

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kirkos 0,120 mg/0,015 mg per 24 ore, sistema a rilascio vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kirkos contiene 11,7 mg di etonogestrel e 2,7 mg di etinilestradiolo. L'anello rilascia etonogestrel ed etinilestradiolo a un dosaggio medio di 0,120 mg e 0,015 mg rispettivamente per 24 ore, per un periodo di 3 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema a rilascio vaginale.

Kirkos è un anello flessibile, trasparente e pressoché incolore, con un diametro esterno di 54 mm e una sezione trasversale di 4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

Kirkos è destinato alle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state stabilite nelle donne tra i 18 e i 40 anni.

La decisione di prescrivere Kirkos dovrebbe tenere conto dei fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV) e di come il rischio di TEV con Kirkos differisca rispetto a quello posto da altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere le sezioni 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per ottenere l'efficacia contraccettiva, Kirkos deve essere usato come indicato (vedere "*Come utilizzare Kirkos*" e "*Come iniziare a usare Kirkos*").

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kirkos nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state determinate.

Modo di somministrazione

COME UTILIZZARE Kirkos

La donna stessa può inserire Kirkos nella vagina. Il medico dovrebbe consigliare alla donna come inserire e rimuovere Kirkos. Per l'inserimento, la donna dovrebbe scegliere la posizione più comoda per lei, come ad esempio in piedi con una gamba sollevata, accovacciata o sdraiata. Kirkos va compresso e inserito nella vagina finché non ci si sente a proprio agio. La posizione esatta di Kirkos nella vagina non è fondamentale per l'effetto contraccettivo dell'anello (vedere le figure 1-4).

Dopo che Kirkos è stato inserito (vedere "*Come iniziare a usare Kirkos*") resta nella vagina ininterrottamente per 3 settimane. Consigliare alle donne di controllare regolarmente la presenza di Kirkos nella vagina (ad esempio, prima e dopo il rapporto sessuale). Se Kirkos viene accidentalmente espulso, la donna deve seguire le istruzioni di cui alla sezione 4.2, "*Cosa fare se l'anello è temporaneamente fuori dalla vagina*" (per ulteriori informazioni, vedere anche la sezione 4.4, "*Espulsione*"). Kirkos deve essere rimosso dopo 3 settimane di utilizzo nello stesso giorno della settimana in cui è stato inserito l'anello. Dopo un intervallo senza anello di una settimana viene inserito un nuovo anello (es.: se Kirkos viene inserito mercoledì alle 22.00 circa, l'anello dovrebbe essere rimosso 3 settimane dopo, sempre mercoledì alle 22.00. Il mercoledì successivo dovrebbe essere inserito un nuovo anello). Kirkos può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello o afferrando l'anello tra l'indice e il medio e tirandolo fuori (Figura 5). L'anello utilizzato deve essere posto nella bustina (tenere fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici) e gettato via con le modalità descritte nel paragrafo 6.6. Il sanguinamento da cessazione della somministrazione inizia solitamente 2-3 giorni dopo la rimozione di Kirkos e potrebbe non essere terminato completamente prima dell'inserimento dell'anello successivo.

Uso con altri metodi di barriera vaginale femminile

Kirkos può interferire con il corretto posizionamento di alcuni metodi di barriera femminile, come il diaframma, il cappuccio cervicale o il preservativo femminile. Questi metodi contraccettivi non dovrebbero essere usati come metodi di riserva con Kirkos.

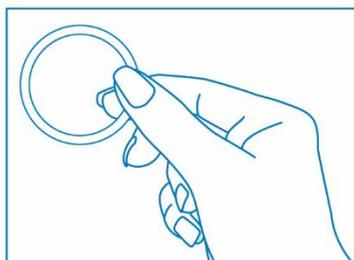


Figura 1

Prelevi Etonogestrel e
Etinilestradiolo Mithra dalla
bustina

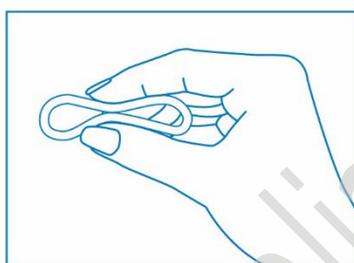
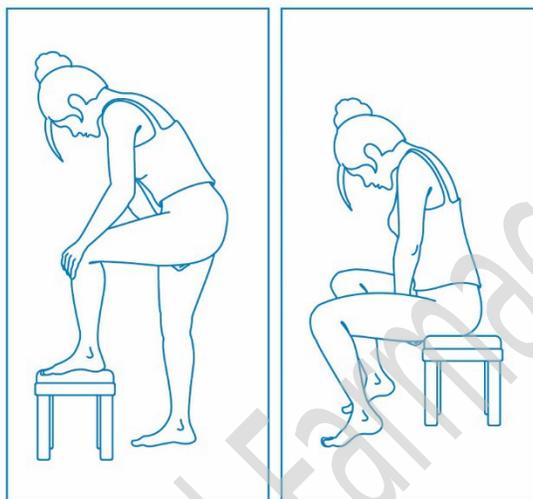


Figura 2

Comprima l'anello

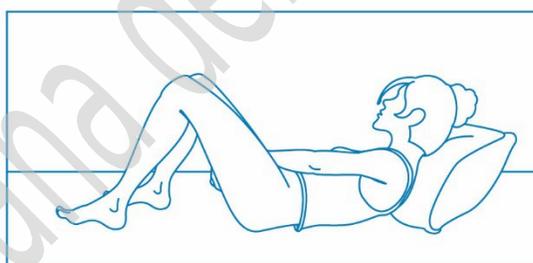
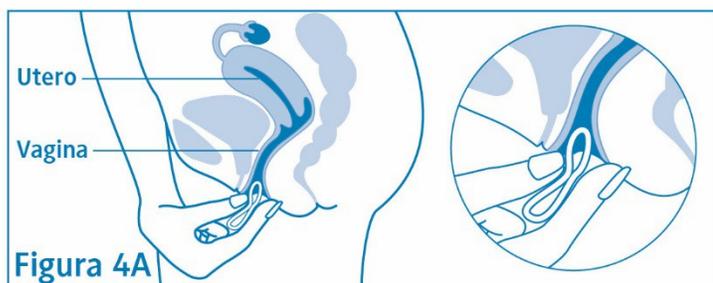
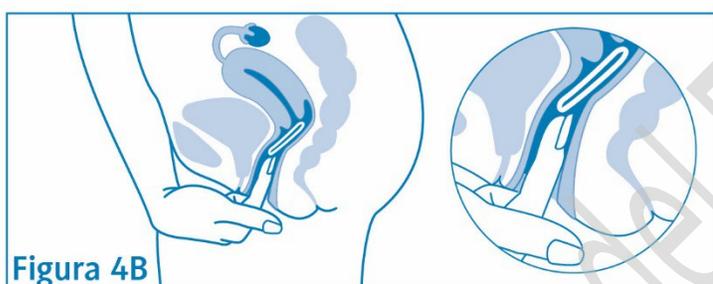


Figura 3

Scelga una posizione comoda per inserire
l'anello



Inserisca l'anello nella vagina con una mano (**Figura 4A**), se necessario, le labbra possono essere divaricate con l'altra mano.



Spinga l'anello nella vagina fino a sentire l'anello in posizione confortevole (**Figura 4B**).



Lasci l'anello inserito per 3 settimane (**Figura 4C**).



Figura 5

Etonogestrel e Etinilestradiolo Mithra può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello tra il dito indice e il medio e tirando verso l'esterno.

COME INIZIARE A USARE KIRKOS

Nessun uso di contraccettivi ormonali nel ciclo precedente

Kirkos va inserito il primo giorno del ciclo naturale della donna (ossia il primo giorno del sanguinamento mestruale). Iniziare dai giorni 2-5 è consentito, ma durante il primo ciclo è consigliabile ricorrere a un metodo a barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di utilizzo di Kirkos.

Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato

La donna deve inserire Kirkos al più tardi il giorno successivo al consueto intervallo senza assunzione di compresse, cerotti o placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato.

Se la donna ha usato il suo metodo precedente in modo costante e corretto e se è ragionevolmente certa di non essere incinta, può anche passare dal suo precedente contraccettivo ormonale combinato in qualsiasi giorno del ciclo.

L'intervallo privo di ormoni del metodo precedente non deve mai essere esteso oltre la lunghezza raccomandata.

Passaggio da un metodo esclusivamente progestinico (minipillola, impianto o iniezione) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico [IUS]

La donna può passare in qualsiasi giorno dalla minipillola (da un impianto, o dallo IUS il giorno della sua rimozione, da una sostanza iniettabile quando deve essere praticata l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi deve utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di utilizzo di Kirkos.

Dopo l'aborto nel primo trimestre

La donna può iniziare immediatamente. Nel farlo, non deve adottare ulteriori misure contraccettive. Se l'applicazione immediata è considerata indesiderabile, la donna dovrebbe seguire il consiglio dato per "Nessun uso di contraccettivi ormonali nel ciclo precedente". Nel frattempo, le si dovrebbe consigliare l'uso di un metodo contraccettivo alternativo.

Dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre

Per le donne che allattano al seno, vedere la sezione 4.6.

Alle donne dovrebbe essere consigliato di iniziare a usare l'anello durante la quarta settimana dopo un parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre. In caso di inizio successivo, alla donna dovrebbe essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera per i primi 7 giorni di utilizzo di Kirkos. Tuttavia, se il rapporto sessuale si è già verificato, la gravidanza dovrebbe essere esclusa oppure la donna deve aspettare il suo primo ciclo mestruale, prima di iniziare a usare Kirkos.

DEVIAZIONI DAL REGIME RACCOMANDATO

L'efficacia contraccettiva e il controllo del ciclo possono essere compromessi se la donna non segue correttamente il regime raccomandato. Per evitare la perdita di efficacia contraccettiva in caso di deviazione, si possono dare i seguenti consigli:

• Cosa fare in caso di intervallo senza anello prolungato

La donna dovrebbe inserire un nuovo anello non appena se ne ricorda. Per i 7 giorni successivi, inoltre, va usato un metodo di barriera come il preservativo maschile. Se durante l'intervallo senza anello ha avuto luogo un rapporto sessuale, esiste la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Più lungo è l'intervallo senza anello, più alto è il rischio di rimanere incinta.

• Cosa fare se l'anello è rimasto temporaneamente fuori dalla vagina

Kirkos dovrebbe essere lasciato nella vagina per un periodo continuo di 3 settimane. Se l'anello viene espulso accidentalmente, può essere risciacquato con acqua fredda o tiepida (non calda) e reinserto immediatamente.

Se Kirkos resta fuori dalla vagina per **meno di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna dovrebbe reinserto l'anello il prima possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se Kirkos resta fuori dalla vagina o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore durante la 1^a o la 2^a settimana** di utilizzo, l'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi. La donna dovrebbe reinserto l'anello non appena se ne ricorda. Un metodo di barriera come il preservativo maschile dovrebbe essere usato fino a quando Kirkos non rimarrà nella vagina ininterrottamente per 7 giorni. Tanto più a lungo Kirkos resta fuori dalla vagina e quanto più vicino si trova all'intervallo senza anello, tanto più alto sarà il rischio di una gravidanza.

Se Kirkos resta fuori dalla vagina o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore durante la 3^a settimana** del periodo di utilizzo di tre settimane, l'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi. La donna dovrebbe gettare via l'anello e scegliere una delle due opzioni seguenti:

1. Inserire immediatamente un nuovo anello.

Nota: inserendo un nuovo anello, inizierà il prossimo periodo di utilizzo di tre settimane. La donna potrebbe non avere un sanguinamento da cessazione della somministrazione dal ciclo precedente. Tuttavia, si possono riscontrare delle macchie o sanguinamenti.

2. Attendere la fine del sanguinamento da cessazione della somministrazione e inserire un nuovo anello entro e non oltre 7 giorni (7x24 ore) dal momento in cui l'anello precedente è stato rimosso o è fuoriuscito.

Nota: questa opzione va scelta solo se l'anello è stato utilizzato ininterrottamente per i 7 giorni precedenti.

Se Kirkos è rimasto fuori dalla vagina per un periodo di tempo non noto, esiste la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Prima di inserire un nuovo anello, eseguire un test di gravidanza.

• Cosa fare in caso di uso prolungato dell'anello

Anche se questo non è il regime raccomandato, finché Kirkos è stato usato per un **massimo di 4 settimane**, l'efficacia contraccettiva è ancora adeguata. La donna può mantenere il suo intervallo di una settimana senza anello e successivamente inserire un nuovo anello. Se Kirkos è rimasto in posizione per **più di 4 settimane**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta, quindi prima di inserire un nuovo Kirkos è opportuno escludere la possibilità di una gravidanza.

Se la donna non ha aderito al regime raccomandato e non presenta sanguinamento da cessazione della somministrazione nel successivo intervallo senza anello, prima di inserire un nuovo Kirkos è opportuno escludere la possibilità di una gravidanza.

COME SPOSTARE I CICLI MESTRUALI O RITARDARE UN CICLO MESTRUALE

Se, in casi eccezionali, è necessario **ritardare** un ciclo mestruale, la donna può inserire un nuovo anello senza lasciar trascorrere un intervallo senza anello. L'anello successivo può essere utilizzato per un massimo di 3 settimane. La donna potrebbe avere perdite di sangue o notare la presenza di macchie. L'uso regolare di Kirkos viene quindi ripreso dopo il consueto intervallo di una settimana senza anello.

Per **spostare** il ciclo mestruale a un altro giorno della settimana rispetto a quello a cui è abituata la donna con il suo schema attuale, le si può consigliare di abbreviare il suo prossimo intervallo senza anello del numero di giorni da lei preferito. Quanto più breve è l'intervallo senza anello, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi un sanguinamento da cessazione della somministrazione e che la donna noti la presenza di metrorragia e macchie di sangue durante l'uso dell'anello successivo.

4.3 Controindicazioni

I COC non devono essere utilizzati nelle seguenti condizioni. Se una qualsiasi delle condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso di Kirkos, dovrebbe essere rimosso immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - o Tromboembolia venosa - TEV corrente (con anticoagulanti) o storia clinica (es.: trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
 - o Predisposizione ereditaria o acquisita alla tromboembolia venosa, come la resistenza all'APC (incluso il fattore V Leiden), deficit antitrombina-III, deficit di proteine C, deficit di proteine S.
 - o Intervento di chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4).
 - o Un elevato rischio di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di molteplici fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - o Tromboembolia arteriosa: tromboembolia arteriosa attuale, storia clinica di tromboembolia arteriosa (es. infarto del miocardio) o condizione prodromica (es.: angina pectoris).
 - o Malattia cerebrovascolare: ictus attuale, storia clinica di ictus o condizione prodromica (es.: attacco ischemico transitorio, AIT).
 - o Predisposizione ereditaria nota o acquisita per tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anti-cardiolipina, lupus anticoagulante).
 - o Storia clinica di emicrania con sintomi neurologici focali.

o Un elevato rischio di tromboembolia arteriosa dovuto a molteplici fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:

- Diabete mellito con sintomi vascolari.
- Ipertensione grave.
- Dislipoproteinemia grave.
- Pancreatite o storia clinica della stessa, se associata a grave ipertrigliceridemia
- Presenza o storia clinica di grave malattia epatica finché i valori della funzione epatica non sono tornati alla normalità
- Presenza o storia clinica di tumori del fegato (benigni o maligni).
- Patologie maligne note o sospette degli organi genitali o del seno, se influenzate da steroidi sessuali.
- Emorragia vaginale non diagnosticata.
- Ipsensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Kirkos è controindicato per l'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir o medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

AVVERTENZE

Se è presente una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio sotto menzionati, l'idoneità di Kirkos dovrebbe essere discussa con la donna.

In caso di aggravamento o di prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o fattori di rischio, si consiglia alla donna di contattare il proprio medico per determinare se l'uso di Kirkos debba essere sospeso.

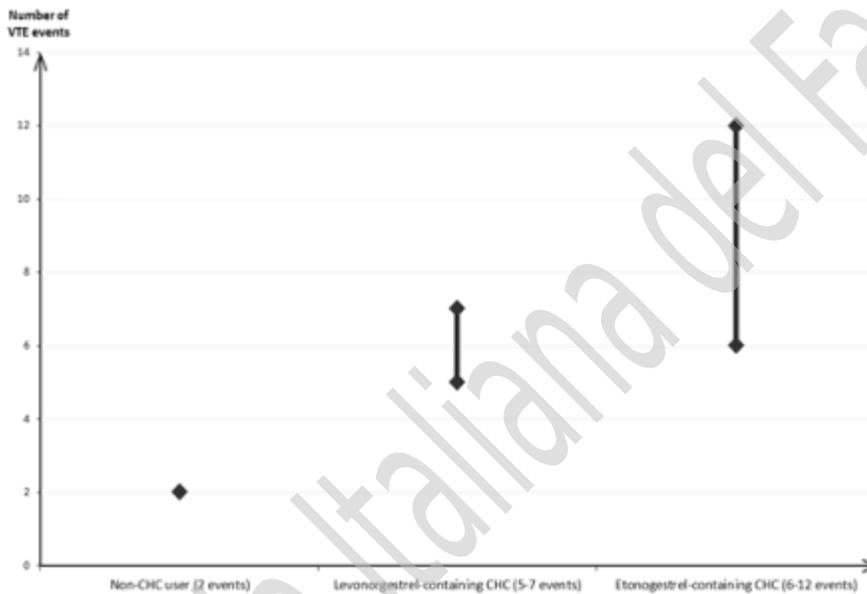
1. Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) aumenta il rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato utilizzo. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al più basso rischio di TEV. Altri prodotti, come ad esempio Kirkos, possono avere fino al doppio di questo livello di rischio. La decisione di utilizzare qualsiasi prodotto diverso da quello con il più basso rischio di TEV dovrebbe essere presa solo dopo averne parlato con la donna, per assicurarsi che comprenda il rischio di TEV associato a Kirkos, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano il suddetto rischio nonché il fatto che il rischio di TEV è più alto nel primo anno di utilizzo. Vi sono inoltre alcune prove che il rischio aumenta quando un COC viene ripreso dopo un'interruzione nell'uso di 4 settimane o più.**
- Tra le donne che non usano un COC e non sono incinte, circa 2 su 10.000 svilupperanno un TEV nell'arco di un anno. Tuttavia, in ogni singola donna, il rischio può essere molto più elevato, a seconda dei fattori di rischio sottostanti (vedere di seguito).

- Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a bassa dose contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV nell'arco di un anno. Sono stati riscontrati risultati incoerenti sul rischio di TEV con Kirkos rispetto ai COC che contengono levonorgestrel (con stime di rischio relativo che vanno da un aumento nullo, RR=0,96 a un aumento quasi raddoppiato, RR=1,90). Ciò corrisponde a circa 6-12 TEV in un anno su 10.000 donne che usano Kirkos.
- In entrambi i casi, il numero di TEV annuale è inferiore a quello previsto nelle donne durante la gravidanza o nel periodo successivo al parto.
- Il TEV può essere mortale nell'1-2 % dei casi.

Numero di eventi TEV per 10.000 donne in un anno



- In rari casi è stata segnalata la presenza di trombosi in utenti di COC in altri vasi sanguigni, come ad esempio vene epatiche, mesenteriche, renali o retiniche o arterie.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che fanno uso di COC può aumentare notevolmente in presenza di altri fattori di rischio/molteplici fattori di rischio (vedere la tabella).

Kirkos è controindicato se una donna ha molteplici fattori di rischio che la pongono ad alto rischio di trombosi venosa (vedere la sezione 4.3). Se una donna ha più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso va considerato il rischio totale di TEV. Se l'equilibrio tra vantaggi e rischi è considerato negativo, non deve essere prescritto un COC (vedere la sezione 4.3).

¹ Intervallo medio di 5-7 per 10.000 WY, basato su un rischio relativo per i COC contenenti levonorgestrel rispetto al mancato utilizzo di circa 2,3-3,6

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta notevolmente con l'aumento dell'IMC. È particolarmente importante considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico alle gambe o alla pelvi, neurochirurgia o traumi di rilievo Nota: l'immobilizzazione temporanea, compresi i viaggi aerei di durata superiore a 4 ore, può anche essere anch'essa un fattore di rischio di TEV, in particolare per le donne con altri fattori di rischio.	In questi casi è consigliabile interrompere l'uso di cerotto/pillola/anello (in caso di intervento chirurgico elettivo con almeno quattro settimane di anticipo) e non riprendere fino a due settimane dopo la completa riabilitazione. Per evitare gravidanze involontarie dovrebbe essere usato un altro metodo contraccettivo. Dovrebbe essere considerato un trattamento antitrombotico se Kirkos non è stato interrotto in anticipo.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o genitore soprattutto in età relativamente precoce, ad esempio prima dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna dovrebbe richiedere la consulenza di uno specialista prima di decidere in merito all'uso del COC.
Altre patologie mediche associate al TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e falcemia.
Aumento dell'età	Soprattutto dopo i 35 anni.

- Non vi è unanimità di consensi sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'insorgenza o nella progressione della trombosi venosa.
- Deve essere considerato l'aumento del rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare il periodo di 6 settimane del puerperio (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere il paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

In caso di sintomi, alle donne dovrebbe essere consigliato di consultare urgentemente un medico e di informare l'operatore sanitario che sta assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba avvertibile solo quando si sta in piedi o si cammina;

- aumento del calore nella gamba affetta; pelle della gamba arrossata o scolorita.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- insorgenza improvvisa di dispnea o respirazione rapida;
- improvvisa tosse riconducibile all'emottisi;
- dolore toracico acuto;
- capogiri o vertigini di grave entità;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (es.: "dispnea ", "tosse") sono aspecifici e possono essere erroneamente interpretati come eventi più comuni o meno gravi (es.: infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore e leggera colorazione blu di un'estremità.

Se l'occlusione si verifica nell'occhio, i sintomi possono andare dall'offuscamento della vista indolore, che può progredire fino alla perdita della vista. A volte la perdita della vista può avvenire quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC all'aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto del miocardio) o di accidente cerebrovascolare (es.: attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle utilizzatrici di COC aumenta nelle donne con fattori di rischio (vedere la tabella). Kirkos è controindicato se una donna presenta uno o molteplici fattori di rischio di TEA che la pongono ad alto rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna ha più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso va considerato il suo rischio totale. Se l'equilibrio tra vantaggi e rischi è considerato negativo, non deve essere prescritto un COC (vedere la sezione 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Aumento dell'età	Soprattutto dopo i 35 anni.
Fumo	Alle donne che desiderano usare un COC dovrebbe essere sconsigliato di fumare. Alle donne oltre i 35 anni che continuano a fumare dovrebbe essere fortemente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea superiore a	Il rischio aumenta notevolmente con l'aumento

30 kg/m ²)	dell'IMC. Particolarmente importante per le donne con fattori di rischio aggiuntivi.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o genitore soprattutto in età relativamente precoce, ad esempio al di sotto dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna dovrebbe richiedere la consulenza di uno specialista prima di decidere in merito all'uso del COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso del COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere un motivo valido per l'immediata interruzione.
Altre patologie mediche associate a eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, cardiopatia valvolare e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

In caso di sintomi, alle donne dovrebbe essere consigliato di consultare urgentemente un medico e di informare l'operatore sanitario che sta assumendo un COC.

I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono includere:

- improvviso intorpidimento o debolezza del viso, del braccio o della gamba, specialmente su un lato del corpo;
- improvvisi problemi di deambulazione, vertigini, perdita di equilibrio o coordinazione;
- improvviso stordimento, difficoltà a parlare o a capire;
- improvvisi problemi a vedere da uno o entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi epilettiche.

Sintomi temporanei suggeriscono che l'evento è un attacco ischemico transitorio (AIT).

I sintomi di infarto del miocardio (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza nel petto, nel braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia alla schiena, alla mascella, alla gola, al braccio e allo stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o vertigini;
- estrema debolezza, ansia o respiro affannoso;
- battiti cardiaci rapidi o irregolari.

- In caso di TEV o TEA sospetti o confermati, l'uso del COC deve essere interrotto. Dovrebbe essere avviata una contraccezione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso a lungo termine dei contraccettivi orali presenta un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro del collo dell'utero in donne infettate dal papillomavirus umano (HPV). Tuttavia, sussistono ancora incertezze sulla misura in cui questo risultato è influenzato da effetti confondenti (ad esempio, differenze nel numero di partner sessuali o nell'uso di contraccettivi di barriera). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma cervicale nelle donne che fanno uso di Kirkos (vedere "*Esame medico/consulto*").

- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che vi è un rischio relativo leggermente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di cancro al seno nelle donne che utilizzano i COC. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi alla cessazione dell'uso di COC. Poiché il cancro al seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età, il numero aggiuntivo di diagnosi di cancro al seno nelle attuali e recenti utilizzatrici di COC è esiguo in relazione al rischio complessivo di cancro al seno. I tumori al seno diagnosticati nelle persone che ne fanno uso tendono ad essere clinicamente meno avanzati di quelli diagnosticati nelle persone che non ne fanno uso. Il modello osservato di aumento del rischio può essere dovuto a una diagnosi precoce del cancro al seno nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di entrambi.

In rari casi sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni nelle donne che hanno assunto COC. In casi isolati, questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Pertanto, un tumore epatico dovrebbe essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale in presenza di gravi dolori addominali nella parte superiore del corpo, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che fanno uso di Kirkos.

3. Altezze ALT

- Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) si sono verificati molto più frequentemente nelle donne che fanno uso di farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) Inoltre, anche in pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir, aumenti delle transaminase (ALT) sono stati osservati nelle donne che fanno uso di farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4. Altre condizioni

- Le donne con ipertrigliceridemia, o una storia clinica familiare, possono essere soggette a un maggiore rischio di pancreatite se fanno uso di contraccettivi ormonali.

- Anche se lievi aumenti della pressione sanguigna sono stati segnalati in molte donne che utilizzano contraccettivi ormonali, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una relazione definitiva tra l'uso di contraccettivi ormonali e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se durante l'uso di Kirkos si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e sostenuta, a titolo prudenziale il medico dovrebbe sospendere l'uso dell'anello e trattare l'ipertensione. Se ritenuto opportuno, l'uso di Kirkos può essere ripreso nel caso in cui con la terapia antipertensiva si possano raggiungere valori normali.

- Il verificarsi o il peggioramento delle seguenti condizioni è stato segnalato con la gravidanza e durante l'uso di contraccettivi ormonali, ma l'evidenza di un'associazione con il suo uso è inconcludente: ittero e/o prurito legato alla colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestationis; otosclerosi relativa alla perdita dell'udito.

- Gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi di angioedema (ereditario).

- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di Kirkos fino a quando i marcatori della funzione epatica non ritornano alla normalità. La ricorrenza di itterizia colestatica e/o prurito correlato alla colestasi, che si è verificata per la prima volta durante la gravidanza o il precedente uso di steroidi sessuali, rende necessaria l'interruzione dell'uso dell'anello.

- Sebbene gli estrogeni e i progestageni possano avere un effetto sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio, non ci sono prove della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che fanno uso di contraccettivi ormonali. Tuttavia, le donne diabetiche dovrebbero venire attentamente monitorate durante l'uso di Kirkos, specialmente nei primi mesi di utilizzo.

- È stato segnalato che con l'uso di contraccettivi ormonali si verificano l'insorgenza o il peggioramento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa, ma l'evidenza di un'associazione con il suo uso è inconcludente.

- Il cloasma può verificarsi occasionalmente, in particolare nelle donne con una storia clinica di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma dovrebbero evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette mentre fanno uso di Kirkos.

- Se una donna ha una delle seguenti condizioni potrebbe non essere in grado di inserire correttamente Kirkos o potrebbe di fatto perdere l'anello: prolasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele, costipazione grave o cronica.

In casi rarissimi è stato segnalato che Kirkos viene inavvertitamente inserito nell'uretra, con la possibilità che vada a finire nella vescica. Pertanto, nella diagnosi differenziale, in caso di sintomi di cistite, è opportuno considerare un posizionamento errato.

- Durante l'uso di Kirkos, le donne possono occasionalmente soffrire di vaginite. Non ci sono indicazioni che l'efficacia di Kirkos sia influenzata dal trattamento della vaginite o che l'uso di Kirkos influenzi il trattamento della vaginite (vedere la sezione 4.5).

- Molto raramente è stato segnalato che l'anello aderisce al tessuto vaginale, rendendo necessaria la rimozione del dispositivo da parte di un operatore sanitario. In alcuni casi, si è verificata la crescita di tessuto sopra l'anello. La rimozione è stata eseguita tagliando l'anello senza incidere il tessuto vaginale sovrastante.

- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere la sezione 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per comportamenti suicidi e suicidi. Alle donne dovrebbe essere consigliato di contattare il proprio medico in caso di cambiamenti di umore e sintomi depressivi, anche poco dopo l'inizio del trattamento.

ESAME MEDICO/CONSULTO

Prima dell'inizio o della reintegrazione di Kirkos è necessario analizzare la storia clinica completa (compresa l'anamnesi familiare) e deve essere esclusa la gravidanza. È necessario misurare la pressione sanguigna ed eseguire un esame fisico, guidato dalle controindicazioni (vedere la sezione 4.3) e dalle avvertenze (vedere la sezione 4.4). È importante richiamare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa e arteriosa, compreso il rischio di Kirkos rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve inoltre essere invitata a leggere attentamente il foglietto illustrativo e ad attenersi ai consigli forniti. La frequenza e la natura degli esami dovrebbero basarsi sulle linee guida relative alla prassi consolidata ed essere adattate alle singole donne.

Le donne vanno informate del fatto che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) o da altre malattie sessualmente trasmissibili.

EFFICACIA RIDOTTA

L'efficacia di Kirkos può risultare ridotta in caso di non conformità (sezione 4.2) o quando si utilizzano farmaci concomitanti che riducono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo e/o etonogestrel (sezione 4.5).

CONTROLLO DEL CICLO RIDOTTO

Durante l'uso di Kirkos può verificarsi un sanguinamento irregolare (chiazze di sangue o metrorragia). Se le irregolarità emorragiche si verificano dopo cicli precedentemente regolari e Kirkos è stato utilizzato secondo il regime raccomandato, si dovrebbero prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere tumori maligni o gravidanza. Tra questi è incluso il raschiamento.

In alcune donne un sanguinamento da cessazione della somministrazione può non verificarsi durante l'intervallo senza anello. Se Kirkos è stato usato secondo le istruzioni descritte nella sezione 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se Kirkos non è stato utilizzato secondo le presenti istruzioni prima del primo mancato sanguinamento da cessazione della somministrazione o se due sanguinamenti da astinenza vengono mancati, prima di continuare l'uso di Kirkos è necessario escludere la gravidanza.

ESPOSIZIONE MASCHILE ALL'ETINILESTRADIOLO E ALL'ETONOGESTREL

L'ampiezza e il possibile ruolo farmacologico dell'esposizione dei partner sessuali maschili all'etinilestradiolo e all'etonogestrel tramite l'assorbimento attraverso il pene non sono stati esaminati.

ANELLI ROTTI

In rarissime occasioni è stato segnalato che Kirkos si è aperto durante l'uso (vedere la sezione 4.5). È stata segnalata lesione vaginale associata alla rottura dell'anello. Si consiglia alla donna di rimuovere l'anello rotto e di reinserire al più presto possibile un nuovo anello, nonché di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera come il preservativo maschile per i 7 giorni successivi. Dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza e la donna dovrebbe contattare il suo medico.

ESPULSIONE

È stato segnalato che Kirkos può venire accidentalmente espulso, ad esempio se l'anello non è stato inserito correttamente, durante la rimozione di un assorbente interno, durante il rapporto sessuale o in caso di costipazione grave o cronica. Una permanenza prolungata dell'anello al di fuori della vagina può determinare il mancato funzionamento del contraccettivo e/o metrorragia. Pertanto, per garantire l'efficacia, alla donna dovrebbe essere consigliato di verificare regolarmente la presenza di Kirkos (ad esempio, prima e dopo il rapporto sessuale).

Se Kirkos viene espulso accidentalmente e resta al di fuori della vagina per **meno di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna dovrebbe sciacquare l'anello con acqua tiepida (non calda) e reinserirlo il più presto possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se Kirkos resta disinserito o si sospetta che sia stato fuori dalla vagina per **più di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi. In tal caso, seguire le raccomandazioni applicabili fornite nella sezione 4.2 "*Cosa fare se l'anello è rimasto temporaneamente fuori dalla vagina*".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI

Nota: le informazioni posologiche dei farmaci concomitanti vanno consultate per identificare le potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Kirkos

Possono verificarsi interazioni con farmaci o prodotti erboristici che inducono enzimi microsomiali che possono determinare un aumento dell'eliminazione degli ormoni sessuali e metrorragia e/o il mancato funzionamento del contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. Generalmente, la massima induzione enzimatica viene riscontrata nel giro di poche settimane. Dopo la cessazione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere sostenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in cura con farmaci che inducono enzimi o prodotti erboristici dovrebbero usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo oltre a Kirkos.

Nota: Kirkos non deve essere utilizzato con diaframma, cappuccio cervicale o preservativo femminile. Il metodo di barriera va utilizzato per tutta la durata della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la somministrazione concomitante del farmaco supera le 3 settimane di un ciclo di anello, l'anello successivo deve essere inserito immediatamente, senza attendere il consueto intervallo privo di anello.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne che stanno seguendo una cura a lungo termine con sostanze attive che inducono enzimi epatici, si raccomanda un altro metodo contraccettivo affidabile e non ormonale.

Nella letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano l'eliminazione dei contraccettivi ormonali combinati

Possono verificarsi interazioni con medicinali o prodotti erboristici che inducono enzimi microsomiali, in particolare gli enzimi citocromo P450 (CYP), i quali possono incrementare la clearance, riducendo le concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali e diminuendo l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati, tra cui Kirkos. Questi prodotti includono fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina, ed eventualmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alcuni inibitori della proteasi dell'HIV (es.: ritonavir) e inibitori della trascrittasi inversa non-nucleoside (es.: efavirenz), nonché i prodotti contenenti il rimedio erboristico iperico o erba di San Giovanni.

Sostanze con effetti variabili sull'eliminazione dei contraccettivi ormonali combinati

Se vengono somministrate congiuntamente a contraccettivi ormonali, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV (es.: nelfinavir) e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidica (es.: nevirapina) e/o combinazioni con i medicinali del virus dell'epatite C (HCV) (es.: boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dei progestageni, tra cui etonogestrel o estrogeni. In alcuni casi, l'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Sostanze che diminuiscono l'eliminazione dei contraccettivi ormonali combinati

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta. La somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 forti (es.: ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (es.: fluconazolo, diltiazem, eritromicina) può far aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestinici, tra cui l'etonogestrel.

Sono stati segnalati casi di rottura dell'anello durante l'uso concomitante di preparati intravaginali, compresi prodotti antimicotici, antibiotici e lubrificanti (vedere sezione 4.4, "Anelli Rotti").

Sulla base dei dati farmacocinetici è improbabile che gli antimicotici e gli spermicidi somministrati per via vaginale influenzino l'efficacia contraccettiva e la sicurezza di Kirkos.

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (es.: ciclosporina) o diminuire (es.: lamotrigina).

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir può accrescere il rischio di aumenti di ALT (vedere le sezioni 4.3 e 4.4).

Pertanto, le donne che fanno uso di Kirkos devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (es: contraccezione solo con progesterone o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime combinato di farmaci. Kirkos può essere riavviato 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime combinato di farmaci.

TEST DI LABORATORIO

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni test di laboratorio, inclusi i parametri biochimici di fegato, tiroide, funzione surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine portanti (es: globulina che lega i corticosteroidi e globulina che lega gli ormoni sessuali), frazioni lipidiche/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri di coagulazione e fibrinolisi. Le modifiche rimangono generalmente all'interno del normale intervallo di laboratorio.

INTERAZIONE CON GLI ASSORBENTI INTERNI

I dati farmacocinetici mostrano che l'uso di assorbenti interni non ha alcun effetto sull'assorbimento sistemico degli ormoni rilasciati da Kirkos. In rare occasioni Kirkos potrebbe venire espulso durante la rimozione di un assorbente interno (vedere il consiglio per "*Cosa fare se l'anello è rimasto temporaneamente fuori dalla vagina*").

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Kirkos è indicato per la prevenzione della gravidanza. Se la donna desidera smettere di usare Kirkos perché vuole rimanere incinta, prima di cercare di concepire è consigliabile che attenda fino a quando non avrà un ciclo mestruale naturale, in quanto questo la aiuterà a calcolare la data di nascita prevista del bambino.

Gravidanza

Kirkos non è indicato durante la gravidanza. Se la gravidanza si verifica con Kirkos in situ, l'anello deve essere rimosso. Studi epidemiologici approfonditi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che hanno usato COC prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando i COC sono stati usati inavvertitamente durante la prima gravidanza.

Uno studio clinico condotto su un numero ridotto di donne ha dimostrato che, nonostante la somministrazione intravaginale, le concentrazioni intrauterine di steroidi contraccettivi con Kirkos sono simili ai livelli osservati nelle donne che hanno utilizzato COC (vedere la sezione 5.2). L'esperienza clinica degli esiti di gravidanze esposti a Kirkos non è stata riportata.

Al momento di ricominciare a usare Kirkos è necessario prendere in considerazione l'aumento del rischio di TEV durante il periodo successivo al parto (vedere le sezioni 4.2 e 4.4).

Allattamento

La lattazione può essere influenzata dagli estrogeni, i quali possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso di Kirkos, in generale, andrebbe sconsigliato fino a quando la madre che allatta non avrà completamente svezzato il bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei relativi metaboliti possono essere escrete con il latte, ma non vi sono prove che ciò influisca negativamente sulla salute del bambino.

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

Kirkos non influenza in alcun modo la capacità di guidare o utilizzare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati negli studi clinici con Kirkos sono stati mal di testa, infezioni e perdite vaginali; ciascun effetto indesiderato è stato riportato dal 5-6% delle donne.

Descrizione degli effetti collaterali negativi selezionati

Un aumento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto del miocardio, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, è stato osservato nelle donne che utilizzano i COC, tali eventi sono discussi in modo più dettagliato nella sezione 4.4.

Inoltre sono stati segnalati altri effetti indesiderati nelle donne che utilizzano i COC; questi sono illustrati in modo più dettagliato nella sezione 4.4.

Le reazioni avverse dei farmaci che sono state riportate in studi clinici, studi osservazionali o durante l'uso successivo alla commercializzazione con Kirkos sono elencate nella tabella seguente. È indicato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un determinato evento avverso.

Tutte le reazioni avverse sono elencate per classe e frequenza degli organi del sistema; comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e non conosciuti (non può essere stimato in base ai dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Non conosciuto¹
Infezioni e infestazioni	Infezione vaginale	Cervicite, cistite, infezione del tratto urinario		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità inclusi angioedema e anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito		
Disturbi psichiatrici	Depressione, calo della libido	Labilità, umore alterato, sbalzi di umore		
Disturbi del sistema nervoso	Cefalea, emicrania	Vertigini, ipoestesia		

Disturbi oculari		Disturbo visivo		
Disturbi vascolari		Vampata di calore	Tromboembolia venosa Tromboembolia arteriosa	
Disturbi gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Distensione addominale, diarrea, vomito, costipazione		
Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia, eczema, prurito, eruzioni cutanee, orticaria		Cloasma
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo		Mal di schiena; spasmi muscolari; dolori alle estremità		
Disturbi renali e urinari		Disuria, urgenza di minzione, pollachiuria		
Disturbi del sistema riproduttivo e del seno	Dolore al seno, prurito genitale femminile, dismenorrea, dolore pelvico, perdite vaginali	Amenorrea, sensazione di fastidio al seno, ingrandimento del seno, massa mammaria, polipo cervicale, emorragia coitale, dispareunia, ectropion della cervice, malattia fibrocistica del seno, menorragia, metrorragia, malessere pelvico, sindrome premenstruale, spasmo uterino, sensazione di bruciore vaginale, odore vaginale, dolore vaginale,	Galattorrea	Disturbi del pene

		disagio vulvovaginale, secchezza vulvovaginale		
Disturbi generali e condizioni generali del sito di somministrazione		Spossatezza, irritabilità, malessere, edema, sensazione di corpo estraneo		Crescita eccessiva di tessuto vaginale nel sito dell'anello
Indagini	Aumento del peso	Aumento della pressione sanguigna		
Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali	Fastidio provocato dall'anello vaginale, espulsione dell'anello vaginale	Complicazioni associate all'anello vaginale,		Lesione vaginale e associata alla rottura dell'anello

¹⁾ Elenco degli eventi avversi basato sulla segnalazione spontanea.

Sono stati segnalati tumori dipendenti dagli ormoni (es.: tumori al fegato, tumore al seno) abbinato all'uso del COC. Per ulteriori informazioni, vedere la sezione 4.4.

In casi molto rari è stato segnalato che Kirkos si sia aperto durante l'uso (vedere sezioni 4.4 e 4.5).

Interazioni

L'interazione di altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi ormonali (vedere la sezione 4.5) può determinare casi di metrorragia e/o il mancato funzionamento del contraccettivo.

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 Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di effetti deleteri gravi dovuti al sovradosaggio dei contraccettivi ormonali. I sintomi che possono manifestarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle giovani

donne, leggera emorragia vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento dovrebbe essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Altri prodotti ginecologici, contraccettivi intravaginali, anello vaginale con progestinico ed estrogeno, codice ATC: G02BB01.

Meccanismo d'azione

Kirkos contiene etonogestrel ed etinilestradiolo. L'etonogestrel è un progestinico derivato da 19-nortestosterone e si lega con alta affinità ai recettori del progesterone negli organi bersaglio. L'etinilestradiolo è un estrogeno ampiamente usato nei prodotti contraccettivi. L'effetto contraccettivo dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo si basa su vari meccanismi, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sono stati effettuati in tutto il mondo (USA, UE e Brasile) su donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni. L'efficacia contraccettiva è risultata almeno paragonabile a quella dei contraccettivi orali combinati. La seguente tabella mostra gli indici di Pearl (numero di gravidanze per 100 anni di utilizzo della donna) rilevati negli studi clinici con anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

Metodo di analisi	Indice di Pearl	CI del 95%	Numero di cicli
ITT (utente + fallimento del metodo)	0,96	0,64 – 1,39	37,977
PP (fallimento del metodo)	0,64	0,35 – 1,07	28,723

Con l'uso di COC a dosi più elevate (0,05 mg di etinilestradiolo) il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie è ridotto. Resta da stabilire se questo vale anche per un contraccettivo a dosaggio inferiore come l'anello etonogestrel/etinilestradiolo.

MODELLO DI SANGUINAMENTO

Un ampio studio comparativo con 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol OC (n=512 vs n=518) che valuta le caratteristiche di sanguinamento vaginale in 13 cicli ha mostrato basse incidenze di perdite di sangue o sanguinamento per anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo (2,0-6,4%). Inoltre, per la maggior parte dei soggetti, il sanguinamento vaginale è stato limitato esclusivamente all'intervallo senza anello (58,8-72,8%).

EFFETTI SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA

Gli effetti dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo (n=76) sulla densità minerale ossea (BMD) sono stati studiati rispetto a un dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) (n=31) nelle donne per un periodo di due anni. Non sono stati osservati effetti negativi sulla massa ossea.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state studiate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etonogestrel

Assorbimento

L'etonogestrel rilasciato dall'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di etonogestrel di circa 1.700 pg/mL vengono raggiunte a circa 1 settimana dall'inserimento. Le concentrazioni sieriche mostrano piccole fluttuazioni e scendono lentamente a circa 1.600 pg/mL dopo 1 settimana, 1.500 pg/mL dopo 2 settimane e 1.400 pg/mL dopo 3 settimane di utilizzo. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%, che è superiore a quella successiva alla somministrazione orale. I livelli di etonogestrel cervicale e intrauterino sono stati misurati in un piccolo numero di donne che utilizzano l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante degli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione di etonogestrel è di 2,3 L/kg.

Biotrasformazione

L'etonogestrel viene metabolizzato dalle vie conosciute del metabolismo degli steroidi. L'eliminazione apparente dal siero è di circa 3,5 L/h. Non è stata trovata alcuna interazione diretta con l'etinilestradiolo co-somministrato.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in due fasi. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da un tempo di dimezzamento di circa 29 ore. L'etonogestrel e i suoi metaboliti vengono escreti con un rapporto urinario-biliare di circa 1.7:1. Il tempo di dimezzamento dell'escrezione dei metaboliti è di circa 6 giorni.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo rilasciato dall'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di circa 35 pg/mL vengono raggiunte 3 giorni dopo l'inserimento e scendono a 19 pg/mL dopo 1 settimana, 18 pg/mL dopo 2 settimane e 18 pg/mL dopo 3 settimane di utilizzo. L'esposizione sistemica mensile di etinilestradiolo ($AUC_{0-\infty}$) con l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo è di 10,9 ng.h/mL. La biodisponibilità assoluta è di circa il 56%, che è paragonabile alla somministrazione orale dell'etinilestradiolo. I livelli di etinilestradiolo cervicale e intrauterino sono stati misurati in un piccolo numero di donne che utilizzano l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica. È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 15 L/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente dall'idrossilazione aromatica, ma si forma un'ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati. Essi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati di solfato e glucuronidi. L'eliminazione apparente è di circa 35 L/h.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi. La fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'ampia variazione individuale dell'emivita, che si traduce in un'emivita mediana di circa 34 ore. L'etinilestradiolo immutato non viene escreto; i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urinario-biliare di 1.3:1. Il tempo di dimezzamento dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1,5 giorni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo nelle adolescenti sane e postmenarche di sesso femminile al di sotto dei 18 anni non è stata studiata.

Effetto dell'insufficienza renale

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

Effetto dell'insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati in donne con ridotta funzionalità epatica.

Gruppi etnici

Non sono stati condotti studi formali per valutare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici con etinilestradiolo ed etonogestrel non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo, diversi da quelli già noti per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che 17 α -etinilestradiolo ed etonogestrel possono rappresentare un rischio per gli organismi delle acque superficiali (vedere la sezione 6.6).

6. PARTICOLARI FARMACEUTICI

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero vinilacetato di etilene, 28% vinilacetato;
copolimero vinilacetato di etilene, 9% vinilacetato;
stearato di magnesio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina contenente un Kirkos. La bustina è costituita da un foglio di alluminio con uno strato interno di polietilene lineare a bassa densità (LLDPE) e uno strato esterno di polietilene tereftalato (PET). A seconda del Paese, è richiudibile o non richiudibile. La bustina viene

imballata in una scatola di cartone stampato insieme al foglietto informativo. Ogni bustina contiene 1, 3 o 6 anelli.

Non tutte le dimensioni delle confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere la sezione 4,2.

Kirkos deve essere inserito prima della data di scadenza. Dopo la rimozione, Kirkos deve essere reinserito nella bustina e smaltito con i normali rifiuti domestici in modo da evitare il contatto accidentale con altre persone. Questo medicinale può presentare un rischio per l'ambiente (vedere la sezione 5.3). Kirkos non deve essere gettato nel water. Gli anelli inutilizzati (scaduti) devono essere smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmitalia s.r.l.

Viale Alcide De Gasperi 165/B

95127 Catania - Italia

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

048049011 - "0.120 Mg/0.015 Mg/24 H Dispositivo Vaginale" 1 Anello In Bustina Al/Ldpe/Pet

048049023 - "0.120 Mg/0.015 Mg/24 H Dispositivo Vaginale" 3 Anelli In Bustina Al/Ldpe/Pet

048049035 - "0.120 Mg/0.015 Mg/24 H Dispositivo Vaginale" 6 Anelli In Bustina Al/Ldpe/Pet

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

< Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO