'ga piiratud. Naisi tuleb teavitada, et käesoleva ajani ei ole esinenud levonorgestreeli vabastavast intrauteriinselt ravivahendist põhjustatud sünnidefekte juhtudel, kui rasedus on lõpuni kantud koos levonorgestreeli vabastava intrauteriitse ravivahendiga.

### Imetamine

Tõenäoliselt ei põhjusta mis tahes ainult progestageeni sisaldava meetodi kasutamine alates kuuendast nädalast pärast sünnitust imiku kasvule ega arengule kahjulikku mõju. Levonorgestreeli vabastava intrauteriitse ravivahendi kasutamine ei mõjuta rinnapiima kogust ega kvaliteeti. Imetavatel emadel imendub rinnapiima väike kogus progestageeni (ligikaudu 0,1% levonorgestreeli annusest).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kyleena ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Pärast Kyleena paigaldamist muutub suuremal osal naistest veritsuste iseloom. Aja jooksul suureneb amenorröa ja harvade veritsuse esinemissagedus ning väheneb pikema kestusega, ebaregulaarsete ja sagedaste veritsuste esinemissagedus. Kliinilistes uuringutes täheldati järgmiseid menstruaalveritsuse mustreid.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes Kyleena kasutamisel teatatud veritsusmustrid

Kyleena	Esimesed 90 päeva	Järgmised 90 päeva	1. aasta lõpp	3. aasta lõpp	5. aasta lõpp
Amenorröa	<1%	5%	12%	20%	23%
Harvad veritsused	10%	20%	26%	26%	26%
Sagedased veritsused	25%	10%	4%	2%	2%
Pika kestusega veritsused*	57%	14%	6%	2%	1%
Ebaregulaarsed veritsused	43%	25%	17%	10%	9%

\*Pika kestusega veritsusega uuritavad võivad kuuluda ka ühte teistest kategooriatest (v.a amenorröa).

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Allolevas tabelis on kokkuvõtte Kyleena kasutamise ajal teatatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ ),  
sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),  
aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),  
harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ),  
väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Rusunud meeleolu/ depressioon	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Migreen	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu/vaagna valu	Iiveldus	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Akne/seborröa	Alopeetsia	Hirsutism
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Muutused veritsuses, sh suurenenud ja vähenenud menstruaalverejooksud, määrimine, harv veritsemine ja amenorröa Munasarjatsüst* Vulvovaginiit	Ülemiste suguteede infektsioon Düsmenorröa Valu/ebamugavustunne rindades Ravivahendi väljalangus (täielik ja osaline) Voolus suguteedest	Emaka perforatsioon**

\* Kliinilistes uuringutes tuli munasarjatsüstidest teatada kui kõrvaltoimetest juhul, kui need olid tavatud, mittefunktsionaalsed tsüstid ja/või ultraheliuuringul diameetriga  $> 3$  cm.

\*\* Esinemissagedus põhineb vaske või teist levonorgestreeli sisaldava ESV kasutajatel läbi viidud suuremahulise prospektiivse võrdleva mittesekkuva kohortuuringu andmetel, mis näitas, et sõltumatuteks perforatsiooni riskifaktoriteks on paigaldamine imetamise perioodil ja kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.4 alalõik „Perforatsioon“). Kyleena'ga läbi viidud kliinilistes uuringutes, mis ei hõlmanud imetavaid naisi, oli perforatsiooni esinemissagedus „harv“.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Levonorgestreeli sisaldava intrauteriinne ravivahendi kasutamisel on teatatud ülitundlikkuse juhtudest, sh nahalööbe, urtikaaria ja angioödeemi esinemisest.

Kui naine rasestub Kyleena kasutamise ajal, suureneb suhteline tõenäosus, et rasedus on emakaväline (vt lõik 4.4 alalõik „Emakaväline rasedus“).

Suguühete ajal võib partner tunda eemaldusniite.

Seoses Kyleena paigaldamise või eemaldamisega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: protseduuril esinev valu, protseduuril esinev veritsus, paigaldamisega seotud vasovagaalne reaktsioon koos pearingluse või minestusega. Epileptilistel patsientidel võib protseduur esile kutsuda krambihoo.

ESV paigaldamise järgselt on esinenud sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis) (vt lõik 4.4 alalõik „Väikevaagna elundite infektsioon“).

### *Lapsed*

Kyleena ohutusprofiil on alla 18-aastaste neidude puhul eeldatavalt sama üle 18-aastaste kasutajatega. Ohutusallane teave neidude kohta on toodud lõigus 5.1.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ei ole asjakohane.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: progestageeni sisaldav plastist intrauteriinne ravivahend  
ATC-kood: G02BA03.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kyleena'l on peamiselt paiksed progestageensed toimed emakaõõnes.

Levonorgestreeli kõrge kontsentratsioon endomeetriumis inhibeerib endomeetriumi östrogeeni- ja progesterooni retseptoreid. Endomeetrium muutub ringluses oleva östradioli suhtes mittetundlikuks ja avaldub tugev antiproliferatiivne toime. Kasutamisel tekib morfoloogiliselt nähtav endomeetriumi muutus ja nõrk võõrkehast põhjustatud paikne reaktsioon. Emakakaela lima tihenemine takistab sperma tungimist läbi emakakaelakanali. Emaka ja munajuhade keskkond inhibeerib spermatoosidide liikuvust ja funktsiooni, hoides ära viljastumise. Kyleena'ga läbi viidud kliinilistes uuringutes esines ovulatsioon suuremal osal uuritud naistest. Tõendatud ovulatsioon ilmnis esimesel aastal 23 naisel 26-st, teisel aastal 19 naisel 20-st ja kolmandal aastal kõigil 16 naisel. Neljandal aastal esines ovulatsioon ühel naisel, kes oli jäänud uuringu alamrühma, viiendal aastal selles uuringu alamrühmas naisi ei olnud.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kyleena kontratseptiivset efektiivsust hinnati kliinilises uuringus 1452 Kyleena't kasutanud naisel vanuses 18...35 aastat, kelle hulgas oli 39,5% (574) sünnitamata naisi, kellest omakorda 84% (482) polnud kunagi rasedad olnud.

Ühe aasta Pearl'i indeks oli 0,16 (95% usaldusvahemik 0,02...0,58) ja 5 aasta Pearl'i indeks oli 0,29 (95% usaldusvahemik 0,16...0,50). Kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr oli ühe aasta kohta ligikaudu 0,2%, kumulatiivne kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr 5 aasta kohta oli ligikaudu 1,4%. Ebaõnnestumise määra hulka kuuluvad ka tuvastamata väljalangemise ja perforatsiooni järel tekkinud rasedused.

Levonorgestreeli vabastava intrauteriinne ravivahendi kasutamine ei mõjuta edasist fertiilsust. Kyleena'ga läbi viidud 5-aastases uuringus rasestus 12 kuu jooksul pärast vahendi kasutamise lõpetamist 163-st rasestuda soovinud naisest 116 (71,2%).

Teise madala-annuselise levonorgestreeli sisaldava ESV ohutusprofiil neidudel oli teostatud uuringus (osales 304 neidu) sarnane täiskasvanute omaga. Vahendi efektiivsus on alla 18-aastaste ja üle 18-aastaste kasutajate seas eeldatavalt sama.

Kyleena kasutamisel põhjustab menstruatsioonimustri muutusi levonorgestreeli otsene toime endomeetriumi, need muutused ei pruugi peegeldada munasarjade tsüklit. Erinevate veritsusmustritega naistel ei esine selgeid erinevusi folliikulite arengus, ovulatsioonis ega östradioli ja progesterooni tootmises. Endomeetriumi proliferatsiooni pärssimine võib esimestel kasutuskuudel kutsuda esile algselt

suurema määrimise. Pärast seda väheneb Kyleena kasutamise ajal endomeetriumi tugeva pärssimise tõttu menstruaalveritsuste kestus ja erituv vere hulk. Vähene verevool areneb sageli edasi oligomenorröaks või amenorröaks. Normaalne munasarjade funktsioon ja östradioli tase säilivad ka siis, kui Kyleena kasutajatel on amenorröa.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Levonorgestreel vabaneb paikselt emakaõõnde. *In vivo* vabanemise kõverat iseloomustab esialgne järsk langus, mis järk-järgult aeglustub ning muutub pärast esimest aastat 5-aastase kasutusaja lõpuni vähe. Tabelis 3 on esitatud hinnangulised *in vivo* vabanemiskiirused erinevatel ajahetkedel.

Tabel 3. Hinnangulised *in vivo* vabanemiskiirused, täheldatud *ex vivo* jääksisalduse alusel

Aeg	Hinnanguline <i>in vivo</i> vabanemiskiirus [mikrogrammi/24 tunnis]
24 päeva pärast paigaldamist	17,5
60 päeva pärast paigaldamist	15,3
1 aasta pärast paigaldamist	9,8
3 aastat pärast paigaldamist	7,9
5 aastat pärast paigaldamist	7,4
<b>Keskmine esimese aasta kohta</b>	<b>12,6</b>
<b>Keskmine 5 aasta kohta</b>	<b>9,0</b>

### Imendumine

Pärast paigaldamist vabaneb levonorgestreel intrauteriinest ravivahendist kohe emakaõõnde. Vabanenud levonorgestreelist on enam kui 90% süsteemselt saadaval. Levonorgestreeli maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse esimese kahe nädala jooksul pärast Kyleena paigaldamist. Seitse päeva pärast paigaldamist määratud levonorgestreeli keskmine sisaldus oli 162 pg/ml (5. protsentiil: 81 pg/ml kuni 95. protsentiil: 308 pg/ml). Seejärel hakkab levonorgestreeli sisaldus seerumis aja jooksul vähenema, jõudes 3 aasta möödumisel keskmise sisalduseni 91 pg/ml (5. protsentiil: 47 pg/ml kuni 95. protsentiil: 170 pg/ml) ja 5 aasta pärast 83 pg/ml-ni (5. protsentiil: 45 pg/ml kuni 95. protsentiil: 153 pg/ml). Levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi kasutamisel põhjustab ravimi kõrge lokaalne kontsentratsioon emakaõõnes suure kontsentratsioonide erinevuse endomeetriumis ja müomeetriumis (erinevus endomeetriumis ja müomeetriumis on > 100-kordne) ning levonorgestreeli madala sisalduse seerumis (erinevus endomeetriumis ja seerumis on > 1000-kordne).

### Jaotumine

Levonorgestreel seondub mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga ja spetsiifiliselt suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Vähem kui 2% levonorgestreelist esineb vereringes vaba steroidina. Levonorgestreel seondub suure afiinsusega SHBG-ga. Vastavalt sellele põhjustab SHBG sisalduse muutumine seerumis kas levonorgestreeli kogusisalduse suurenemist (SHBG suurema sisalduse korral) või vähenemist (SHBG väiksema sisalduse korral) seerumis. Esimese kolme kuu jooksul pärast Kyleena paigaldamist väheneb SHBG sisaldus ligikaudu 30%, jäädes 5-aastase kasutusaja vältel suhteliselt stabiilsele tasemele. Levonorgestreeli keskmine näiline jaotusruumala on ligikaudu 106 l.

### Biotransformatsioon

Levonorgestreel metaboliseerub ulatuslikult. Kõige tähtsamad metaboolsed mehhanismid on  $\Delta$ 4-3-okso-rühma redutseerimine ja positsioonide 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  ning 16 $\beta$  hüdroksüülimine, millele järgneb konjugatsioon. Põhiline levonorgestreeli oksüdatiivses metabolismis osalev ensüüm on CYP3A4. Olemasolevad *in vitro* andmed viitavad, et CYP-i poolt vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonid võivad olla levonorgestreeli puhul väheolulised, võrrelduna redutseerimise ja konjugatsiooniga.

### Eritumine

Levonorgestreeli plasma kogukliirens on ligikaudu 1,0 ml/min/kg. Muutumatu kujul levonorgestreel eritub ainult jälgedena. Metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga eritussuhtes ligikaudu 1:1. Eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Levonorgestreeli farmakokineetika sõltub SHBG sisaldusest, mida omakorda mõjutavad östrogeenid ja androgeenid. SHBG sisalduse langus toob kaasa levonorgestreeli üldkontsentratsiooni vähenemise seerumis, osutades levonorgestreeli mittelineaarsele farmakokineetikale ajas. Arvestades Kyleena peamiselt paikset toimet, ei mõjuta see tõenäoliselt vahendi efektiivsust.

### Lapsed

Üheaastases III faasi uuringus, mis viidi läbi teist madala-annuselist levonorgestreeli sisaldavat ESV kasutavatel neidudel, kellel esines juba menstruatsioone (keskmine vanus 16,2 aastat, vahemikus 12...18 aastat) ilmnis 283 neu farmakokineetiliste andmete analüüsis, et võrrelduna täiskasvanutega oli levonorgestreeli plasmakontsentratsioon neidudel vähesel määral (10%) tõusnud. Need andmed on seletatavad neidude üldiselt väiksema kehakaaluga. Neidudel määratud levonorgestreeli kontsentratsioonid jäävad siiski täiskasvanutega samasse vahemikku, olles suure osas sarnased. Kyleena kasutamisel ei esine eeldatavalt farmakokineetilisi erinevusi neidude ja täiskasvanute vahel.

### Etnilised erinevused

Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnas (93% Aasia naised, 7% muu etnilise päritoluga naised) viidi läbi kolm aastat kestnud III faasi uuring, kus kasutati teist madala-annuselist levonorgestreeli sisaldavat ESV. Kui omavahel võrreldi selles uuringus asiaatidelt saadud levonorgestreeli farmakokineetilisi näitajaid teise, euroopiidse rassi naistel läbi viidud III faasi uuringu tulemustega, siis ei täheldatud süsteemsetes vereplasma tasemetes ja teistes farmakokineetilistes näitajates kliiniliselt olulisi erinevusi. Ka levonorgestreeli ööpäevane vabanemiskiirus ESV-st oli mõlemas populatsioonis sama. Kyleena kasutamisel ei esine eeldatavalt etnilisest päritolust tulenevaid farmakokineetilisi erinevusi.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, farmakokineetika ja toksilisuse, sh levonorgestreeli genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud, kus ahvidele manustati emakasiseselt 9...12 kuu vältel levonorgestreeli, kinnitasid lokaalset farmakoloogilist aktiivsust koos hea lokaalse taluvusega ja süsteemse toksilisuse puudumist. Küülikutel ei täheldatud pärast levonorgestreeli emakasisest manustamist embrüotoksilisust.

Hormoonimahuti elastomeerist osade, toote polüetüleenist ja polüpropüleenist materjalide, samuti hõberõnga ja elastomeeri ning levonorgestreeli kombinatsiooni ohutuse hindamisel nii geneetilise toksilisuse põhjal standardsetes *in vitro* ja *in vivo* katsesüsteemides, kui ka hiirte, rottide, merisigade ja küülikutega läbi viidud biosobivuse katsetes ning *in vitro* katsesüsteemides ei avaldunud biosobimatust.

### Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et levonorgestreel võib kujutada ohtu veekeskkonnale (vt lõik 6.6).



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüdimetüülsiloksaanelastomeer  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Polüetüleen  
Baariumsulfaat  
Polüpropüleen  
Vaskftalotsüaniin  
Hõbe

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ravim on üksikult pakendatud eemaldatava kattega (PE) kuumvormitud blisterpakendisse (PETG).  
Pakendi suurus: 1 x 1 ja 5 x 1.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ravim on müügil steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne, kui alles vahetult enne paigaldamist. Iga ravivahendi käsitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Kui steriilse pakendi tihend on katki, tuleb pakendis olev ravivahend hävitada vastavalt kohalikele bioohtlike jäätmete käsitlemise nõuetele. Eemaldatud Kyleena ja inserter tuleb hävitada samal viisil.

Vahendi peab paigaldama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

922616

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.11.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2020

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ravimiamet.ee/>