

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyleena 19,5 mg sistema a rilascio intrauterino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il sistema a rilascio intrauterino contiene 19,5 mg di levonorgestrel.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Per i dettagli relativi alle velocità di rilascio, vedere paragrafo 5.2.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema a rilascio intrauterino (*intrauterine delivery system*, IUS).

Il prodotto si compone di un nucleo biancastro o giallo pallido di medicinale coperto da una membrana semiopaca, montato sul supporto verticale di un corpo a T. Inoltre, il supporto verticale contiene un anello in argento situato in prossimità dei bracci orizzontali. Il corpo a T bianco ha un occhiello a un'estremità del supporto verticale e due bracci orizzontali all'altra estremità. I fili di rimozione blu sono fissati all'occhiello. Il supporto verticale dello IUS è caricato nel tubo di inserimento, all'apice dell'inseritore. L'inseritore consiste in una impugnatura ed un cursore integrati con una flangia, un blocco, un tubo d'inserimento preformato ed uno stantuffo. I fili di rimozione sono collocati tra il tubo d'inserimento e l'impugnatura.

Dimensioni di Kyleena: 28 x 30 x 1,55 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione fino a 5 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Kyleena viene inserito nella cavità uterina ed è efficace fino a 5 anni.

Inserimento

È opportuno che Kyleena venga inserito esclusivamente da operatori sanitari esperti nell'inserimento dei dispositivi IUS e/o che siano stati addestrati nella procedura di inserimento di Kyleena.

Prima dell'inserimento la paziente deve essere stata attentamente controllata per rilevare qualsiasi controindicazione all'inserimento dello IUS. Escludere una gravidanza prima dell'inserimento. Considerare la possibilità di ovulazione e concepimento prima di utilizzare questo prodotto. Kyleena non è destinato all'uso come contraccettivo post-coitale (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4 Esame/consulto medico).

Tabella 1: Quando inserire Kyleena in donne in età fertile

Iniziare Kyleena	- Kyleena deve essere inserito nella cavità uterina entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni. In questo caso Kyleena
------------------	---

	<p>fornisce protezione contraccettiva fin dal momento dell'inserimento e non è necessaria contraccezione di supporto.</p> <p>- Se non è possibile l'inserimento entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni o la donna non ha mestruazioni regolari, Kyleena può essere inserito in ogni momento durante il ciclo mestruale a condizione che l'operatore sanitario possa escludere in modo affidabile la possibilità di un precedente concepimento. Tuttavia, in questo caso non è garantita in modo affidabile la protezione contraccettiva immediata dopo l'inserimento. Pertanto, deve essere usato un metodo contraccettivo di barriera o la paziente deve astenersi dai rapporti vaginali per i successivi 7 giorni per prevenire una gravidanza.</p>
Inserimento dopo il parto	In aggiunta alle istruzioni precedenti (Iniziare Kyleena): l'inserimento dopo un parto deve essere rimandato fino alla completa involuzione dell'utero e comunque non deve avvenire prima di 6 settimane dopo il parto. Se l'involuzione è notevolmente ritardata, si consideri di attendere fino a 12 settimane dopo il parto.
Inserimento dopo aborto nel primo trimestre	<p>Kyleena può essere inserito immediatamente dopo un aborto nel primo trimestre.</p> <p>In questo caso non è necessaria alcuna contraccezione di supporto.</p>
Sostituzione di Kyleena	Kyleena può essere sostituito con un nuovo sistema in qualunque momento del ciclo mestruale. In questo caso non è necessaria contraccezione di supporto.
Passaggio da un altro metodo contraccettivo (ad es. contraccettivi ormonali combinati, impianto)	<p>- Kyleena può essere inserito immediatamente se si è ragionevolmente certi che la donna non sia in gravidanza.</p> <p>- Necessità di contraccezione di supporto: se sono trascorsi più di 7 giorni dall'inizio del sanguinamento mestruale, la donna deve astenersi dai rapporti vaginali o utilizzare una protezione contraccettiva aggiuntiva per i successivi 7 giorni.</p>

In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, deve essere presa in considerazione la possibilità di perforazione e devono essere adottate misure idonee, come un esame medico ed un'ecografia.

Dopo l'inserimento, la donna deve essere nuovamente visitata dopo 4-6 settimane, per controllare i fili e verificare che il dispositivo sia nella corretta posizione. La sola visita ginecologica (incluso il controllo dei fili) può non essere sufficiente ad escludere la perforazione parziale.

Kyleena si distingue da altri IUS grazie alla combinazione dell'anello in argento, visibile all'ecografia e al colore blu dei fili di rimozione. Il corpo a T di Kyleena contiene bario solfato che lo rende visibile alla radiografia.

Rimozione/sostituzione

Kyleena viene rimosso tirando leggermente i fili con una pinza. Se non è possibile individuare i fili e il sistema è visibile nella cavità uterina all'ecografia, può essere rimosso con una pinza sottile. In tal caso può

essere necessario dilatare il canale cervicale o intervenire per via chirurgica. Dopo la rimozione di Kyleena il sistema deve essere esaminato per verificarne l'integrità.

Il sistema deve essere rimosso al più tardi entro il termine del quinto anno.

Proseguimento della contraccezione dopo rimozione

- Se la donna desidera continuare a utilizzare lo stesso metodo, un nuovo sistema può essere inserito immediatamente dopo la rimozione del dispositivo precedente.
- Se la donna non desidera continuare ad utilizzare lo stesso metodo ma non desidera una gravidanza, il dispositivo deve essere rimosso entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni, purché il ciclo sia regolare. Se il sistema viene rimosso in un altro momento del ciclo o la donna non ha mestruazioni regolari e ha avuto rapporti sessuali entro una settimana, sussiste il rischio di gravidanza. Per assicurare una continua contraccezione deve essere iniziato un metodo contraccettivo di barriera (come i preservativi) a partire da almeno 7 giorni prima della rimozione. Dopo la rimozione, il nuovo metodo contraccettivo deve essere iniziato immediatamente (seguire le istruzioni per l'uso del nuovo metodo contraccettivo).

Pazienti anziane

Kyleena non è indicato per l'uso nelle donne in postmenopausa.

Compromissione epatica

Kyleena non è stato studiato in donne con compromissione epatica. Kyleena è controindicato nelle donne affette da epatopatia acuta o tumore epatico (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Kyleena non è stato studiato in donne con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

L'uso del prodotto non è indicato prima del menarca. Per i dati su sicurezza ed efficacia nelle adolescenti, vedere paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Inserimento da parte di un operatore sanitario in condizioni di asepsi.

Kyleena è fornito in una confezione sterile con un inseritore integrato che permette l'inserimento con una sola mano. La confezione non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Non risterilizzare. Kyleena è esclusivamente monouso. Non utilizzare se il blister è danneggiato o aperto. Non inserire il dispositivo dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad..

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Kyleena viene fornito nell'astuccio insieme ad una scheda di promemoria per la paziente. Completare la scheda di promemoria per la paziente e dopo l'inserimento, consegnarla alla paziente.

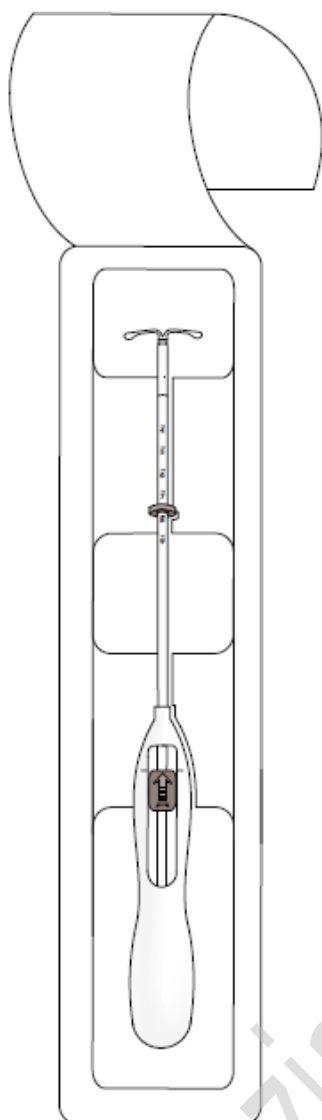
Preparazione dell'inserimento

- Visitare la paziente per escludere controindicazioni all'inserimento di Kyleena (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4 Esame/consulto medico).
- Inserire uno speculum, visualizzare la cervice uterina e detergere con cura la cervice e la vagina con una soluzione antisettica idonea.
- Avvalersi di un assistente, se necessario.
- Afferrare il labbro anteriore della cervice uterina con una pinza tenaculum o con un'altra pinza, per stabilizzare l'utero. Se l'utero è retroverso può essere opportuno afferrare il labbro posteriore della cervice. Per raddrizzare il canale cervicale può essere applicata una leggera trazione sulla pinza. Durante l'intera procedura di inserimento, la pinza deve rimanere in posizione e deve essere mantenuta una leggera controtrazione sulla cervice.
- Far avanzare una sonda uterina attraverso il canale cervicale fino al fondo uterino per misurare la profondità, confermare la direzione della cavità uterina ed escludere la presenza di anomalie intrauterine (ad es. setto, fibromi sottomucosi) o di un contraccettivo intrauterino inserito in precedenza e non rimosso. In caso di difficoltà, considerare la possibilità di dilatare il canale. Qualora si renda necessaria la dilatazione del canale cervicale, si consideri la possibilità di utilizzare analgesici e/o un blocco paracervicale.

Inserimento

1. Innanzitutto, aprire completamente la confezione sterile (Figura 1). Operare in condizioni di asepsi utilizzando guanti sterili.

Figura 1



2. Spingere il cursore **in avanti**, in direzione della freccia, fino alla posizione più lontana, per caricare Kyleena nel tubo di inserimento (Figura 2).

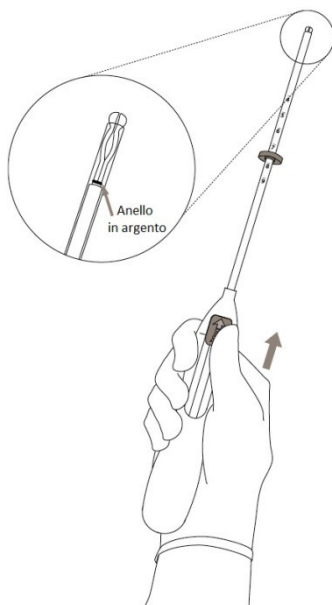


Figura 2

IMPORTANTE! Non tirare il cursore verso il basso, perché questa operazione provocherebbe il rilascio prematuro di Kyleena. Una volta rilasciato, Kyleena non può essere ricaricato.

3. Mantenendo il cursore nella posizione più lontana, impostare il margine **superiore** della flangia in corrispondenza della profondità uterina misurata con la sonda (Figura 3).

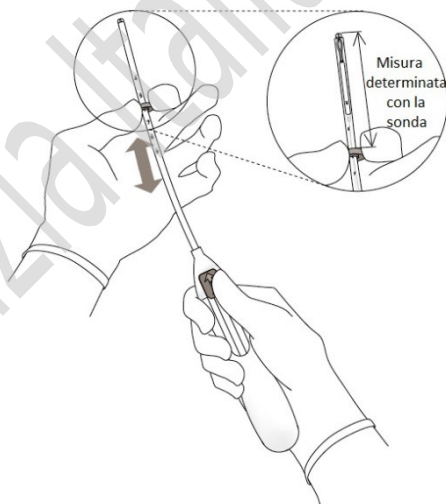
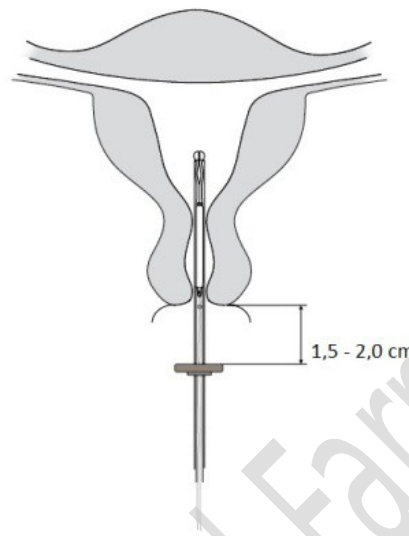


Figura 3

4. Mantenendo il cursore nella posizione **più lontana**, far avanzare l'inseritore nella cervice finché la flangia non si trovi a circa 1,5–2,0 cm dalla cervice uterina (Figura 4).

Figura 4



IMPORTANTE! Non forzare l'inseritore. Se necessario, dilatare il canale cervicale.

5. Tenendo fermo l'inseritore, **tirare il cursore fino alla marcatura** per aprire i bracci orizzontali di Kyleena (Figura 5). Attendere 5–10 secondi per far dispiegare completamente i bracci orizzontali.

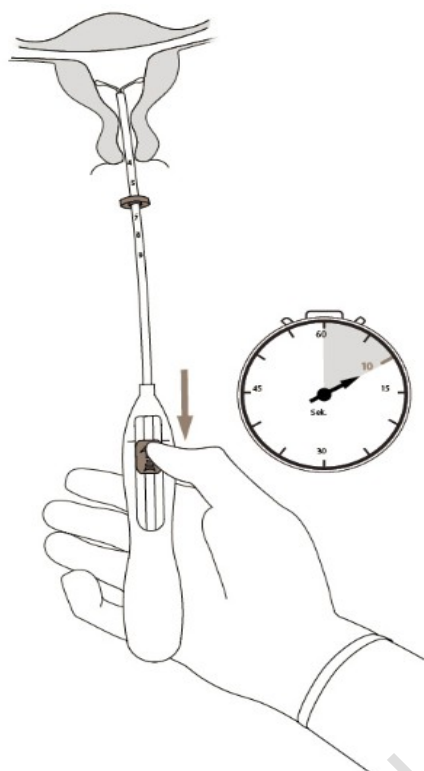


Figura 5

6. Far avanzare delicatamente l'inseritore verso il fondo uterino **fino a che la flangia tocca la cervice**. Kyleena si trova ora in corrispondenza del fondo uterino (Figura 6).

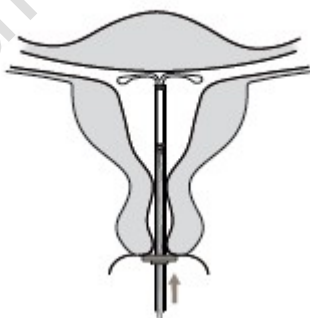
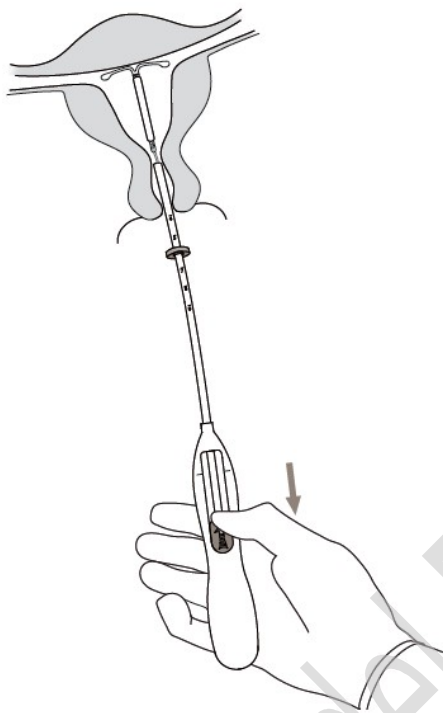


Figura 6

7. Mantenendo l'inseritore in sede, rilasciare Kyleena tirando **fino in fondo il cursore verso il basso** (Figura 7). Mantenendo il cursore in basso, rimuovere delicatamente l'inseritore, tirandolo. **Tagliare i fili** lasciando fuoriuscire circa 2-3 cm dalla cervice.

Figura 7



IMPORTANTE! In caso di sospetto che il sistema non si trovi nella posizione corretta, controllarne la sede (ad es. tramite ecografia). Rimuovere il sistema se non è posizionato correttamente nella cavità uterina. Una volta rimosso, il sistema non deve essere reinserito.

Rimozione/sostituzione

Per la rimozione/sostituzione si rimanda al paragrafo 4.2 *Inserimento e rimozione/sostituzione*.

Per rimuovere Kyleena, tirare i fili con una pinza (Figura 8).

Subito dopo la rimozione può essere inserito un nuovo sistema Kyleena.

Dopo la rimozione di Kyleena, il sistema deve essere esaminato per assicurarsi che sia integro.

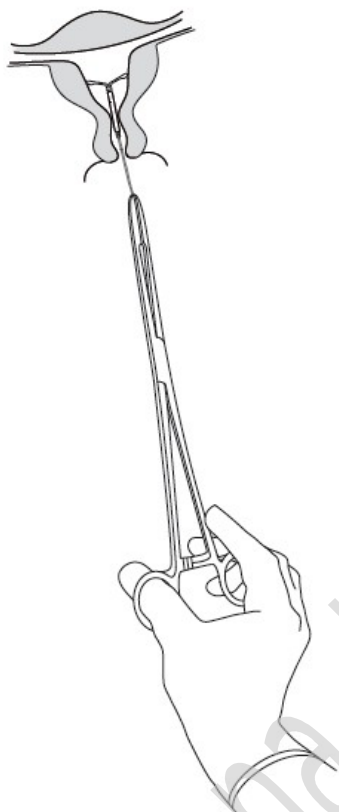


Figura 8

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- Malattia infiammatoria pelvica acuta o ricorrente o condizioni associate a un maggior rischio di infezione pelvica;
- Cervicite o vaginite acuta;
- Endometrite postparto o aborto infetto nei tre mesi precedenti;
- Neoplasia cervicale intraepiteliale fino alla risoluzione;
- Neoplasia maligna uterina o cervicale;
- Tumori progesterinico-sensibili, ad es. carcinoma mammario;
- Emorragia uterina anomala di eziologia sconosciuta;
- Anomalia uterina congenita o acquisita, compresi i fibromi, che può interferire con l'inserimento e/o la permanenza in sede del sistema intrauterino (cioè se deformano la cavità uterina);
- Epatopatia acuta o tumore epatico;
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se sussiste o se si presenta per la prima volta una qualsiasi delle condizioni seguenti, Kyleena deve essere utilizzato con cautela dopo aver consultato uno specialista, oppure deve essere presa in considerazione la rimozione del sistema:

- emicrania, emicrania focale con perdita asimmetrica del visus o altri sintomi indicativi di ischemia cerebrale transitoria
- cefalea di eccezionale intensità
- ittero
- aumento marcato della pressione arteriosa
- arteriopatia grave come ictus o infarto miocardico

Basse dosi di levonorgestrel possono alterare la tolleranza al glucosio e la glicemia deve essere monitorata nelle utilizzatrici di Kyleena affette da diabete. Tuttavia, non è in genere necessario modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano IUS a base di levonorgestrel.

Esame/consulto medico

Prima dell'inserimento, la donna deve essere informata dei benefici e dei rischi di Kyleena, inclusi i segni ed i sintomi di perforazione ed il rischio di gravidanza ectopica, vedere di seguito. Si consiglia di effettuare un esame medico comprendente pelvi e mammella. Uno striscio cervicale deve essere eseguito se necessario, in base alla valutazione dell'operatore sanitario. Una gravidanza in atto e la presenza di malattie a trasmissione sessuale devono essere escluse. Le infezioni genitali devono essere trattate con esito positivo prima dell'inserimento. Devono essere determinate la posizione dell'utero e le dimensioni della cavità uterina. Per ottenere la massima efficacia e ridurre il rischio di espulsione, è importante che Kyleena venga posizionato in corrispondenza del fondo uterino. Le istruzioni per l'inserimento devono essere seguite scrupolosamente.

Particolarmente importante è da considerarsi l'addestramento per la corretta tecnica di inserimento.

L'inserimento e la rimozione possono essere associati a un certo grado di dolore e sanguinamento. La procedura può scatenare una reazione vasovagale (ad es. sincope o crisi epilettica nelle pazienti affette da epilessia).

La donna deve essere nuovamente visitata 4-6 settimane dopo l'inserimento, per controllare i fili e verificare la corretta posizione del sistema. Successivamente, si consigliano visite di controllo a cadenza annuale, o più frequenti se indicate clinicamente.

Kyleena non è destinato all'uso come contraccettivo post-coitale.

L'uso di Kyleena nel trattamento dei flussi mestruali abbondanti o nella protezione dall'iperplasia endometriale durante una terapia sostitutiva a base di estrogeni non è stato comprovato. Pertanto Kyleena non deve essere usato in queste condizioni.

Gravidanza ectopica

Negli studi clinici, l'incidenza complessiva della gravidanza ectopica con Kyleena è stata di circa 0,20 per 100 donne-anno. Approssimativamente la metà delle gravidanze che si riscontrano durante l'utilizzo di Kyleena possono essere ectopiche.

Le donne che prendono in considerazione l'uso di Kyleena devono essere avvisate dei segni, dei sintomi e del rischio di gravidanza ectopica. Per le donne che hanno una gravidanza durante l'uso di Kyleena la possibilità di una gravidanza ectopica deve essere considerata e valutata.

Le donne con anamnesi di gravidanza ectopica, chirurgia tubarica o infezione pelvica sono maggiormente a rischio di gravidanza ectopica. La possibilità di una gravidanza ectopica deve essere presa in considerazione

in caso di dolore al basso ventre, soprattutto se associato a mestruazioni assenti o se si manifesta un'emorragia in una donna in amenorrea.

Poiché una gravidanza ectopica può avere effetto sulla fertilità futura, i benefici ed i rischi legati all'utilizzo di Kyleena devono essere valutati attentamente ed individualmente caso per caso.

Effetti sul ciclo mestruale

Nella maggior parte delle utilizzatrici di Kyleena ci si attendono effetti sul ciclo mestruale. Tali effetti sono dovuti all'azione diretta del levonorgestrel sull'endometrio e possono non essere correlati all'attività ovarica.

Nei primi mesi di utilizzo sono comuni perdite di sangue irregolari e spotting. Successivamente, la marcata soppressione dell'endometrio determina una riduzione della durata e del volume delle perdite ematiche mestruali. Un flusso scarso evolve spesso in oligomenorrea o amenorrea.

Negli studi clinici, perdite di sangue infrequenti e/o amenorrea si sono sviluppate gradualmente. Alla fine del quinto anno circa il 26,4% e 22,6% delle utilizzatrici hanno sviluppato sanguinamenti non frequenti e/o amenorrea, rispettivamente. Se le mestruazioni non si presentano entro 6 settimane dopo l'inizio delle mestruazioni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. Non è necessario ripetere il test di gravidanza nelle donne con amenorrea persistente, a meno che non siano presenti altri segni di gravidanza.

Se, con il tempo, le perdite di sangue diventano più abbondanti e/o irregolari, devono essere adottate misure diagnostiche idonee, perché le perdite di sangue irregolari possono essere un sintomo di polipi, iperplasia o carcinoma endometriale ed il sanguinamento abbondante può essere indicativo di una espulsione inconsapevole dello IUS.

Infezione pelvica

L'infezione pelvica è stata segnalata durante l'uso di qualsiasi IUS o IUD. Per quanto Kyleena e l'inseritore siano sterili, in seguito a una contaminazione batterica durante l'inserimento, essi possono diventare veicolo per il trasporto di batteri nel tratto genitale superiore. Negli studi clinici, la malattia infiammatoria pelvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) è stata osservata più frequentemente all'inizio dell'uso di Kyleena, analogamente a quanto pubblicato per gli IUD in rame, con i quali la maggiore frequenza di PID è riscontrata nelle prime 3 settimane dopo l'inserimento, per diminuire successivamente.

Prima di utilizzare Kyleena, nelle pazienti devono essere valutati tutti i fattori di rischio associati all'infezione pelvica (ad es. partner sessuali multipli, infezioni a trasmissione sessuale, PID all'anamnesi). Le infezioni pelviche come la PID possono avere conseguenze gravi, compromettere la fertilità e aumentare il rischio di gravidanza ectopica.

Come con altre procedure ginecologiche o chirurgiche e sebbene sia estremamente raro, a seguito dell'inserimento del dispositivo intrauterino si può verificare una grave infezione o sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A).

Nelle donne con endometrite recidivante o malattia infiammatoria pelvica, oppure con infezione acuta grave o che non risponde al trattamento, Kyleena deve essere rimosso.

L'esame batteriologico è indicato e il monitoraggio è consigliato anche se i sintomi indicativi di infezione sono moderati.

Espulsione

Negli studi clinici condotti con Kyleena, l'incidenza di espulsione è stata bassa (<4% degli inserimenti) e compresa nello stesso ambito osservato con altri IUD e IUS. I sintomi di un'espulsione parziale o completa di Kyleena possono comprendere sanguinamento o dolore. Tuttavia, il dispositivo può essere espulso dalla cavità uterina senza che la donna se ne accorga, con conseguente perdita della protezione contraccettiva. Poiché Kyleena riduce il flusso mestruale, l'aumento del flusso mestruale può essere indicativo di un'espulsione.

Il rischio di espulsione aumenta in

- Donne con storia di mestruazioni abbondanti
- Donne con indice BMI superiore al normale al momento dell'inserimento; questo rischio aumenta gradualmente con l'aumentare dell'indice BMI.

Le donne devono essere informate sui possibili segni dell'espulsione e su come controllare i fili di Kyleena e devono essere avvisate di contattare l'operatore sanitario se i fili non si sentono. Un contraccettivo di barriera (come il preservativo) deve essere utilizzato fino a quando il posizionamento di Kyleena sia stato confermato.

Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di Kyleena.

In caso di espulsione parziale, Kyleena deve essere rimosso. Un nuovo sistema può essere inserito al momento della rimozione, a condizione che la gravidanza sia stata esclusa.

Perforazione

Possono verificarsi perforazione o penetrazione del corpo o della cervice uterina da parte di un contraccettivo intrauterino, soprattutto durante l'inserimento, sebbene possano non essere rilevati fino a qualche tempo più tardi, riducendo l'efficacia di Kyleena. In caso di difficoltà all'inserimento e/o dolore o sanguinamento eccezionale durante o dopo l'inserimento devono essere immediatamente adottate misure idonee a escludere una perforazione, come esame fisico ed ecografia. Il sistema deve essere rimosso; potrebbe essere necessario un intervento chirurgico.

In un ampio studio prospettico comparativo non interventistico di coorte, condotto in utilizzatrici di altri dispositivi intrauterini (N=61448 donne) con un periodo di osservazione di 1 anno, l'incidenza della perforazione è stata 1,3 (95% CI: 1,1-1,6) ogni 1000 inserimenti nell'intera coorte in studio; 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) ogni 1000 inserimenti nella coorte di un altro dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel e 1,1 (95% CI: 0,7-1,6) ogni 1000 inserimenti nella coorte con dispositivi intrauterini al rame.

Lo studio ha dimostrato che sia l'allattamento al momento dell'inserimento che l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto, erano associati ad un aumentato rischio di perforazione (vedere tabella 1). Entrambi i fattori di rischio erano indipendenti dalla tipologia di dispositivo intrauterino inserito.

Tabella 2: Incidenza della perforazione ogni 1000 inserimenti per l'intero studio di coorte osservato per un periodo di 1 anno, stratificato per allattamento e tempo di inserimento dopo il parto (donne che hanno partorito)

	In allattamento al momento dell'inserimento	Non in allattamento al momento dell'inserimento
Inserimento ≤ 36 settimane successive al parto	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 inserimenti)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 inserimenti)
Inserimento > 36 settimane successive al parto	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 inserimenti)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41910 inserimenti)

Estendendo il periodo di osservazione a 5 anni in un sottogruppo di questo studio (N=39.009 donne utilizzatrici di un altro IUS a base di levonorgestrel o IUD al rame, il 73% di queste donne avevano a disposizione l'informazione lungo l'intero periodo dei 5 anni), l'incidenza di perforazione rilevata in maniera puntuale lungo l'intero periodo dei 5 anni è stata di 2.0 (95% CI: 1.6 – 2.5) per 1.000 inserimenti. L'allattamento al tempo dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dal parto sono stati confermati come fattori di rischio nel sottogruppo seguito per 5 anni.

Il rischio di perforazione può essere aumentato in donne con utero retroverso fisso.

Il riesame successivo all'inserimento deve seguire le istruzioni date al paragrafo "Esame medico / consultazione" che può essere adattato come indicato dal punto di vista clinico nelle donne con fattori di rischio per la perforazione.

Perdita dei fili

Se i fili non sono visibili in corrispondenza della cervice alle visite di controllo, devono essere esclusi una espulsione inconsapevole ed una gravidanza in atto. I fili possono essersi ritirati nell'utero o nel canale cervicale e possono riapparire nel ciclo mestruale successivo. Se una gravidanza è stata esclusa, i fili sono in genere reperibili esplorando con delicatezza il canale cervicale con uno strumento idoneo. In caso contrario, deve essere presa in considerazione la possibilità di espulsione o perforazione. Per verificare la posizione del sistema si può ricorrere all'ecografia. Se non è disponibile un ecografo o se l'ecografia non fornisce risultati, Kyleena può essere localizzato tramite radiografia.

Cisti ovariche/aumento di volume dei follicoli ovarici

Poiché l'effetto contraccettivo di Kyleena è dovuto principalmente ai suoi effetti locali a livello uterino, non si assiste generalmente ad alterazioni della funzione ovulatoria, compresi lo sviluppo regolare dei follicoli, il rilascio dell'ovocita e l'atresia follicolare nelle donne in età fertile. Talvolta, l'atresia follicolare è ritardata e la follicologenesi può proseguire. Questi follicoli di volume aumentato non sono distinguibili clinicamente dalle cisti ovariche. Le cisti ovariche (incluse le cisti ovariche emorragiche e la rottura di cisti ovariche) sono state segnalate come eventi avversi negli studi clinici nel 22,2% delle utilizzatrici di Kyleena. La maggior parte di queste cisti è asintomatica, ma alcune possono essere accompagnate da dolore pelvico o dispareunia.

Nella maggior parte dei casi, i follicoli dilatati si risolvono spontaneamente nell'arco di due o tre mesi di osservazione. Qualora un follicolo dilatato non regredisca spontaneamente, possono essere indicati il monitoraggio ecografico e altre misure diagnostiche o terapeutiche. Raramente è necessario un intervento chirurgico.

Disturbi psichiatrici

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare l'operatore sanitario in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: Le informazioni relative dei medicinali concomitanti devono essere consultate per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Kyleena

Possono verificarsi delle interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali.

Sostanze che aumentano la clearance del levonorgestrel, ad esempio:

Fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni. L'effetto di questi medicinali sull'efficacia contraccettiva di Kyleena non è noto, ma non si ritiene essere di particolare rilievo in considerazione del meccanismo d'azione locale.

Sostanze con effetto variabile sulla clearance del levonorgestrel, ad esempio:

Quando somministrate in contemporanea agli ormoni sessuali, molti inibitori delle proteasi HIV/HCV e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa possono aumentare o diminuire le concentrazioni del progestinico.

Sostanze che diminuiscono la clearance del levonorgestrel (enzimi inibitori):

Inibitori forti e moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (esempio fluconazolo, itraconazolo, ketoconazole, voriconazolo), verapamil, macrolidi (esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del progestinico.

Acquisizione di immagini tramite risonanza magnetica (RM)

Le analisi non cliniche di un altro IUS contenente levonorgestrel con un anello d'argento delle stesse dimensioni e lo stesso corpo a T hanno dimostrato che una paziente può essere sottoposta a risonanza magnetica in sicurezza dopo l'inserimento di Kyleena (MR- condizionale) alle seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico pari o inferiore a 3 Tesla,
- Campo magnetico a gradiente spaziale pari o inferiore a 36000 Gauss/cm (360 T/m)
- Tasso massimo di assorbimento medio dell'intero corpo (SAR) di 4W/kg in modalità First Level Controlled per 15 minuti di scansione continua

In studi non clinici, il suddetto IUS contenente levonorgestrel ha prodotto un aumento della temperatura pari a o inferiore a 1,8°C ad un tasso massimo specifico di assorbimento dell'intero corpo (SAR) medio di 2,9 W/Kg, per 15 minuti di scansione RM a 3 T usando bobina di superficie.

Un piccolo quantitativo di artefatti delle immagini possono verificarsi se l'area di interesse corrisponde esattamente o è relativamente vicina alla posizione di Kyleena.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

L'utilizzo di un sistema intrauterino che rilascia levonorgestrel non compromette la fertilità futura. Dopo la rimozione del sistema intrauterino, la donna riacquista la normale fertilità (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza

L'uso di Kyleena è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta (vedere sezione 4.3). Se la donna entra in gravidanza mentre utilizza Kyleena il sistema deve essere rimosso il prima possibile, perché qualsiasi contraccettivo intrauterino lasciato in sede può aumentare il rischio di aborto e parto pretermine. Anche la rimozione di Kyleena o l'utilizzo di sonde uterine possono indurre aborto spontaneo. Deve essere esclusa una gravidanza ectopica. Se la donna desidera proseguire la gravidanza e il sistema non può essere rimosso, deve essere informata dei rischi e delle possibili conseguenze di una nascita prematura sul nascituro. Queste gravidanze devono essere strettamente controllate. La donna deve essere istruita in merito alla necessità di riferire tutti i sintomi indicativi di complicanze, come dolore addominale crampiforme con febbre.

Inoltre non può essere escluso un aumento del rischio di effetti virilizzanti nei feti femmina a causa della esposizione intrauterina al levonorgestrel. Sono stati osservati casi isolati di mascolinizzazione dei genitali

esterni di feti femmina in seguito all'esposizione locale al levonorgestrel nei casi in cui la gravidanza è proseguita con lo IUS a rilascio di levonorgestrel rimasto in sede.

Allattamento

In linea generale, non sembrano esservi effetti nocivi sulla crescita o sullo sviluppo del lattante in caso di utilizzo di un metodo a base di solo progestinico 6 settimane dopo il parto. Un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel non compromette la quantità o la qualità del latte materno. Piccole quantità di progestinico (circa lo 0,1% della dose di levonorgestrel) passano nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kyleena non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle donne presenta alterazioni del ciclo mestruale dopo l'inserimento di Kyleena. Nel tempo, la frequenza di amenorrea e perdite di sangue infrequenti aumenta e diminuisce la frequenza di sanguinamenti prolungati, irregolari e frequenti. Negli studi clinici sono stati osservati cicli mestruali con le caratteristiche seguenti:

Tabella 3: Caratteristiche dei cicli mestruali osservate con Kyleena negli studi clinici

Kyleena	Primi 90 giorni	Successivi 90 giorni	Fine del primo anno	Fine del terzo anno	Fine del quinto anno
Amenorrea	< 1%	5%	12%	20%	23%
Perdite di sangue infrequenti	10%	20%	26%	26%	26%
Perdite di sangue frequenti	25%	10%	4%	2%	2%
Perdite di sangue prolungate*	57%	14%	6%	2%	1%
Perdite di sangue irregolari	43%	25%	17%	10%	9%

*Le donne con perdite di sangue prolungate possono anche rientrare in una delle altre categorie (amenorrea esclusa)

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR) segnalate con Kyleena è riassunta nella tabella seguente. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$),

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi psichiatrici		Umore depresso/depressione Diminuzione della libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania	
Patologie vascolari		Capogiro	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale/pelvico	Nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne/ seborrea	Alopecia	Irsutismo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Alterazioni mestruali come aumento e diminuzione delle mestruazioni, spotting, sanguinamenti infrequenti e amenorrea Cisti ovarica* Vulvovaginite	Infezione del tratto genitale superiore Dismenorrea Dolore/fastidio mammario Espulsione del dispositivo (completa e parziale) Perdite genitali	Perforazione uterina **
Esami diagnostici		Aumento di peso	

* Negli studi clinici le cisti ovariche dovevano essere segnalate come eventi avversi in caso di cisti anomale, non funzionali e/o con diametro > 3 cm all'ecografia.

** Questa frequenza si basa su un ampio studio prospettico comparativo non interventistico di coorte condotto in utilizzatrici di un altro dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel e dispositivi intrauterini al rame, che ha dimostrato che l'allattamento al momento dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto costituiscono dei fattori di rischio indipendenti per la perforazione (vedere paragrafo 4.4 Perforazione). Negli studi clinici con Kyleena che escludono le donne in allattamento, la frequenza di perforazione risulta "rara".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Con l'utilizzo di uno IUS a base di levonorgestrel sono stati osservati casi di ipersensibilità comprendente eruzione cutanea, orticaria ed angioedema.

Nelle donne che entrano in gravidanza durante l'uso di Kyleena, la probabilità relativa di una gravidanza ectopica è aumentata (vedere paragrafo 4.4 alla voce Gravidanza ectopica).

I fili utilizzati per rimuovere il dispositivo possono essere avvertiti dal partner durante i rapporti sessuali.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state segnalate in associazione alla procedura di inserimento o di rimozione di Kyleena:

dolore dovuto alla procedura, perdite ematiche durante la procedura, reazione vasovagale correlata all'inserimento con capogiro o sincope. La procedura può scatenare una crisi epilettica nelle pazienti affette da epilessia.

Sono stati riportati casi di sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A) a seguito dell'inserimento di IUD (vedere paragrafo 4.4 alla voce Infezione pelvica).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di Kyleena è atteso essere lo stesso per le adolescenti sotto i 18 anni come per le utilizzatrici di 18 anni ed oltre. Per i dati di sicurezza nelle adolescenti vedere il paragrafo 5.1

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: IUD in plastica con progestinico, codice ATC: G02BA03

Effetti farmacodinamici

Kyleena è dotato principalmente di effetti progestinici locali nella cavità uterina.

L'elevata concentrazione endometriale di levonorgestrel determina una diminuzione dei recettori endometriali degli estrogeni e del progesterone. L'endometrio diventa relativamente insensibile all'estradiolo circolante e si osserva un marcato effetto antiproliferativo. Durante l'uso si osservano modifiche morfologiche dell'endometrio e una lieve reazione da corpo estraneo. Il muco cervicale reso più denso previene il transito degli spermatozoi nel canale cervicale. L'ambiente locale nell'utero e nelle tube di Falloppio inibisce la mobilità e la funzione degli spermatozoi e quindi la fertilizzazione. Negli studi clinici condotti con Kyleena, l'ovulazione è stata osservata nella maggior parte della sottopopolazione delle persone studiate. Segni di ovulazione sono stati riscontrati in 23 donne su 26 nel primo anno, in 19 donne su 20 nel secondo anno e in tutte e 16 le donne nel terzo anno. Durante il quarto anno, sono state osservate evidenze di ovulazione nella donna rimasta nella sottopopolazione e nel quinto anno nessuna donna è rimasta nella sottopopolazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia contraccettiva di Kyleena è stata analizzata in uno studio clinico condotto con 1.452 donne di età compresa tra 18 e 35 anni, comprendenti il 39,5% (574) di nullipare delle quali l'84,0% (482) erano nulligravide durante l'uso di Kyleena. L'indice di Pearl a 1 anno è stato di 0,16 (intervallo di confidenza al 95% pari a 0,02 – 0,58) e l'indice di Pearl a 5 anni è stato di 0,29 (intervallo di confidenza al 95% pari a 0,16 – 0,50). La percentuale di fallimento è stata dello 0,2% circa a 1 anno e la percentuale di fallimento cumulativa è stata dello 1,4% circa a 5 anni. La percentuale di fallimento comprende anche le gravidanze dovute a espulsioni non diagnosticate e a perforazioni. L'utilizzo di un sistema intrauterino che rilascia levonorgestrel non altera il corso della fertilità futura. In uno studio della durata di 5 anni con Kyleena, 116 su 163 (71,2 %) donne che hanno interrotto perché desideravano una gravidanza sono rimaste incinte durante i 12 mesi di follow-up.

Il profilo di sicurezza di un altro sistema intrauterino a basso dosaggio di levonorgestrel emerso da uno studio su 304 adolescenti è coerente con quello osservato nella popolazione adulta. L'efficacia attesa è la stessa per le adolescenti al di sotto dei 18 anni di età così come per le utilizzatrici che hanno 18 anni e più.

Con Kyleena, le alterazioni del ciclo mestruale sono dovute all'azione diretta del levonorgestrel sull'endometrio e possono non rispecchiare il ciclo ovarico. Non vi sono differenze evidenti riguardo a sviluppo follicolare, ovulazione o produzione di estradiolo e progesterone nelle donne con caratteristiche del ciclo mestruale differenti. Nel processo di inibizione della proliferazione dell'endometrio può verificarsi un aumento iniziale dello spotting nei primi mesi di utilizzo. Successivamente, la marcata soppressione dell'endometrio determina una riduzione della durata e del volume delle perdite ematiche mestruali durante l'uso di Kyleena. Un flusso scarso evolve spesso in oligomenorrea o amenorrea. La funzione ovarica resta normale e i livelli di estradiolo rimangono costanti, anche nelle utilizzatrici di Kyleena in amenorrea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il levonorgestrel è rilasciato a livello locale nella cavità uterina. La curva di rilascio *in vivo* è caratterizzata da una cospicua riduzione iniziale che si attenua progressivamente dando luogo a una variazione minima dopo 1 anno fino alla fine del periodo di utilizzo previsto di 5 anni. Le percentuali stimate di rilascio *in vivo* a tempi diversi sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Percentuali stimate di rilascio *in vivo* sulla base di dati osservati *ex vivo* sul contenuto residuo

Tempo	stima del rilascio <i>in vivo</i> [microgrammi/24 ore]
24 giorni dopo l'inserimento	17,5
60 giorni dopo l'inserimento	15,3
1 anno dopo l'inserimento	9,8
3 anni dopo l'inserimento	7,9
5 anni dopo l'inserimento	7,4
Media in 1 anno	12,6
Media in 5 anni	9,0

Assorbimento

Dopo l'inserimento, il levonorgestrel è immediatamente rilasciato dallo IUS nella cavità uterina. Più del 90% del levonorgestrel rilasciato è disponibile a livello sistemico. Le massime concentrazioni sieriche di levonorgestrel vengono raggiunte nelle prime due settimane successive all'inserimento di Kyleena. Sette giorni dopo l'inserimento è stata misurata una concentrazione media di levonorgestrel pari a 162 pg/ml (5° percentile: 81 pg/ml-95° percentile: 308 pg/ml). Successivamente le concentrazioni sieriche di levonorgestrel diminuiscono nel tempo fino a raggiungere concentrazioni medie pari a 91 pg/ml (5° percentile: 47 pg/ml-95° percentile: 170 pg/ml) dopo 3 anni e 83 pg/ml (5° percentile: 45 pg/ml-95° percentile: 153 pg/ml) dopo 5 anni. Con l'uso di un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel, l'elevata esposizione locale al medicinale nella cavità uterina determina un marcato gradiente di concentrazione tra l'endometrio e il miometrio (gradiente endometrio: miometrio > 100 volte) e basse concentrazioni di levonorgestrel nel siero (gradiente endometrio:siero > 1.000 volte).

Distribuzione

Il levonorgestrel si lega con legame non specifico all'albumina sierica e con legame specifico alle proteine di trasporto degli ormoni sessuali (SHBG). Meno del 2% del levonorgestrel circolante è presente in forma libera. Il levonorgestrel lega le SHBG con affinità elevata. Di conseguenza, le alterazioni della concentrazione sierica di SHBG determinano un aumento (a concentrazioni SHBG maggiori) o una riduzione (a concentrazioni SHBG minori) della concentrazione sierica totale di levonorgestrel. Durante i primi 3 mesi dall'inserimento di Kyleena, la concentrazione di SHBG si riduce in media del 30% circa e rimane relativamente stabile durante i 5 anni d'uso. Il volume di distribuzione medio apparente del levonorgestrel è di circa 106 litri.

Biotrasformazione

Il levonorgestrel è ampiamente metabolizzato. Le vie metaboliche più importanti sono la riduzione del gruppo $\Delta 4-3-oxo$ e l'idrossilazione delle posizioni 2α , 1β e 16β , seguita da coniugazione. L'enzima principale coinvolto nel metabolismo ossidativo del levonorgestrel è il CYP3A4. I dati disponibili in vitro suggeriscono che le reazioni di biotrasformazione mediate dal CYP possono essere di rilevanza minore per il levonorgestrel rispetto alla riduzione ed alla coniugazione.

Eliminazione

La clearance totale del levonorgestrel dal plasma è approssimativamente di 1,0 ml/min/kg. Solo tracce di levonorgestrel sono escrete in forma immodificata. I metaboliti sono escreti nelle feci e nelle urine con un rapporto di escrezione di circa 1. L'emivita di escrezione è di circa 1 giorno.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica del levonorgestrel dipende dalla concentrazione delle SHBG, a sua volta influenzata da estrogeni e androgeni. Una riduzione della concentrazione di SHBG porta ad una diminuzione della concentrazione totale di levonorgestrel nel siero indicando una farmacocinetica del levonorgestrel non lineare nel tempo. A causa dell'azione principalmente locale di Kyleena non ci si attendono ripercussioni sull'efficacia di Kyleena.

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase III della durata di un anno su delle adolescenti in post-menarca (età media 16,2 anni con intervallo compreso tra i 12 ed i 18 anni) usando un altro IUS contenente basse dosi di levonorgestrel l'analisi farmacocinetica di 283 adolescenti ha dimostrato delle concentrazioni sieriche stimate di levonorgestrel leggermente più elevate (approssimativamente del 10%) nelle adolescenti rispetto alle adulte. Questo è correlato al peso generalmente più basso nelle adolescenti. Gli intervalli stimati per le adolescenti rientrano, comunque, entro quelli stimati per le adulte, dimostrando un elevato livello di somiglianza.

Con Kyleena non sono attese differenze di farmacocinetica tra adolescenti ed adulti.

Differenze etniche

Uno studio di fase III della durata di tre anni nella regione Asia-Pacifico (93% di donne asiatiche, 7% di altre etnie) è stato effettuato usando un altro IUS a basso dosaggio di levonorgestrel. Un confronto delle caratteristiche farmacocinetiche del levonorgestrel nella popolazione asiatica di questo studio con la popolazione caucasica di un altro studio di fase III non ha dimostrato differenze clinicamente significative nell'esposizione sistemica ed in altri parametri farmacocineticici. Inoltre, il tasso di rilascio giornaliero di levonorgestrel contenuto negli IUS si è dimostrato essere lo stesso per entrambe le popolazioni. Con Kyleena non sono attese differenze farmacocinetiche in donne di diverse etnie.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, farmacocinetica e tossicità, inclusi genotossicità e potenziale cancerogeno del levonorgestrel. Gli studi condotti nella scimmia con il rilascio intrauterino di levonorgestrel per 9-12 mesi hanno confermato l'attività farmacologica locale, con una buona tollerabilità e l'assenza di segni di tossicità sistemica. Nei conigli non è stata riscontrata tossicità embrionale dopo la somministrazione intrauterina di levonorgestrel. Le valutazioni della sicurezza dei componenti elastomerici del serbatoio ormonale, del materiale in polietilene del prodotto, del profilo in argento e della combinazione di elastomero e levonorgestrel, sulla base della valutazione della genotossicità in test standard *in vitro* e *in vivo* e di test di biocompatibilità in topi, ratti, cavie, conigli e nei test *in vitro* non hanno evidenziato la presenza di incompatibilità biologica.

Valutazione del rischio ambientale (ERA)

Gli studi sulla valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che il levonorgestrel può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Elastomero polidimetilsilossano
Silice colloidale anidra
Polietilene
Bario solfato
Polipropilene
Ftalocianina di rame
Argento

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è fornito in confezione singola in un blister termoformato (PETG) con apertura a strappo (PE).
Confezioni: 1x1 e 5x1.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Ogni sistema deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Se il sigillo dell'involucro sterile è rotto, il sistema contenuto all'interno deve essere smaltito in conformità alla normativa locale sui rifiuti sanitari pericolosi. Analogamente devono essere smaltiti il sistema Kyleena rimosso e l'inseritore.

Inserimento deve avvenire da parte di un operatore sanitario in condizioni di asepsi (vedere paragrafo 4.2).

Qualsiasi prodotto medicinale non usato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con i requisiti locali. Questo prodotto medicinale potrebbe presentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A - Viale Certosa n.130 - 20156 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044756017 "19,5 SISTEMA A RILASCIO INTRAUTERINO" 1 SISTEMA A RILASCIO INTRAUTERINO IN BLISTER PETG/PE

044756029 "19,5 SISTEMA A RILASCIO INTRAUTERINO" 5 SISTEMI A RILASCIO INTRAUTERINO IN BLISTER PETG/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/02/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate riguardo questo medicinale sono disponibili sul sito dell'AIFA
(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>)

Agenzia Italiana del Farmaco