

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benilexa 20 microgrammi/24 ore sistema a rilascio intrauterino.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo è il levonorgestrel.

Il sistema a rilascio intrauterino contiene 52 mg di levonorgestrel. Il rilascio iniziale di levonorgestrel è di circa 20 microgrammi al giorno e si riduce progressivamente di circa il 60% dopo 6 anni.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema a rilascio intrauterino (IUS).

Il prodotto si compone di un inseritore e un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel che viene caricato all'estremità dell'inseritore. I componenti dell'inseritore sono un tubo di inserimento, uno stantuffo, una flangia, un corpo e un cursore. Il dispositivo consiste di un nucleo bianco o quasi bianco di elastomero contenente l'ormone, montato su un corpo a T e coperto da una membrana opaca, che regola il rilascio di levonorgestrel. Il corpo a T ha un occhiello ad un'estremità dell'asse verticale e due bracci orizzontali all'altra estremità. I fili di rimozione sono fissati all'occhiello.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

Trattamento del sanguinamento mestruale abbondante. Benilexa può essere particolarmente utile per le donne con sanguinamento mestruale abbondante che richiedono una contraccezione (reversibile).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Inizio del trattamento

Nelle donne in età fertile, Benilexa è inserito nella cavità uterina entro sette giorni dall'inizio delle mestruazioni. Può essere sostituito con un nuovo sistema in qualunque momento del ciclo mestruale.

Inserimento dopo il parto: per ridurre il rischio di perforazione, gli inserimenti dopo il parto devono essere rimandati fino alla completa involuzione dell'utero. Non inserire prima di 6 settimane dopo il parto. Se la paziente ha un significativo sanguinamento dopo il parto e/o dolore, prima dell'inserimento si deve escludere un'infezione o altre cause. Benilexa può anche essere inserito immediatamente dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Benilexa è efficace per sei anni nelle indicazioni della contraccezione e abbondante menorragia. Pertanto deve essere rimosso dopo averlo utilizzato per 6 anni.

Se l'utilizzatrice desidera continuare ad utilizzare lo stesso metodo, un nuovo sistema può essere inserito immediatamente, nel caso in cui non sia richiesta alcuna ulteriore protezione.

### Popolazione pediatrica

Benilexa non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 16 anni. Benilexa non deve essere usato prima del menarca.

### Compromissione epatica

Benilexa è controindicato nei pazienti con tumore epatico o altre epatopatie acute o gravi (vedere paragrafo 4.3).

### Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Benilexa è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Il prodotto deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Se la confezione sterile appare danneggiata, il prodotto deve essere gettato (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni di smaltimento).

### Come inserire Benilexa

È fortemente raccomandato che Benilexa venga inserito esclusivamente da medici/operatori sanitari esperti nell'inserimento di un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel e/o che siano stati adeguatamente addestrati nella procedura di inserimento di un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel.

In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, vedere il paragrafo 4.4.

Benilexa è fornito sterile dopo essere stato sterilizzato con ossido di etilene. Non risterilizzare. Esclusivamente monouso. Non utilizzare se la confezione interna è danneggiata o aperta. Inserire prima dell'ultimo giorno del mese riportato in etichetta.

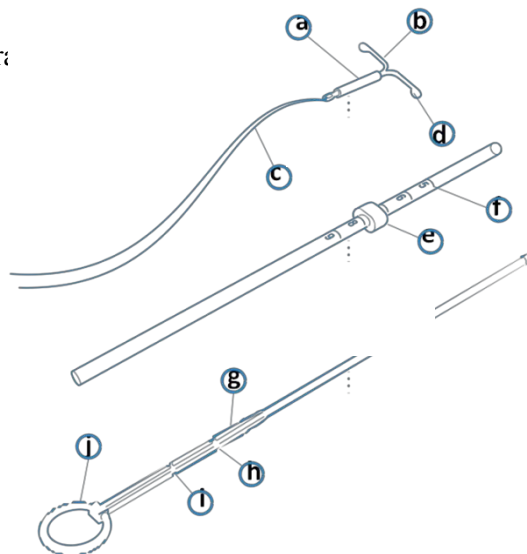
Benilexa è inserito usando l'inseritore fornito (figura 1) nella cavità uterina facendo attenzione alle seguenti istruzioni di inserimento.

Le seguenti istruzioni di inserimento saranno fornite nella scatola contenente il sistema a rilascio intrauterino.

**Leggere attentamente le seguenti istruzioni per l'uso poiché potrebbero esserci delle differenze nel tipo di dispositivo per l'inserimento rispetto ad altri dispositivi intrauterini usati in precedenza.**

### Descrizione

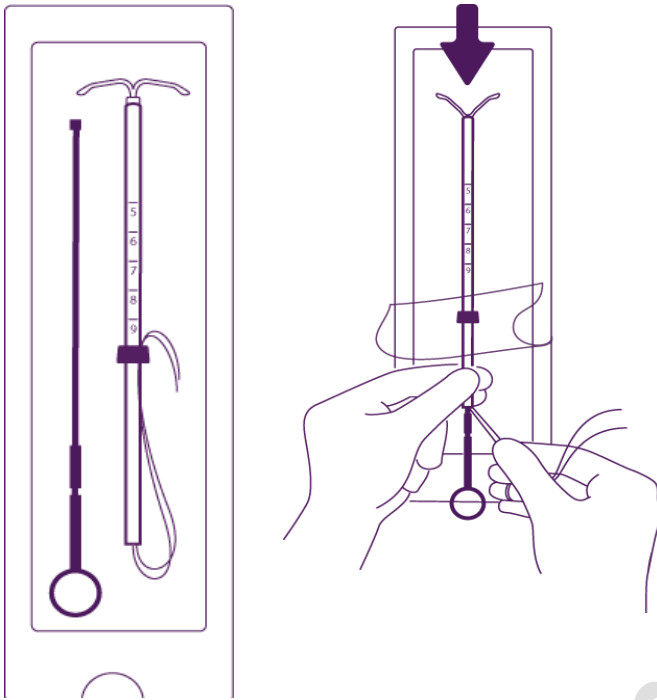
- a) serbatoio contenente levonorgestrel con membrana
- b) bracci laterali
- c) fili
- d) protuberanze
- e) flangia
- f) scala graduata
- g) punto di ispessimento
- h) primo segno di marcatura
- i) secondo segno di marcatura
- j) occhiello



### Condizioni per l'uso

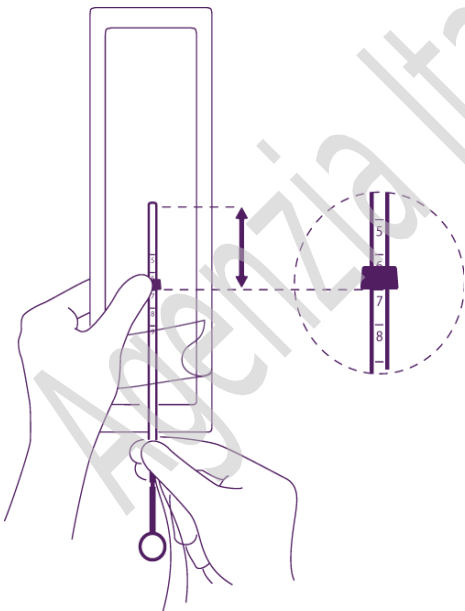
1. Nelle donne in età fertile, Benilexa è inserito entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni. Può essere sostituito da un nuovo sistema in qualunque momento del ciclo.
2. È fortemente raccomandato che Benilexa venga inserito solo da medici/operatori sanitari che siano stati adeguatamente istruiti e che abbiano letto attentamente queste istruzioni prima di inserire Benilexa.
3. Benilexa è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Il prodotto deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Non usare se la confezione interna è danneggiata o aperta.
4. Con un esame ginecologico determinare la posizione (antiversione, retroversione) e le dimensioni dell'utero. Escludere gravidanza e controindicazioni.
5. Posizionare uno speculum, usare una soluzione antisettica idonea per detergere la vagina e la cervice.
6. Usare dilatatori cervicali se è stata diagnosticata stenosi cervicale. Non forzare per superare la resistenza.
7. Bloccare la cervice con una pinza tenaculum e applicare una leggera trazione così da allineare il canale cervicale e la cavità uterina.
8. Determinare la profondità della cavità uterina mediante isterometria. Se la profondità uterina è  $< 5,5$  cm interrompere la procedura.

### Preparazione per l'inserimento



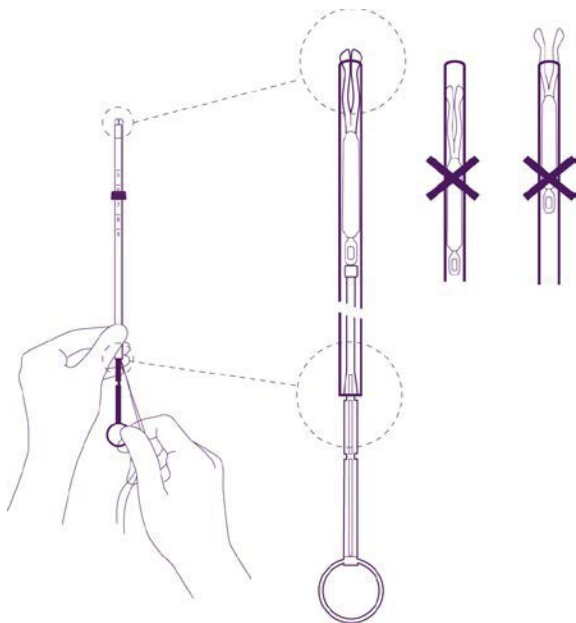
*Caricare lo stantuffo ed il dispositivo intrauterino (IUS) nel tubo di inserimento*

Aprire parzialmente il blister (circa 1/3 dall'estremità in basso) ed introdurre lo stantuffo nel tubo di inserimento. Liberare i fili dalla flangia. Tirare il filo per caricare il dispositivo intrauterino nel tubo. I bracci del dispositivo intrauterino devono stare in posizione orizzontale, parallelamente al lato piatto della flangia.



*Posizionare il margine inferiore della flangia in corrispondenza del valore misurato con la sonda*

Posizionare la flangia blu così che il margine inferiore della flangia corrisponda al valore determinato mediante isterometria. I lati piatti della flangia devono sempre rimanere paralleli ai bracci. Questo permetterà che i bracci si aprano correttamente nella cavità uterina.

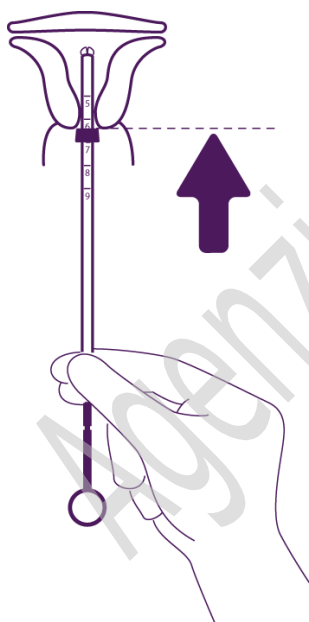


*Regolare la posizione del dispositivo intrauterino nel tubo di inserimento*

Tenere fermo lo stantuffo mentre si tira il filo e si sposta il tubo per regolare la posizione del dispositivo intrauterino.

Le protuberanze dei bracci laterali devono essere vicine, opposte l'una all'altra, leggermente al di sopra dell'estremità superiore del tubo di inserimento (vedi zoom 1) e l'estremità distale del tubo deve essere allineata con il primo segno di marcatura dello stantuffo (vedi zoom 2). Se il tubo non è allineato con il primo segno di marcatura dello stantuffo, si deve tirare il filo più saldamente.

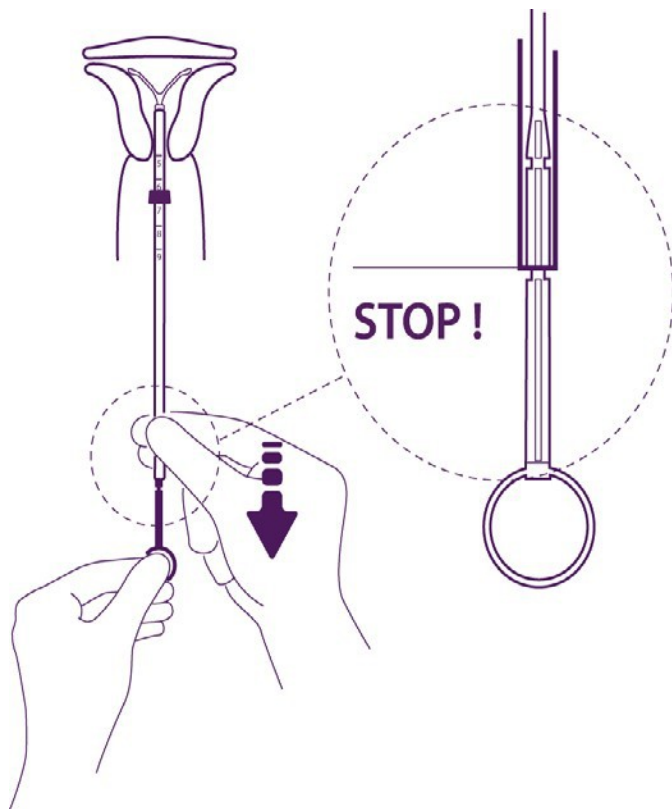
Inserimento



*Introdurre il dispositivo nel canale cervicale fino a che la flangia blu è a contatto con la cervice*

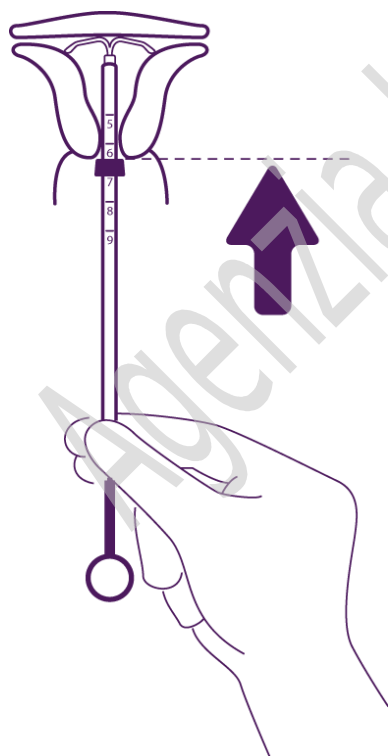
Tirare l'intero dispositivo fuori dal blister, tenendo saldamente insieme lo stantuffo ed il tubo nella posizione correttamente regolata.

Introdurre l'insieme nel canale cervicale finché la flangia blu è a contatto con la cervice.



*Rilasciare i bracci del dispositivo intrauterino*

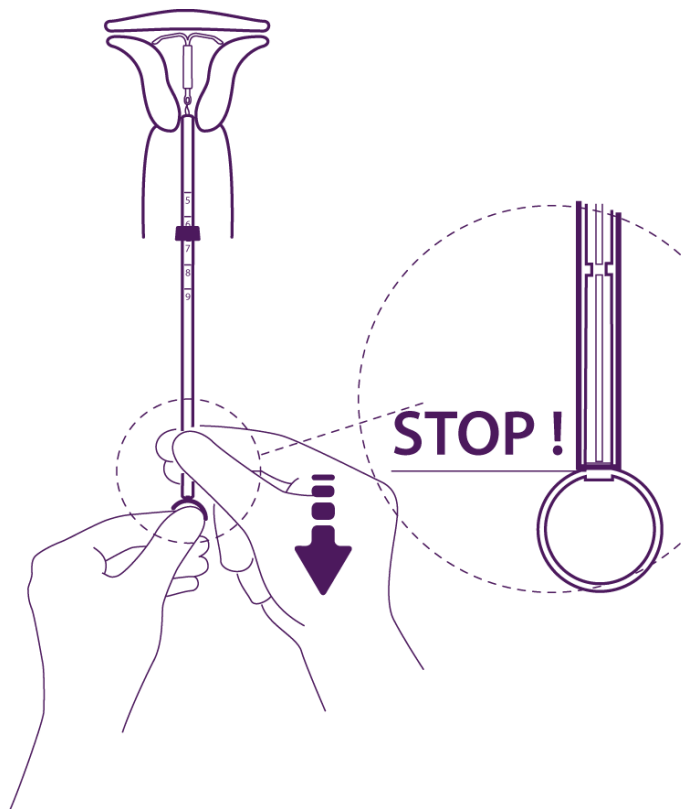
Tenendo lo stantuffo, rilasciare il filo e tirare il tubo di inserimento fino a che la sua estremità inferiore raggiunge il secondo segno di marcatura dello stantuffo.



*Spingere il dispositivo intrauterino verso il fondo*

Per posizionare il dispositivo intrauterino nella cavità uterina, spingere il tubo di inserimento simultaneamente con lo stantuffo, fino a che la flangia blu è di nuovo a contatto con la cervice.

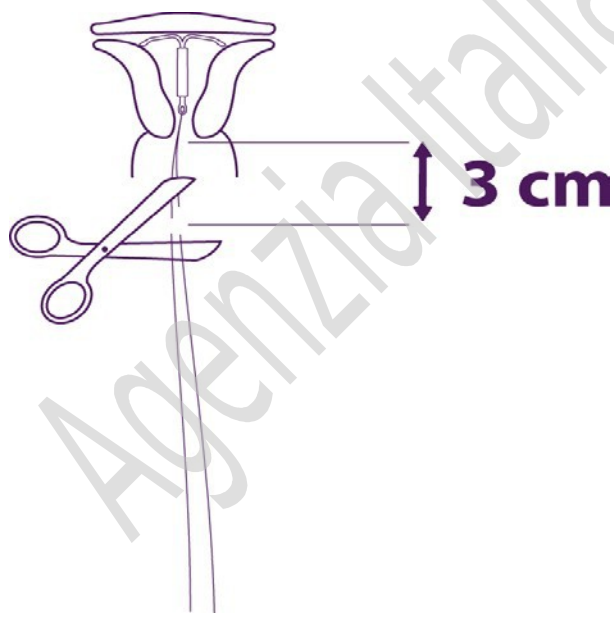
Benilexa è, quindi, correttamente posizionato nella cavità uterina.



*Rilasciare il dispositivo intrauterino dal tubo nella cavità uterina*

Senza muovere lo stantuffo, estrarre il tubo di inserimento verso l'occhiello dello stantuffo. Una leggera resistenza segna il passaggio del punto di ispessimento dello stantuffo. Nonostante ciò, tirare giù il tubo verso l'occhiello dello stantuffo.

Benilexa viene quindi rilasciato completamente dal tubo di inserimento.



*Rimuovere in sequenza i componenti dell'inseritore e tagliare i fili*

Rimuovere in sequenza, prima lo stantuffo, poi il tubo di inserimento.

Tagliare i fili a circa 3 cm dalla cervice.

**IMPORTANTE!**

In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, devono essere immediatamente eseguite un esame medico ed un'ecografia per escludere una perforazione del corpo uterino o della cervice. Se necessario, rimuovere il sistema ed inserire un nuovo sistema sterile.

Si ricorda agli operatori sanitari di segnalare tutti i casi di perforazione uterina o difficoltà di inserimento tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Agenzia Italiana del Farmaco



### Come rimuovere Benilexa

Benilexa viene rimosso tirando leggermente i fili con una pinza. Se non è possibile individuare i fili ed il dispositivo non è visibile nella cavità uterina, può essere rimosso con una pinza sottile o con uno strumento per il recupero dei fili intrauterini. Può essere necessaria la dilatazione del canale cervicale.

Nelle donne in età fertile, se si vuole evitare una gravidanza, è necessario rimuovere il dispositivo durante la mestruazione, sempre che vi sia un ciclo mestruale.

Se il dispositivo viene rimosso a metà del ciclo e la donna ha avuto rapporti sessuali durante la settimana precedente la rimozione, potrebbe instaurarsi una gravidanza, a meno che un nuovo sistema non venga inserito immediatamente dopo la rimozione.

Dopo la rimozione di Benilexa, il dispositivo deve essere esaminato per assicurarsi che sia integro. In singoli casi, durante le rimozioni difficoltose, è stato riportato che il cilindro contenente l'ormone è scivolato sopra i bracci orizzontali, nascondendoli al suo interno. Una volta accertata l'integrità del dispositivo, non si richiedono ulteriori interventi. Le protuberanze dei bracci orizzontali, di solito, impediscono il distacco completo del cilindro dal corpo a T.

### **4.3 Controindicazioni**

- Gravidanza accertata o presunta;
- Malattia infiammatoria pelvica acuta o ricorrente;
- Infezioni del tratto genitale inferiore;
- Endometrite postparto;
- Aborto settico negli ultimi tre mesi;
- Cervicite, displasia cervicale;
- Tumori maligni dell'utero o della cervice sospetti o accertati;
- Tumore epatico o altre epatopatie acute o gravi;
- Anomalie uterine congenite o acquisite, compresi i fibromi, se deformano la cavità uterina;
- Sanguinamento uterino anormale di eziologia sconosciuta;
- Condizioni associate ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni;
- Tumori ormone-dipendenti in corso o sospetti come il cancro alla mammella (vedere paragrafo 4.4);
- Neoplasie acute che interessano il sangue o leucemie salvo quando in remissione;
- Malattie trofoblastiche recenti anche se i livelli di hCG rimangono elevati;
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Esame medico

Prima dell'inserimento, si deve raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame medico deve essere guidato da questo e dalle controindicazioni e avvertenze per l'uso. Il battito e la pressione sanguigna devono essere misurati ed un esame pelvico bimanuale eseguito per determinare la posizione dell'utero. La paziente deve essere visitata nuovamente sei settimane dopo l'inserimento e devono essere eseguiti ulteriori esami, laddove clinicamente indicato, adeguati alla singola donna piuttosto che come procedimento abituale. Prima dell'inserimento si deve escludere una gravidanza in atto e le infezioni genitali devono essere trattate con esito positivo. Le donne devono essere informate che Benilexa non protegge dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale (consultare il paragrafo sotto sulle infezioni pelviche).

Le donne devono essere incoraggiate a sottoporsi a screening cervicale e della mammella in modo adeguato alla loro età.

### Condizioni in cui Benilexa può essere utilizzato con cautela

Benilexa deve essere utilizzato con cautela dopo aver consultato uno specialista, o deve essere presa in considerazione la rimozione del sistema, se sussiste o se si presenta per la prima volta una delle seguenti condizioni durante il trattamento:

- emicrania, emicrania focale con perdita asimmetrica della vista o altri sintomi indicativi di ischemia cerebrale transitoria
- cefalea di insolita intensità o frequenza
- ittero
- aumento marcato della pressione arteriosa
- neoplasie acute che interessano il sangue o leucemie in remissione
- uso di una terapia cronica con corticosteroidi
- anamnesi di cisti ovariche sintomatiche funzionali
- gravi arteriopatie in atto o pregresse, come ictus o infarto del miocardio
- fattori di rischio gravi o multipli per malattia arteriosa
- arteria trombotica o qualsiasi malattia embolica in atto
- tromboembolismo venoso acuto.

Benilexa deve essere usato con cautela nelle donne con cardiopatia congenita o valvulopatia a rischio di endocardite infettiva.

Sanguinamenti irregolari possono mascherare sintomi e segni di una poliposi o di un tumore endometriale, ed, in questi casi, sarà necessario prendere in considerazione tutte le misure atte a chiarire la diagnosi.

In generale, le donne che usano Benilexa devono essere incoraggiate a smettere di fumare.

### Avvertenze e precauzioni per l'inserimento/rimozione

*Informazioni generali:* L'inserimento e la rimozione possono essere associati a un certo grado di dolore e sanguinamento. In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, devono essere immediatamente eseguite un esame medico ed un'ecografia per escludere una perforazione del corpo uterino o della cervice (vedere anche "Perforazione").

La procedura può scatenare svenimenti dovuti ad una reazione vasovagale oppure convulsioni in pazienti epilettiche. Nel caso di primi segni di un attacco vaso-vagale, può essere necessario interrompere l'inserimento o rimuovere il sistema. La donna deve essere mantenuta in posizione supina, la testa abbassata e le gambe sollevate in posizione verticale, se necessario, allo scopo di ristabilire il flusso sanguigno cerebrale. Una via respiratoria deve essere mantenuta pervia; una cannula tracheale deve essere sempre a portata di mano. Una bradicardia persistente può essere controllata con atropina per via endovenosa. Se è disponibile ossigeno, può essere somministrato.

*Perforazione:* Può verificarsi perforazione del corpo o della cervice uterina, più comunemente durante l'inserimento, sebbene possa non essere rilevata fino a qualche tempo dopo. Questo può essere associato con dolore grave e sanguinamento persistente.

Se si sospetta la perforazione il sistema deve essere rimosso il più presto possibile; può essere necessario un intervento chirurgico.

L'incidenza di perforazione durante o a seguito dell'inserimento di Benilexa nello studio clinico, che escludeva le donne in allattamento, è stata dello 0,1%.

In un ampio studio di coorte, comparativo prospettico non interventistico, tra le utilizzatrici di IUS/IUD (N= 61.448 donne), l'incidenza di perforazione è stata di 1,3 (95% CI: 1,1-1,6) ogni 1.000 inserimenti nell'intera coorte di studio; 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) ogni 1.000 inserimenti nella coorte di un altro LNG-IUS e 1,1 (95% CI: 0,7-1,6) ogni 1.000 inserimenti nella coorte utilizzatrice di sistema intrauterino (IUD) in rame.

Lo studio ha mostrato che sia l'inserimento durante l'allattamento sia l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto erano associati ad un aumento del rischio di perforazione (vedere Tabella 1). Questi fattori di rischio erano

indipendenti dal tipo di IUS/IUD inserito.

Tabella 1: Incidenza di perforazione ogni 1.000 inserimenti sull'intera coorte di studio, stratificata per allattamento al seno e periodo intercorso dal parto all'inserimento (donne pluripare).

	Allattamento al momento dell'inserimento	Non allattamento al momento dell'inserimento
Inserimento $\leq 36$ settimane dopo il parto	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6.047 inserimenti)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5.927 inserimenti)
Inserimento $> 36$ settimane dopo il parto	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 inserimenti)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41.910 inserimenti)

L'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto sono stati confermati come fattori di rischio anche nel sottogruppo seguito per 5 anni.

Il rischio di perforazione può essere aumentato in caso di inserimento post-partum (vedere paragrafo 4.2), durante l'allattamento e nelle donne con utero retroverso fisso.

Deve essere effettuata un'ulteriore visita medica dopo l'inserimento seguendo la guida di cui sopra alla voce "Esame medico", che può essere adattata, come clinicamente indicato, a donne con fattori di rischio per la perforazione.

*Infezione pelvica:* Nelle utilizzatrici di dispositivi intrauterini in rame (IUDs), la frequenza di infezioni pelviche è più elevata nel primo mese dopo l'inserimento, per diminuire successivamente.

Fattori di rischio noti per la malattia infiammatoria pelvica sono partner sessuali multipli, rapporti frequenti e giovane età. L'infezione pelvica può avere gravi conseguenze in quanto può compromettere la fertilità ed aumentare il rischio di gravidanza ectopica. Come con altre procedure ginecologiche o chirurgiche, a seguito dell'inserimento del sistema a rilascio intrauterino si può verificare una grave infezione o sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A), sebbene sia estremamente raro.

Per le donne che usano Benilexa con sintomi e segni indicativi di infezioni pelviche, sono consigliati esami batteriologici ed un attento monitoraggio anche con sintomi moderati, e si consiglia di iniziare un'appropriata terapia antibiotica. Non vi è necessità di rimuovere Benilexa a meno che i sintomi non si risolvano entro le successive 72 ore o le donne non desiderino che Benilexa sia rimosso. Benilexa deve essere rimosso se le donne riscontrano ricorrenti endometriti o infezioni pelviche, o nel caso di una grave infezione acuta.

#### Complicanze che portano al fallimento

*Espulsione:* I sintomi dell'espulsione parziale o completa di un sistema a rilascio intrauterino possono comprendere sanguinamento o dolore. Tuttavia, il sistema può essere espulso dalla cavità uterina senza che la donna se ne accorga con conseguente perdita della protezione contraccettiva. Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di Benilexa. Poiché il dispositivo induce una diminuzione del flusso mestruale, l'aumento del flusso mestruale può essere indicativo di un'espulsione. Se Benilexa non è in posizione corretta, deve essere rimosso e ne può essere inserito uno nuovo. La donna deve essere istruita in merito alle modalità di controllo dei fili di Benilexa e sollecitata a rivolgersi immediatamente al medico se non riesce a tastare i fili.

*Perdita dei fili:* Se i fili di rimozione non sono visibili in corrispondenza della cervice alle visite di controllo, deve essere prima esclusa una gravidanza in atto. I fili possono essersi ritirati nell'utero o nel canale cervicale e possono riapparire nel ciclo mestruale successivo. Se i fili non sono individuabili, essi possono essersi rotti, il sistema può essere stato espulso, o raramente il dispositivo può essere in posizione extra-uterina, dopo aver perforato l'utero. Deve essere condotta un'ecografia per localizzare il dispositivo e nel frattempo deve essere consigliata una contraccezione alternativa. Se l'ecografia non riesce a localizzare il dispositivo oppure se non c'è prova di espulsione, deve essere effettuata una radiografia addominale per escludere un dispositivo extra-

uterino.

#### Sanguinamenti vaginali irregolari

*Sanguinamenti irregolari:* Benilexa di solito induce una significativa diminuzione del flusso mestruale entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. L'aumento del flusso mestruale o un sanguinamento inaspettato possono essere indicativi di un'espulsione. Se la menorragia persiste, allora la donna deve essere nuovamente visitata. Deve essere eseguita una valutazione della cavità uterina attraverso un'ecografia. Deve essere considerata anche una biopsia endometriale.

#### Rischio in donne in pre-menopausa

A causa del sanguinamento irregolare o spotting durante i primi mesi di terapia nelle donne in pre-menopausa, prima dell'inserimento di Benilexa deve essere esclusa la presenza di qualunque patologia endometriale.

*Quando verificare la gravidanza nelle donne in età fertile:* Deve essere presa in considerazione l'eventualità di una gravidanza se le mestruazioni non si presentano entro sei settimane dall'inizio delle mestruazioni precedenti e deve essere esclusa un'espulsione. Non è necessario ripetere il test di gravidanza nelle donne amenorroiche, a meno che non siano presenti altri segni di gravidanza. Nelle donne in età fertile, si sviluppa gradualmente oligomenorrea e/o amenorrea in circa il 20% delle utilizzatrici.

*Trattamento della menorragia:* Benilexa di solito induce una significativa diminuzione del flusso mestruale entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. Se non si realizza una significativa diminuzione del sanguinamento in questo lasso di tempo, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi.

#### Altri rischi durante l'uso

*Gravidanza ectopica:* Il rischio assoluto di gravidanza ectopica nelle utilizzatrici di sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel è basso. Tuttavia, se si instaura una gravidanza in una donna con Benilexa *in situ*, la probabilità relativa che questa sia una gravidanza ectopica è aumentata. La possibilità di una gravidanza ectopica deve essere presa in considerazione in caso di dolori al basso ventre, soprattutto se associati a mestruazioni assenti o se si manifesta un'emorragia in una donna amenorroica.

Nello studio clinico condotto, l'incidenza globale di gravidanza ectopica con Benilexa è stata di circa 0,12 per 100 donne anno. Le donne che prendono in considerazione Benilexa devono essere avvertite relativamente ai segni, sintomi e rischi di gravidanza ectopica. Per le donne che entrano in gravidanza durante l'uso di Benilexa, deve essere considerata e valutata la possibilità di una gravidanza ectopica.

Le donne con anamnesi di gravidanza ectopica, interventi chirurgici alle tube o infezione pelvica sono a rischio aumentato di gravidanza ectopica. Il rischio di gravidanza ectopica nelle donne con anamnesi di gravidanza ectopica e uso di Benilexa non è noto. La possibilità di gravidanza ectopica deve essere considerata in caso di dolore addominale basso, soprattutto in relazione con cicli mestruali mancati o in caso di sanguinamento in donne amenorroiche. La gravidanza ectopica può necessitare chirurgia e può causare perdita di fertilità.

*Cisti ovariche:* Nelle donne in età fertile si hanno generalmente cicli ovulatori con rottura del follicolo. Talvolta l'atresia follicolare è ritardata e l'accrescimento del follicolo continua. Questi follicoli di volume aumentato non sono distinguibili clinicamente dalle cisti ovariche. Nella maggior parte dei casi questi follicoli sono asintomatici, sebbene in qualche caso possano essere associati a dolore pelvico o dispareunia.

In uno studio clinico di Benilexa che ha arruolato 280 donne che presentavano sanguinamento mestruale abbondante, 141 delle quali trattate con Benilexa, sono state segnalate cisti ovariche (sintomatiche e asintomatiche) nel 9,9% delle pazienti entro 12 mesi dall'inserimento. In uno studio clinico di Benilexa che ha arruolato 1.751 soggetti, si sono verificate cisti ovariche sintomatiche in circa il 4,5% dei soggetti che utilizzavano Benilexa oltre 6 anni e lo 0,3% dei soggetti ha interrotto l'uso di Benilexa a causa di una cisti ovarica.

Nella maggior parte dei casi, le cisti ovariche si risolvono spontaneamente nell'arco di due-tre mesi di osservazione. Se questo non dovesse verificarsi, si raccomanda un monitoraggio ecografico ed eventuali altre misure diagnostiche o terapeutiche. Raramente è necessario un intervento chirurgico.

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 il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

### *Cancro alla mammella*

#### *Rischio in donne in pre-menopausa*

Una meta-analisi che ha considerato i dati di 54 studi epidemiologici ha dimostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di cancro al seno diagnosticato in donne in corso di trattamento con contraccettivi orali combinati (COCs), principalmente per le donne che utilizzano preparati estroprogestinici. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella.

Il rischio di cancro alla mammella nelle donne che utilizzano contraccettivi contenenti solo progestinico (POP, impianti ed iniettabili), tra cui Benilexa, è probabilmente simile a quello associato ai contraccettivi orali combinati. Tuttavia, per i preparati contenenti solo progestinico, l'evidenza si basa su una popolazione di utilizzatrici molto più piccola e pertanto è meno conclusiva di quella relativa ai contraccettivi orali combinati.

#### Informazioni generali

*Tolleranza al glucosio:* Basse dosi di levonorgestrel possono alterare la tolleranza al glucosio ed è opportuno monitorare la glicemia in pazienti diabetiche che utilizzano Benilexa.

Contracezione post-coitale: Benilexa non è idoneo ad essere impiegato come metodo contraccettivo post-coitale.

Il corpo a T di Benilexa contiene bario solfato per renderlo visibile ai raggi X.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze in grado di indurre gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (ad es. griseofulvina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). D'altro canto, sostanze in grado di inibire gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci (ad es. itraconazolo, ketoconazolo) possono aumentare le concentrazioni sieriche di levonorgestrel. L'effetto di questi medicinali sull'efficacia contraccettiva di Benilexa non è noto, ma non si ritiene essere di particolare rilievo in considerazione del meccanismo d'azione locale.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

L'uso di Benilexa è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta. Se si instaura una gravidanza in una donna con Benilexa *in situ* (vedere paragrafo 5), si deve escludere una gravidanza ectopica (vedere paragrafo 4.4), il sistema deve essere rimosso e bisogna prendere in considerazione l'interruzione della gravidanza in quanto c'è un alto rischio di complicazioni per la gravidanza (aborto, infezioni e sepsi). La rimozione di Benilexa o l'esplorazione uterina possono indurre un aborto spontaneo. Se queste procedure non sono possibili o se la donna desidera proseguire la gravidanza, la donna deve essere informata dei rischi e, di conseguenza, queste gravidanze devono essere strettamente monitorate. La donna deve essere istruita in merito alla necessità di riferire tutti i sintomi indicativi di complicanze gravidiche, come dolori addominali crampiformi con febbre.

#### *Esposizione locale a levonorgestrel*

Devono essere tenuti in considerazione i possibili effetti virilizzanti sul feto a causa della somministrazione intrauterina e dell'esposizione locale all'ormone. L'esperienza clinica circa l'esito di gravidanze con sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel *in situ* è limitata a causa della sua elevata efficacia contraccettiva, ma la

donna deve essere informata che, ad oggi, non vi sono evidenze di anomalie congenite causate dall'uso locale di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel nei casi in cui la gravidanza è stata portata a termine con il sistema di rilascio intrauterino *in situ*.

#### Allattamento

Levonorgestrel viene escreto in piccole quantità nel latte materno dopo l'uso di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel. Dal momento che non vi è nessun rischio per il bambino, l'allattamento può essere continuato durante l'uso di Benilexa. È stato riportato raramente sanguinamento uterino in donne che utilizzano un sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel durante l'allattamento.

#### Fertilità

L'uso del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel non compromette la fertilità futura della donna, dopo la rimozione del sistema intrauterino.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono più comuni durante i primi mesi dopo l'inserimento, e diminuiscono con l'uso prolungato.

Effetti indesiderati molto comuni (che si verificano in più del 10% delle utilizzatrici) includono sanguinamento uterino/vaginale compresi spotting, oligomenorrea, amenorrea (vedere paragrafo 5.1) e cisti ovariche benigne.

La frequenza di cisti ovariche benigne dipende dal metodo diagnostico utilizzato, e negli studi clinici sono stati diagnosticati follicoli ingrossati nel 12% dei soggetti che usano un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel. La maggior parte dei follicoli sono asintomatici e si risolvono entro tre mesi.

La tabella sotto riporta le reazioni avverse, classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate su dati provenienti da studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati			
	Molto comune: ≥ 1/10	Comune: ≥ 1/100 < 1/10	Non comune: ≥ 1/1.000 < 1/100	Raro: ≥ 1/10.000 < 1/1.000
Infezioni e infestazioni	Infezioni batteriche vaginali, infezioni micotiche vulvovaginali			
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, comprese eruzione cutanea, orticaria ed angioedema
Disturbi psichiatrici		Umore Depresso Nervosismo Diminuzione della libido		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Emicrania	Sincope	

		Presincope		
Patologie vascolari		Capogiro		
Patologie gastrointestinali		Dolore/disagio addominale Nausea Distensione addominale Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne		Alopecia Irsutismo Prurito Eczema Cloasma/iperpigmentazione della cute	Eruzione cutanea Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore lombare		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino/vaginale compresi spotting, oligomenorrea, amenorrea, cisti ovariche benigne	Dolore pelvico Dismenorrea Perdite vaginali Vulvovaginiti Dolore/fastidio mammario Dispareunia Spasmo dell'utero	Perforazione uterina* Malattia infiammatoria Pelvica Endometrite Cervicite Striscio del Pap Test normale, classe II	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Gravidanza ectopica	
Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione	Dolore procedurale Sanguinamento procedurale	Espulsione del dispositivo contraccettivo intrauterino	Edema	
Esami diagnostici		Aumento di peso		

\*Questa frequenza si basa su un ampio studio di coorte prospettico comparativo non interventistico nelle utilizzatrici di IUS/IUD il quale ha mostrato che l'allattamento seno al momento dell'inserimento e l'inserimento, fino a 36 settimane dopo il parto sono fattori di rischio indipendenti di perforazione” (vedere paragrafo 4.4).

#### *Infezioni ed infestazioni*

Casi di sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A) sono stati riportati a seguito dell'inserimento di sistemi a rilascio intrauterini (vedere paragrafo 4.4).

#### *Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali*

Quando si instaura una gravidanza in una donna con Benilexa *in situ*, il rischio relativo di gravidanza ectopica è aumentato (vedere “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” e “Fertilità, gravidanza e allattamento”).

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Sono stati segnalati casi di cancro alla mammella nelle utilizzatrici di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel (frequenza non nota, vedere paragrafo 4.4).

In associazione con la procedura di inserimento o di rimozione di Benilexa sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: dolore, sanguinamento, reazione vaso-vagale correlata all'inserimento con capogiro o sincope (vedere paragrafo 4.4). La procedura può anche scatenare una crisi convulsiva in pazienti epilettiche.

### 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: Contraccettivi intrauterini, sistema a rilascio intrauterino in plastica con progestinico, codice ATC: G02BA03.

Il levonorgestrel è un progestinico con diversi impieghi in ginecologia: come componente progestinico nei contraccettivi orali, nelle terapie ormonali sostitutive o nella contraccezione come monocomponente delle minipillole e negli impianti sottocutanei. Il levonorgestrel può anche essere somministrato direttamente nella cavità uterina mediante un sistema a rilascio intrauterino. Con questa metodologia si può utilizzare un dosaggio giornaliero molto basso, in quanto l'ormone viene rilasciato direttamente nell'organo bersaglio.

Il meccanismo d'azione contraccettivo del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel è basato principalmente sugli effetti ormonali che producono le seguenti modifiche:

- Prevenzione della proliferazione dell'endometrio
- Ispessimento del muco cervicale inibendo così il passaggio degli spermatozoi
- Soppressione di ovulazione in alcune donne.

La presenza fisica del sistema in utero darebbe anche un contributo minore al suo effetto contraccettivo.

### Efficacia clinica

#### *Studio sulla contraccezione*

Se inserito secondo le istruzioni di inserimento, Benilexa offre una protezione contraccettiva. L'efficacia contraccettiva di Benilexa è stata studiata in un ampio studio clinico. La percentuale di gravidanza cumulativa calcolata come indice di Pearl (PI) in donne di età compresa tra i 16 e i 35 anni inclusi era dello 0,15 (95% IC: 0,02, 0,55) alla fine del primo anno e 0,18 (95% IC: 0,08, 0,33) alla fine del sesto anno.

Il 19% delle utilizzatrici di Benilexa sono divenute amenorreiche entro la fine del primo anno di utilizzo, il 27% entro la fine del secondo anno di utilizzo, il 37% entro la fine del terzo anno di utilizzo, il 37% entro la fine del quarto anno di utilizzo, e il 40% entro la fine del quinto anno di utilizzo, e 40% entro la fine del sesto anno di utilizzo.

Nella menorragia idiopatica, la prevenzione della proliferazione dell'endometrio è il meccanismo d'azione del sistema a rilascio uterino di levonorgestrel probabilmente responsabile nel ridurre la perdita di sangue.

#### *Sanguinamento mestruale abbondante*

Nello studio clinico per la valutazione di donne con sanguinamento mestruale abbondante ( $\geq 80$  ml per ciclo mestruale), Benilexa ha ottenuto una significativa riduzione nella perdita di sangue mestruale entro 3-6 mesi di trattamento. Il volume del sanguinamento mestruale si è ridotto dell'88% nelle donne con emorragia mestruale abbondante al termine di tre mesi di utilizzo e si è mantenuta una riduzione dell'82% per la durata dello studio (12 mesi). Sanguinamento mestruale abbondante causato da fibromi sottomucosi può rispondere meno positivamente.

Il sanguinamento ridotto favorisce un aumento di emoglobina ematica in pazienti con sanguinamento mestruale abbondante.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**



Il tasso di rilascio iniziale in vivo di 20,1 microgrammi/die di levonorgestrel da parte di Benilexa si riduce a 17,5 microgrammi/die durante il primo anno, e 8,6 microgrammi/giorno durante il sesto anno. Levonorgestrel viene rilasciato direttamente nella cavità uterina con basse concentrazioni plasmatiche ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 giorni dopo l'inserimento e  $93 \pm 45$  pg/mL dopo 6 anni), causando solo effetti sistemici minori.

La farmacocinetica dello stesso levonorgestrel è stata estesamente studiata e riferita in letteratura. Un'emivita di 20 ore viene considerata la stima migliore benché alcuni studi abbiano segnalato valori quali 9 ore e altri fino a 80 ore. Un altro importante risultato, benché in linea con l'esperienza con altri steroidi sintetici, è relativo a marcate differenze nei tassi di clearance metabolica tra individui, anche quando la somministrazione avveniva per via endovenosa. Levonorgestrel si lega in maniera elevata alle proteine (principalmente alla globulina legante gli ormoni sessuali [SHBG]) e viene ampiamente metabolizzato in un gran numero di metaboliti inattivi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo diversamente dalle informazioni già incluse in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Questi dati sono basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Serbatoio in polidimetilsilossano (PDMS)  
Membrana in polidimetilsilossano (PDMS)  
Corpo a T in polietilene a bassa densità con 20-24% di bario solfato  
Filo in polipropilene  
Ftalocianina di rame blu.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Tenere il sacchetto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Benilexa sistema a rilascio intrauterino con il dispositivo inseritore è fornito in confezione singola in un blister termoformato (poliestere) con apertura a strappo (TYVEK-Polietilene).

Confezioni:

1 sistema intrauterino con dispositivo per l'inserimento.

5 confezioni multiple di un sistema intrauterino con un dispositivo per l'inserimento

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Poiché la tecnica di inserimento è diversa da quella degli altri dispositivi intrauterini, è necessario porre particolare attenzione all'addestramento per la corretta tecnica di inserimento. Nella confezione sono inserite speciali istruzioni per l'inserimento.

Benilexa è fornito in una confezione sterile che deve essere aperta solo prima 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 sulla gestione dei rifiuti a rischio biologico. Analogamente, un Benilexa rimosso e l'inseritore devono essere smaltiti in questo modo. L'imballaggio esterno e il blister interno possono essere smaltiti come i rifiuti domestici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Ungheria

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

AIC n. 043233016 - "20 microgrammi/24 h sistema a rilascio intrauterino" 1 sacchetto monouso con dispositivo di rilascio intrauterino in blister PE

AIC n. 043233028 - "20 microgrammi/24 h sistema a rilascio intrauterino" 1x5 bustine con dispositivo di rilascio intrauterino in blister PE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

# **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Benilexa 20 microgrammi/24 ore sistema a rilascio intrauterino.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo è il levonorgestrel.

Il sistema a rilascio intrauterino contiene 52 mg di levonorgestrel. Il rilascio iniziale di levonorgestrel è di circa 20 microgrammi al giorno e si riduce progressivamente di circa il 60% dopo 6 anni.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema a rilascio intrauterino (IUS).

Il prodotto si compone di un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel (Figura 1b) e un di un inseritore. L'inseritore viene parzialmente precaricato con il sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel. Il sistema a rilascio intrauterino consiste in un corpo a T di polietilene (T-frame) con un serbatoio contenente il farmaco attorno al braccio verticale (Figura 1a). Il serbatoio contenente il farmaco è ricoperto da una membrana opaca. Il corpo a T ha un occhio ad un'estremità del braccio verticale e due bracci orizzontali all'altra estremità. Un filo di rimozione blu è attaccato ad un occhio all'estremità del braccio verticale del corpo a T. Il corpo a T di Benilexa contiene bario solfato, che lo rende visibile ai raggi X.

La dimensione del corpo a T è di 32x32 mm e il diametro del tubo di inserimento è di 4,8 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

Trattamento del sanguinamento mestruale abbondante. Benilexa può essere particolarmente utile per le donne con sanguinamento mestruale abbondante che richiedono una contraccezione (reversibile).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Inizio del trattamento

Nelle donne in età fertile, Benilexa è inserito nella cavità uterina entro sette giorni dall'inizio delle mestruazioni. Può essere sostituito con un nuovo sistema in qualunque momento del ciclo mestruale.

*Inserimento dopo il parto:* per ridurre il rischio di perforazione, gli inserimenti dopo il parto devono essere rimandati fino alla completa involuzione dell'utero. Non inserire prima di 6 settimane dopo il parto. Se la paziente ha un significativo sanguinamento dopo il parto e/o dolore, prima dell'inserimento si devono escludere un'infezione o altre cause. Benilexa può anche essere inserito immediatamente dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Benilexa è efficace per sei anni se utilizzato per l'indicazione di contraccezione e ha un'efficacia dimostrata per 3 anni per l'indicazione di sanguinamento mestruale abbondante. Pertanto, Benilexa deve essere rimosso o sostituito dopo 6 anni di utilizzo o prima se si ripresenta un sanguinamento mestruale abbondante o fastidioso.

Se l'utilizzatrice desidera continuare ad utilizzare lo stesso metodo, un nuovo sistema può essere inserito immediatamente, nel qual caso non è richiesta alcuna protezione aggiuntiva.

#### *Popolazione pediatrica*

Benilexa non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 16 anni. Benilexa non deve essere usato prima del menarca.

### *Compromissione epatica*

Benilexa è controindicato nei pazienti con tumore epatico o altre malattie epatiche acute o gravi (vedere paragrafo 4.3).

### *Istruzioni per l'uso e la manipolazione*

Benilexa è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Il prodotto deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Se la sigillatura della confezione sterile appare danneggiata, il prodotto deve essere gettato (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni di smaltimento).

### *Come inserire Benilexa*

È fortemente raccomandato che Benilexa venga inserito esclusivamente da medici/operatori sanitari esperti nell'inserimento di un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel e/o che siano stati adeguatamente addestrati nella procedura di inserimento di un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel.

In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, vedere il paragrafo 4.4.

Benilexa è fornito sterile dopo essere stato sterilizzato con ossido di etilene. Non risterilizzare. Esclusivamente monouso. Non utilizzare se la confezione interna è danneggiata o aperta. Inserire prima dell'ultimo giorno del mese riportato in etichetta.

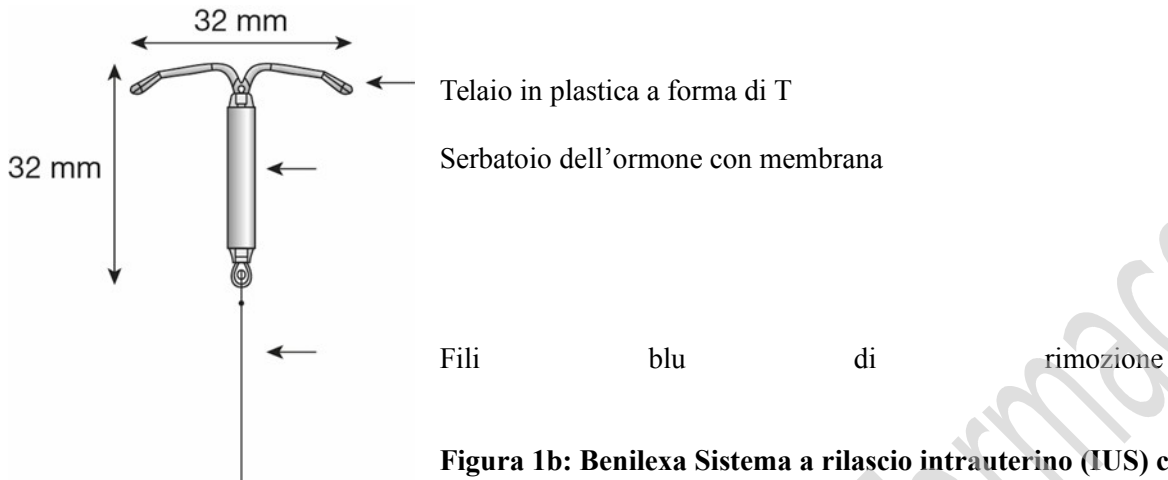
Benilexa (figura 1a) è fornito in una vaschetta sigillata con un coperchio staccabile e viene inserito con l'inseritore in dotazione (figura 1b) nella cavità uterina seguendo attentamente le istruzioni per l'inserimento.

Le seguenti istruzioni di inserimento saranno fornite nella confezione contenente il sistema a rilascio intrauterino.

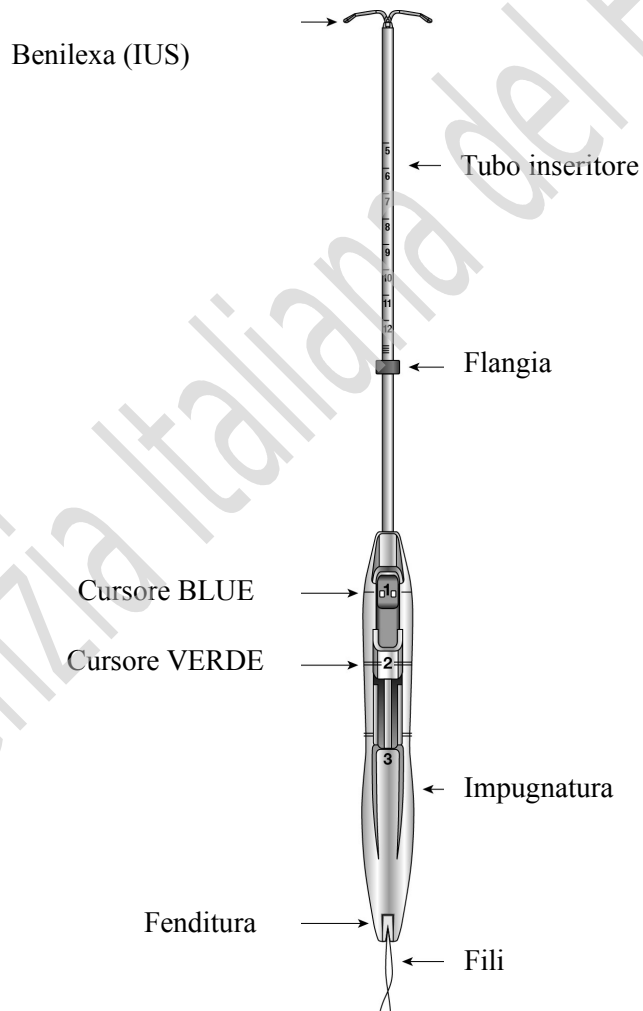
**Leggere attentamente le seguenti istruzioni per l'uso poiché potrebbero esserci delle differenze nel tipo di dispositivo per l'inserimento rispetto ad altri dispositivi intrauterini usati in precedenza.**

Descrizione

**Figura 1a: Benilexa Sistema a rilascio intrauterino (IUS)**

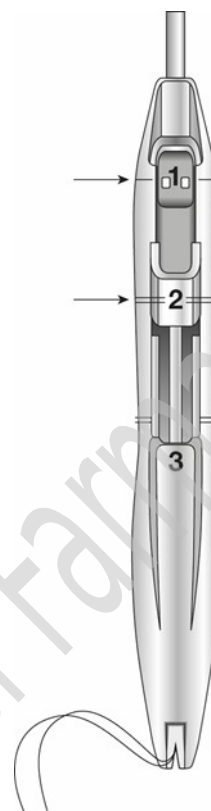


**Figura 1b: Benilexa Sistema a rilascio intrauterino (IUS) con inseritore**



**Figura 2: Cursori dell'inseritore**

- Benilexa è confezionato parzialmente precaricato all'interno dell'inseritore. I fili vengono fatti passare attraverso il tubo di inserimento ed escono attraverso un'apertura nell'impugnatura in corrispondenza della fessura.
- L'impugnatura dell'inseritore contiene un cursore BLU indicato con il numero 1 e un cursore VERDE indicato con il numero 2, e l'impugnatura è indicata con il numero 3 per facilitare il processo di inserimento.
- Spostando i cursori si ottengono le posizioni richieste per completare il processo di inserimento.



### Condizioni per l'uso

1. Nelle donne in età fertile, Benilexa è inserito entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni. Può essere sostituito da un nuovo sistema in qualunque momento del ciclo.
2. È fortemente raccomandato che Benilexa venga inserito solo da medici/operatori sanitari che siano stati adeguatamente istruiti e che abbiano letto attentamente queste istruzioni prima di inserire Benilexa.
3. Benilexa è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Il prodotto deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Non usare se la confezione interna è danneggiata o aperta.
4. Mediante un esame ginecologico determinare la posizione (antiversione, retroversione) e le dimensioni dell'utero. Escludere gravidanza e controindicazioni.
5. Posizionare uno speculum, usare una soluzione antisettica idonea per detergere la vagina e la cervice.
6. Usare dilatatori cervicali se è stata diagnosticata stenosi cervicale. Non forzare per superare la resistenza. Se è necessaria la dilatazione cervicale, considerare l'uso di analgesici e/o un blocco paracervicale.
7. Bloccare la cervice con una pinza tenaculum e applicare una leggera trazione così da allineare il canale cervicale e la cavità uterina.
8. Determinare la profondità della cavità uterina mediante isterometria. Se la profondità uterina è < 5,5 cm interrompere la procedura.

### Preparazione per l'inserimento

#### **Step 1: Aprire la confezione sterile Benilexa**

Rimuovere dalla scatola la vaschetta sigillata contenente Benilexa.

Controllare la vaschetta sigillata e non utilizzare il prodotto se l'imballaggio, l'inseritore o IUS sono danneggiati.

Posare la vaschetta su una superficie piana con la parte removibile verso l'alto.

Togliere la parte removibile.

## Step 2: Rimuovere l'inseritore dalla vaschetta

Figura 3

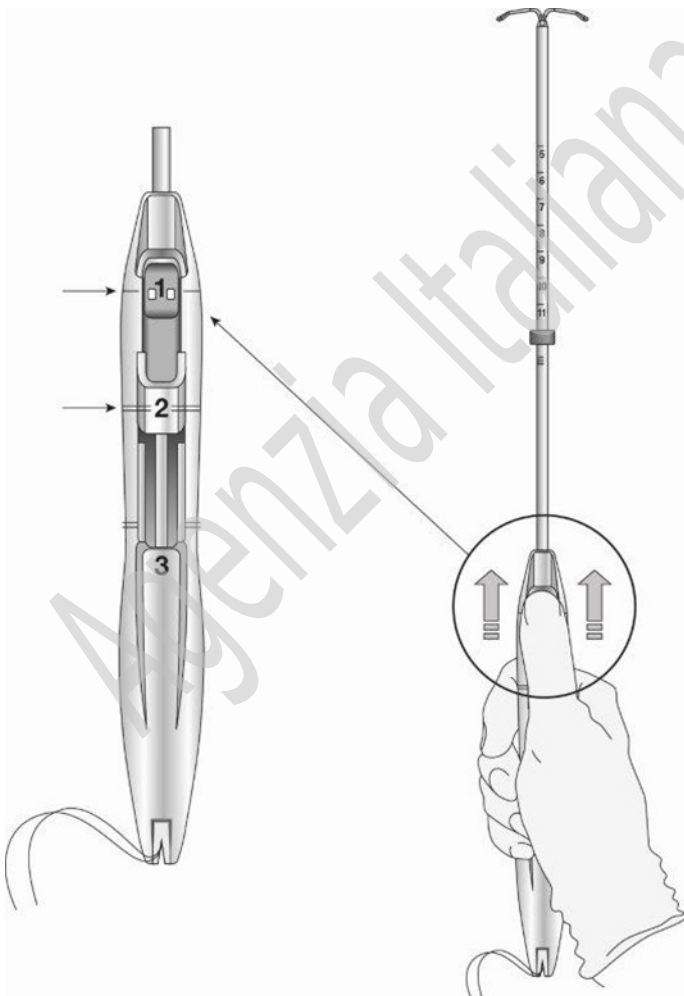


- Per rimuovere l'inseritore dalla vaschetta, afferrare l'impugnatura sotto i cursori e ruotare delicatamente (Figura 3).

NOTA: Non tentare di rimuovere l'inseritore tirando il tubo

## Step 3: Dispositivi di scorrimento completamente in avanti per il caricamento di Benilexa (Figura 4)

Figura 4



- Il cursore BLU (indicato con il numero 1) ha una singola linea di marcatura che si allineerà con la singola linea di marcatura dell'impugnatura.
- Il cursore VERDE (indicato con il numero 2) ha una marcatura a doppia linea che si allineerà con la marcatura a doppia linea dell'impugnatura.

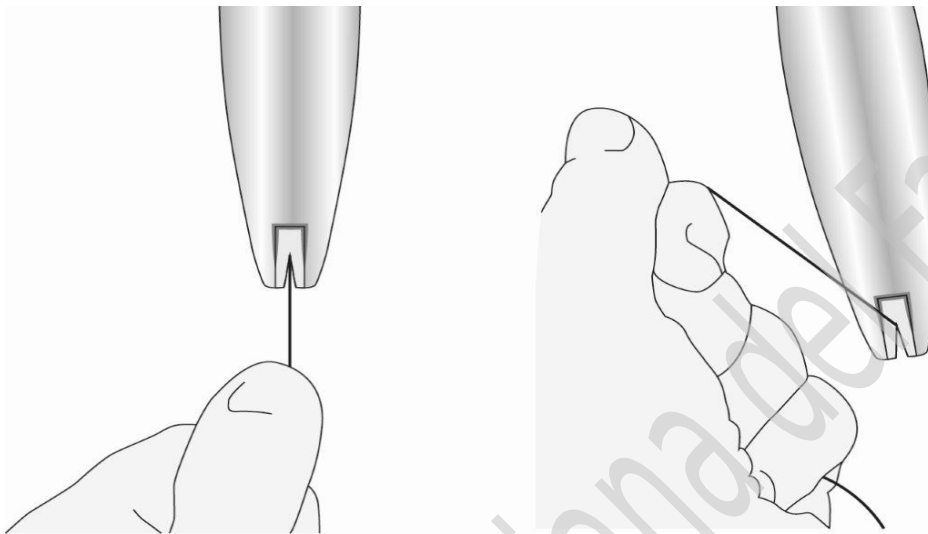
Mantenere la pressione in avanti sul cursore BLUE

Mantenere la pugnatura pollice o il dito nella cursore BLU (sopra esercitare una **anti** assicurandosi cursori siano **completamente spostati in avanti.**

**Step 4: Caricare Benilexa nell'inseritore:**

- Assicurarsi che i bracci dello IUS siano orizzontali (allineati al piano orizzontale dell'impugnatura e della flangia); regolare la rotazione dello IUS secondo necessità utilizzando la superficie piana sterile della vaschetta.
- Mantenendo la **pressione in avanti** sul cursore blu, tirare delicatamente i fili **dritti** indietro per caricare Benilexa nel tubo di inserimento. Assicurarsi che venga applicata una tensione uniforme su entrambi i fili durante la trazione. Tirare i fili verso l'alto o verso il basso **per bloccare i fili** nella fessura all'estremità inferiore dell'impugnatura (figura 5); è necessario bloccare i fili nella fessura per evitare che lo IUS si sposti dalla parte superiore del tubo di inserimento. Una volta che i fili sono bloccati nella fessura, **smettere di tenere i fili**.

**Figura 5: Bloccaggio dei fili nella fessura**



Dopo aver caricato lo IUS, continuare a mantenere la pressione in avanti sul cursore BLU per mantenere la posizione corretta dello IUS.

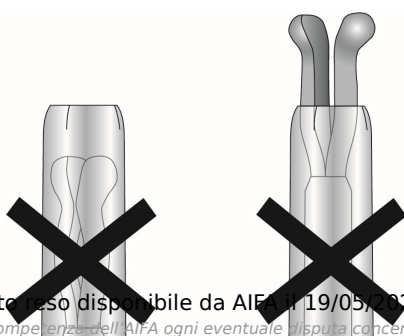
Se caricato correttamente, lo IUS è completamente all'interno del tubo di inserimento con le punte dei bracci che formano una cupola emisferica nella parte superiore del tubo (Figura 6, Zoom 1).

**Figura 6: Posizione dello IUS nel tubo di inserimento**

**Zoom 1**



Le manopole dei bracci laterali devono essere strettamente opposte l'una all'altra, leggermente al di sopra dell'estremità superiore del tubo di inserimento (Zoom 1).



**Zoom 2**

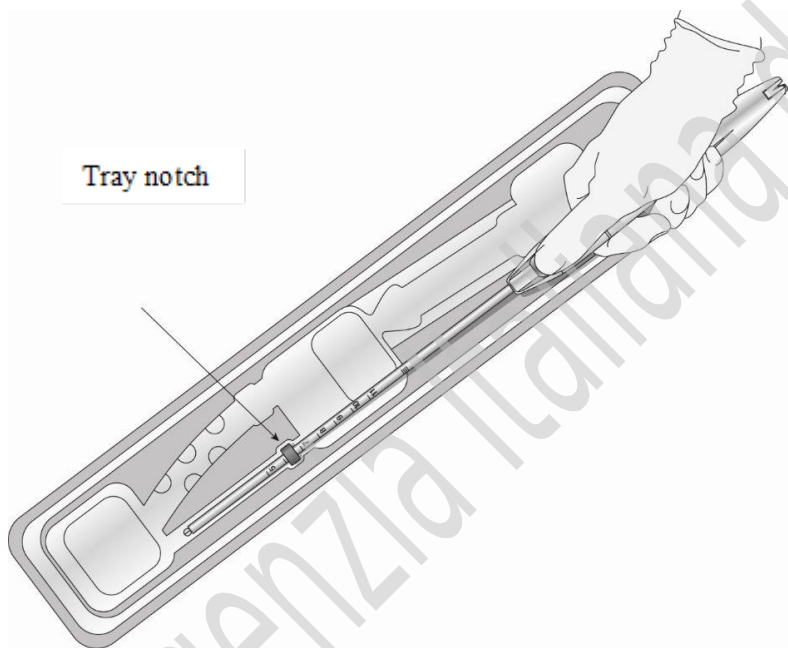
• Se lo IUS non è caricato correttamente (Zoom 2), *non tentare l'inserimento*.

• Per ricaricare Benilexa:  
Tirare indietro il cursore BLU con il pollice finché la scanalatura non si allinea con il cursore VERDE per rilasciare lo IUS.  
Estrarre manualmente i fili dalla fessura.  
Riportare il cursore BLU nella **posizione in avanti e ripetere i passaggi di caricamento**.



### Step 5: Regolazione della flangia (Figura 7)

Figura 7



- Regolare la flangia alla profondità uterina misurata con isterometro. Per regolare la flangia, posizionare il lato piatto della flangia nella tacca della vaschetta (Figura 7) o contro un bordo sterile all'interno della vaschetta. Far scorrere il tubo di inserimento quanto necessario per spostare la flangia fino alla misura corretta. Assicurarsi che i lati piatti della flangia siano sullo stesso piano orizzontale dell'impugnatura.

Tacca della vaschetta

necessaria una regolazione  
tura del tubo di  
o per adattarsi

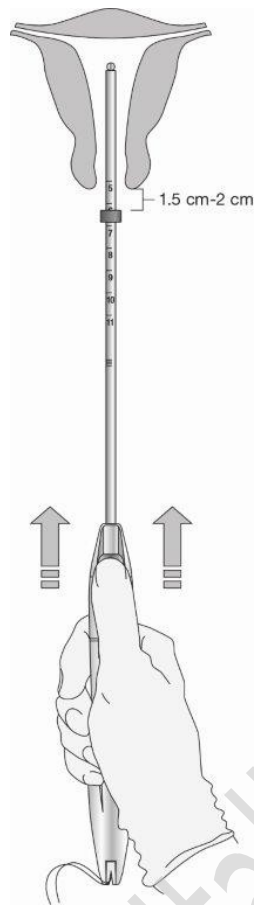
all'orientamento anatomico dell'utero, è possibile piegare o raddrizzare il tubo di inserimento. Quando si piega il tubo, evitare curve strette per evitare attorcigliamenti.

- Una volta posizionata correttamente la flangia, evitare il contatto con la flangia contro oggetti che possono modificarne la posizione (es. vaschetta, speculum, tenaculum, ecc.).

Nota: se in qualsiasi fase fosse necessario toccare la flangia o un'altra superficie sterile, devono essere utilizzati guanti sterili.

## Step 6: Inserimento di Benilexa nell'utero (Figura 8)

Figura 8



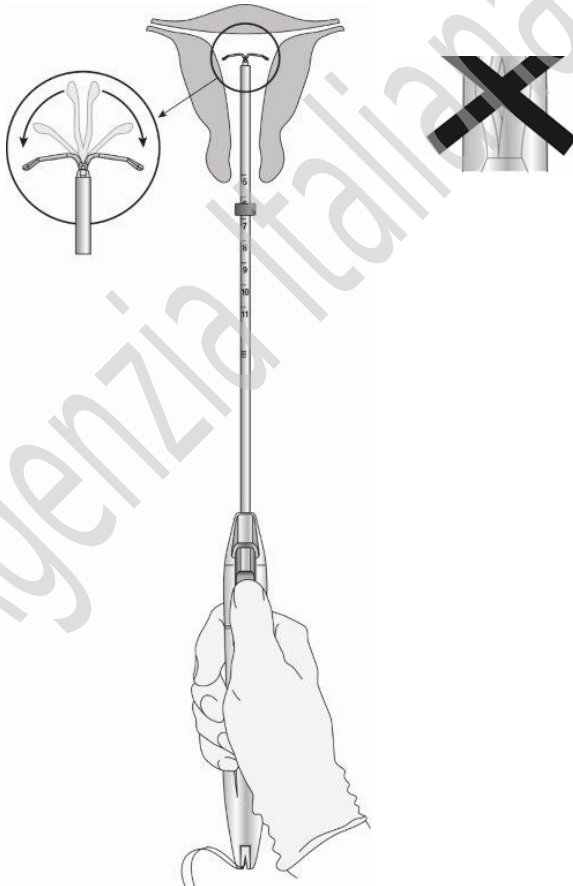
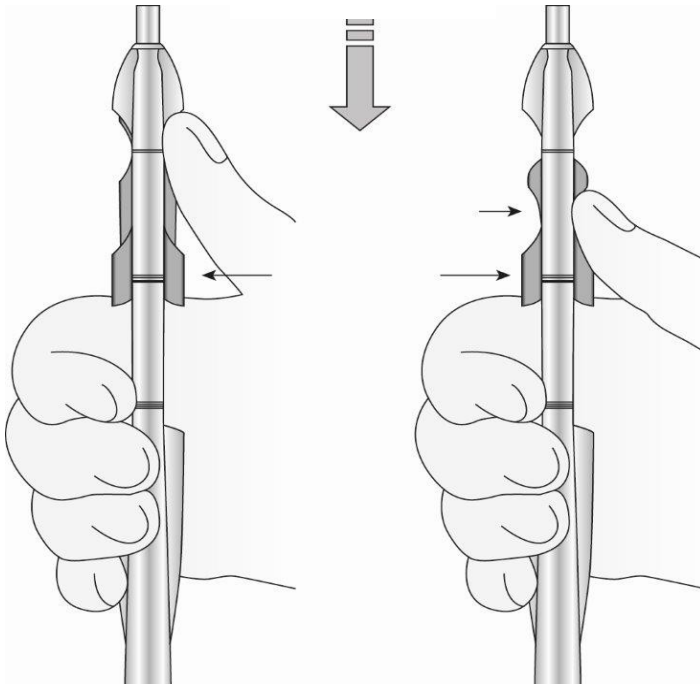
Mantenere la pressione in avanti sul cursore BLU

- Applicare una leggera trazione sul tenaculum e continuare ad applicare una **pressione in avanti** sul cursore BLU mentre si inserisce il tubo di inserimento caricato attraverso il collo dell'utero. Far avanzare il tubo fino a quando il bordo superiore della flangia si trova a 1,5-2 cm dal collo dell'utero esterno (Figura 8). Mantenere la pressione in avanti sul cursore BLU durante tutto il processo di inserimento.
- NON far avanzare la flangia verso la cervice in questo momento.
- NON forzare l'inseritore. Se necessario, dilatare il canale cervicale.

## Step 7: Rilascio e apertura dei bracci dello IUS

Figura 9

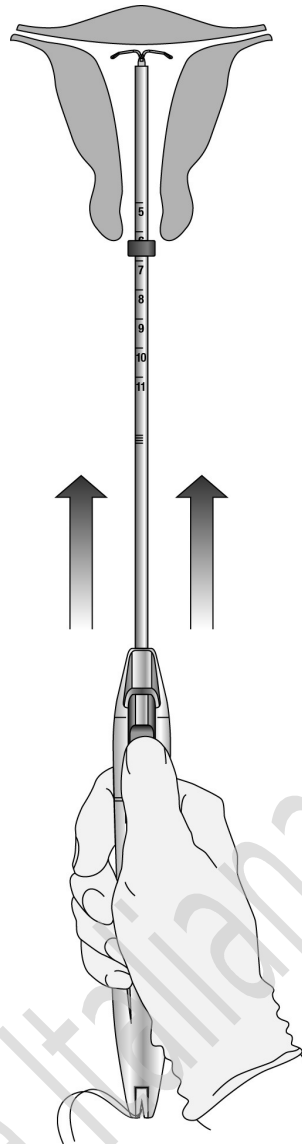
Spostare il cursore  
BLU verso il basso



• Usando il pollice o il dito, far scorrere delicatamente indietro solo il cursore BLU finché non si avverte resistenza. I cursori BLU e VERDE si fonderanno insieme per formare una rientranza comune per Rientranza spostare il cursore B] comune per quanto sia necessario cursore l'incavo. Mantenere il cursore VERDE in modo che i contras: Il cursore pia linea sul cursore e l'in VERDE i inserimento rimangano al non deve ura 9). Ciò consentirà ai muoversi di aprirsi nel segmento uterino. Non tirare ulteriormente indietro i cursori in quanto ciò potrebbe causare il rilascio prematuro dello IUS nella posizione errata.

Attendere 10-15 secondi per consentire ai bracci dello IUS di aprirsi completamente.

**Figura 10: Muovere Benilexa nella posizione fundica**



- Senza spostare i cursori, far avanzare l'inseritore finché la flangia non tocca la cervice. Se si incontra resistenza sul fondo, non continuare ad avanzare. Benilexa è ora nella posizione fundica (Figura 10).

Nota: la posizione fundica è importante per prevenire le espulsioni.

## Step 8: Rilascio di Benilexa e completamento della procedura

Figura 11: Rilascio di

Benilexa dal tubo dell'inseritore

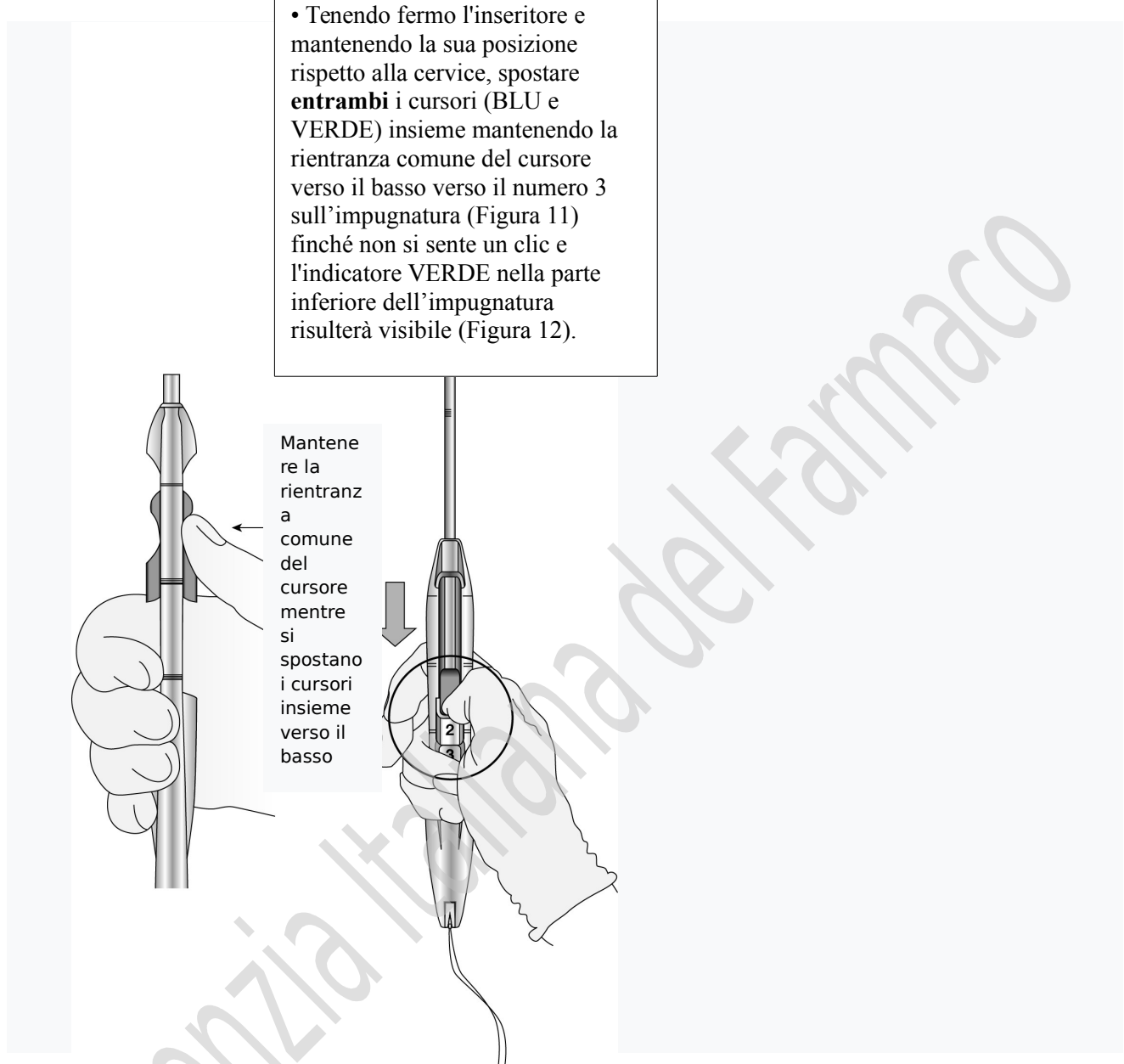
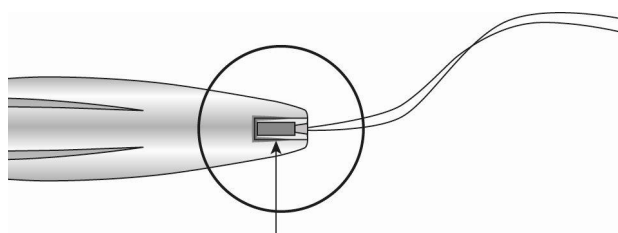


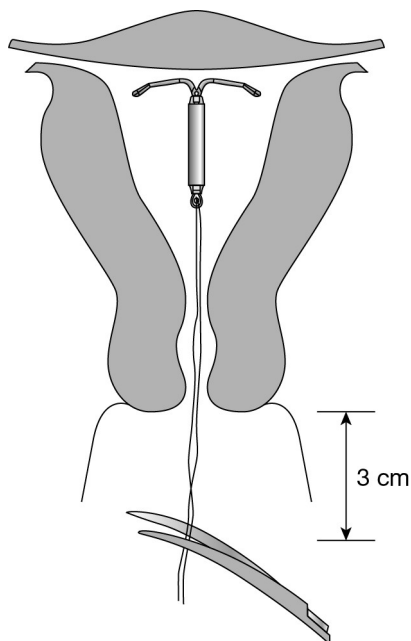
Figura 12: Indicatore verde visibile e fili rilasciati dalla fessura



Indicatore verde

- Guardare la fessura per assicurarsi che i fili siano stati rilasciati correttamente (Figura 12); se non viene rilasciato o se non si sente un clic, afferrare i fili e tirare delicatamente i fili fuori dalla fessura.

**Figura 13: tagliare i fili a circa 3 cm dalla cervice**



- Ritirare l'inseritore dall'utero.
- Utilizzare forbici affilate a punta smussata per tagliare i fili dello IUS perpendicolarmente alla lunghezza del filo, lasciando circa 3 cm al di fuori della cervice (Figura 13).

Nota: non tagliare i fili ad angolo per non lasciare estremità appuntite.

Non applicare tensione o tirare i fili durante il taglio per evitare di spostare lo IUS.

L'inserimento di Benilexa è ora completo.

*Informazioni importanti da considerare durante o dopo l'inserimento:*

Se si sospetta che lo IUS non sia nella posizione corretta:

- Controllare l'inserimento con un'ecografia o un altro test radiologico appropriato.
- Se si sospetta un inserimento errato, rimuovere Benilexa. Non reinserire lo stesso IUS Benilexa dopo la rimozione.

## **IMPORTANTE!**

In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, devono essere immediatamente eseguiti un esame medico ed un'ecografia per escludere una perforazione del corpo uterino o della cervice. Se necessario, rimuovere il sistema ed inserire un nuovo sistema sterile.

Si ricorda di segnalare tutti i casi di perforazione uterina o difficoltà di inserimento tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### Come rimuovere Benilexa

Benilexa viene rimosso tirando leggermente i fili con una pinza. Se i fili non sono visibili ed il dispositivo si trova nella cavità uterina, è possibile rimuoverlo con una pinza sottile o con uno strumento per il recupero dei fili intrauterini. Ciò può richiedere la dilatazione del canale cervicale.

Se la gravidanza non è desiderata, nelle donne in età fertile, la rimozione deve avvenire durante la mestruazione, a condizione che risulti essere un ciclo mestruale.

Se il sistema viene rimosso a metà del ciclo e la donna ha avuto rapporti sessuali durante la settimana precedente la rimozione, è a rischio di gravidanza, a meno che non venga inserito un nuovo sistema immediatamente dopo la rimozione.

Dopo la rimozione di Benilexa, il dispositivo deve essere esaminato per assicurarsi che sia integro. In singoli casi, durante le rimozioni difficoltose, è stato riportato che il cilindro contenente l'ormone è scivolato sopra i bracci orizzontali, nascondendoli al suo interno. Una volta accertata l'integrità del dispositivo, non si richiedono ulteriori interventi. Le protuberanze dei bracci orizzontali, di solito, impediscono il distacco

completo del cilindro dal corpo a T.

### 4.3 Controindicazioni

- Gravidanza accertata o presunta;
- Malattia infiammatoria pelvica acuta o ricorrente;
- Infezioni del tratto genitale inferiore;
- Endometrite postparto;
- Aborto settico negli ultimi tre mesi;
- Cervicite, displasia cervicale;
- Tumori maligni dell'utero o della cervice sospetti o accertati;
- Tumore epatico o altre malattie epatiche acute o gravi;
- Anomalie uterine congenite o acquisite, compresi i fibromi, se deformano la cavità uterina;
- Sanguinamento uterino anormale di eziologia sconosciuta;
- Condizioni associate ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni;
- Tumori ormone-dipendenti in corso o sospetti come il cancro alla mammella (vedere paragrafo 4.4);
- Neoplasie acute che interessano il sangue o leucemie salvo quando in remissione;
- Malattie trofoblastiche recenti mentre i livelli di hCG rimangono elevati;
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Esame medico

Prima dell'inserimento, si deve raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame medico deve essere guidato da questo e dalle controindicazioni e avvertenze per l'uso. Il battito e la pressione sanguigna devono essere misurati e deve essere eseguito un esame pelvico bimanuale per determinare la posizione dell'utero. La paziente deve essere visitata nuovamente sei settimane dopo l'inserimento e devono essere eseguiti ulteriori esami, laddove clinicamente indicato, adeguati alla singola donna piuttosto che come procedimento abituale. Prima dell'inserimento si deve escludere una gravidanza in atto e le infezioni genitali devono essere trattate con esito positivo. Le donne devono essere informate che Benilexa non protegge dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale (consultare sotto il paragrafo sulle infezioni pelviche).

Le donne devono essere incoraggiate a sottoporsi a screening cervicale e della mammella in modo adeguato alla loro età.

#### Condizioni in cui Benilexa può essere utilizzato con cautela

Benilexa deve essere utilizzato con cautela dopo aver consultato uno specialista, o deve essere presa in considerazione la rimozione del sistema, se sussiste o se si presenta per la prima volta una delle seguenti condizioni durante il trattamento:

- Emicrania, emicrania focale con perdita asimmetrica della vista o altri sintomi indicativi di ischemia cerebrale transitoria
- Cefalea di insolita intensità o frequenza
- Ittero
- Aumento marcato della pressione arteriosa
- Neoplasie acute che interessano il sangue o leucemie in remissione
- Uso di una terapia cronica con corticosteroidi
- Anamnesi di cisti ovariche sintomatiche funzionali
- Gravi arteriopatie in atto o pregresse, come ictus o infarto del miocardio
- Fattori di rischio gravi o multipli per malattia arteriosa
- Arteria trombotica o qualsiasi malattia embolica in atto
- Tromboembolismo venoso acuto.

Benilexa deve essere usato con cautela nelle donne con cardiopatia congenita o cardiopatia valvolare a rischio di

endocardite infettiva.

I sanguinamenti irregolari possono mascherare sintomi e segni polipi o di un tumore dell'endometrio, e, in questi casi, sarà necessario prendere in considerazione tutte le misure atte a chiarire la diagnosi.

In generale, le donne che usano Benilexa devono essere incoraggiate a smettere di fumare.

#### *Avvertenze e precauzioni per l'inserimento/rimozione*

*Informazioni generali:* L'inserimento e la rimozione possono essere associati a un certo grado di dolore e sanguinamento. In caso di difficoltà all'inserimento e/o di dolore o sanguinamento inusuali durante o dopo l'inserimento, devono essere immediatamente eseguiti un esame medico ed un'ecografia per escludere una perforazione del corpo uterino o della cervice (vedere anche "Perforazione").

La procedura può scatenare svenimenti dovuti ad una reazione vaso-vagale oppure crisi convulsive in pazienti epilettiche. Nel caso di primi segni di un attacco vaso-vagale, può essere necessario interrompere l'inserimento o rimuovere il sistema. La donna deve essere mantenuta in posizione supina, la testa abbassata e le gambe sollevate in posizione verticale, se necessario, allo scopo di ristabilire il flusso sanguigno cerebrale. Una via respiratoria deve essere mantenuta pervia; una cannula tracheale deve essere sempre a portata di mano. La bradicardia persistente può essere controllata con atropina per via endovenosa. Se è disponibile ossigeno, può essere somministrato.

*Perforazione:* Può verificarsi perforazione del corpo uterino o della cervice, più comunemente durante l'inserimento, sebbene possa non essere rilevata fino a qualche tempo dopo. Questo può essere associato con dolore grave e sanguinamento persistente.

Se si sospetta la perforazione il sistema deve essere rimosso il più presto possibile; può essere necessario un intervento chirurgico.

L'incidenza di perforazione durante o a seguito dell'inserimento di Benilexa nello studio clinico, che escludeva le donne in allattamento al seno, è stata dello 0,1%.

In un ampio studio di coorte, comparativo prospettico non interventistico, tra le utilizzatrici di IUS/IUD (N= 61.448 donne), l'incidenza di perforazione è stata di 1,3 (95% CI: 1,1-1,6) ogni 1.000 inserimenti nell'intera coorte in studio; 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) ogni 1.000 inserimenti nella coorte di un altro LNG-IUS e 1,1 (95% CI: 0,7-1,6) ogni 1.000 inserimenti nella coorte di sistema intrauterino (IUD) in rame.

Lo studio ha mostrato che sia l'allattamento al seno durante l'inserimento sia l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto erano associati ad un aumento del rischio di perforazione (vedere Tabella 1). Questi fattori di rischio erano indipendenti dal tipo di IUS/IUD inserito.

Tabella 1: Incidenza di perforazione ogni 1.000 inserimenti sull'intera coorte di studio, stratificata per allattamento al seno e periodo intercorso dal parto all'inserimento (donne pluripare).

	Allattamento al seno al momento dell'inserimento	Non allattamento al seno al momento dell'inserimento
Inserimento ≤ 36 settimane dopo il parto	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6.047 inserimenti)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5.927 inserimenti)
Inserimento > 36 settimane dopo il parto	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 inserimenti)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41.910 inserimenti)

L'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto sono stati confermati come fattori di rischio anche nel sottogruppo seguito per 5 anni.

Il rischio di perforazione può essere aumentato in caso di inserimento post-partum (vedere paragrafo 4.2), durante l'allattamento e nelle donne con utero retroverso fisso.



Deve essere effettuata un'ulteriore visita medica dopo l'inserimento seguendo la guida di cui sopra alla voce "Esame medico", che può essere adattata, come clinicamente indicato, a donne con fattori di rischio per la perforazione.

*Infezione pelvica:* Nelle utilizzatrici di dispositivi intrauterini (IUDs) in rame, la frequenza di infezioni pelviche è più elevata nel primo mese dopo l'inserimento e diminuire successivamente.

Fattori di rischio noti per la malattia infiammatoria pelvica sono partner sessuali multipli, rapporti frequenti e giovane età. L'infezione pelvica può avere gravi conseguenze in quanto può compromettere la fertilità ed aumentare il rischio di gravidanza ectopica. Come con altre procedure ginecologiche o chirurgiche, a seguito dell'inserimento del sistema a rilascio intrauterino si può verificare una grave infezione o sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A), sebbene sia estremamente raro.

Per le donne che usano Benilexa con sintomi e segni indicativi di infezione pelvica, sono indicati esami batteriologici ed è raccomandato un attento monitoraggio anche con sintomi moderati, e deve essere iniziata un'appropriata terapia antibiotica. Non vi è necessità di rimuovere Benilexa a meno che i sintomi non si risolvano entro le successive 72 ore o la donna non desideri che Benilexa sia rimosso. Benilexa deve essere rimosso se la donna riscontri ricorrenti endometriti o infezioni pelviche, o nel caso di una grave infezione acuta.

#### Complicanze che portano al fallimento

*Espulsione:* I sintomi dell'espulsione parziale o completa di un sistema a rilascio intrauterino possono comprendere sanguinamento o dolore. Tuttavia, un sistema può essere espulso dalla cavità uterina senza che la donna se ne accorga con conseguente perdita della protezione contraccettiva. Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di Benilexa. Poiché il dispositivo riduce il flusso mestruale, l'aumento del flusso mestruale può essere indicativo di un'espulsione. Se Benilexa si è spostato, deve essere rimosso e deve essere inserito un nuovo sistema. La donna deve essere istruita in merito alle modalità di controllo dei fili di Benilexa e sollecitata a rivolgersi immediatamente al medico se non riesce a tastare i fili.

*Perdita dei fili:* Se i fili di rimozione non sono visibili in corrispondenza della cervice alle visite di controllo, prima deve essere esclusa una gravidanza in atto. I fili possono essersi ritirati nell'utero o nel canale cervicale e possono riapparire nel ciclo mestruale successivo. Se i fili non sono individuabili, essi possono essersi rotti, il sistema può essere stato espulso, o raramente il dispositivo può essere in posizione extra-uterina, dopo aver perforato l'utero. Deve essere condotta un'ecografia per localizzare il dispositivo e nel frattempo deve essere consigliata una contraccezione alternativa. Se l'ecografia non riesce a localizzare il dispositivo oppure se non c'è prova di espulsione, deve essere effettuata una radiografia addominale per escludere un dispositivo extra-uterino.

#### Sanguinamenti irregolari

*Sanguinamenti irregolari:* Benilexa di solito induce una significativa diminuzione del flusso mestruale entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. L'aumento del flusso mestruale o un sanguinamento inaspettato possono essere indicativi di un'espulsione. Se la menorragia persiste, allora la donna deve essere nuovamente visitata. Deve essere eseguita una valutazione della cavità uterina attraverso un'ecografia. Deve essere considerata anche una biopsia endometriale.

#### Rischio in donne in pre-menopausa

A causa del sanguinamento irregolare/ spotting durante i primi mesi di terapia nelle donne in pre-menopausa, prima dell'inserimento di Benilexa deve essere esclusa la presenza di qualunque patologia endometriale.

*Quando verificare la gravidanza nelle donne in età fertile:* Deve essere presa in considerazione l'eventualità di una gravidanza se le mestruazioni non si presentano entro sei settimane dall'inizio delle mestruazioni precedenti e deve essere esclusa un'espulsione. Non è necessario ripetere il test di gravidanza nelle donne amenorroiche, a meno che non siano presenti altri segni di gravidanza. Nelle donne in età fertile, si sviluppa gradualmente oligomenorrea e/o amenorrea in circa il 20% delle utilizzatrici.

*Consigli per la revisione del trattamento della menorragia:* Benilexa di solito induce una significativa diminuzione del flusso mestruale entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. Se non si realizza una significativa diminuzione del sanguinamento in questo lasso di tempo, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi.

### Altri rischi durante l'uso

**Gravidanza ectopica:** Il rischio assoluto di gravidanza ectopica nelle utilizzatrici di sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel è basso. Tuttavia, se si instaura una gravidanza in una donna con Benilexa *in situ*, la probabilità relativa che questa sia una gravidanza ectopica è aumentata. La possibilità di una gravidanza ectopica deve essere presa in considerazione in caso di dolori al basso ventre, soprattutto se associati a mestruazioni assenti o se si manifesta un'emorragia in una donna amenorroica.

Nello studio clinico condotto, l'incidenza globale di gravidanza ectopica con Benilexa è stata di circa 0,12 per 100 donne-anno. Le donne che prendono in considerazione Benilexa devono essere avvertite relativamente ai segni, sintomi e rischi di gravidanza ectopica. Per le donne che entrano in gravidanza durante l'uso di Benilexa, deve essere considerata e valutata la possibilità di una gravidanza ectopica.

Le donne con anamnesi di gravidanza ectopica, interventi chirurgici alle tube o infezione pelvica sono a rischio aumentato di gravidanza ectopica. Il rischio di gravidanza ectopica nelle donne con anamnesi di gravidanza ectopica e uso di Benilexa non è noto. La possibilità di gravidanza ectopica deve essere considerata in caso di dolore addominale basso, soprattutto in relazione con cicli mestruali mancati o in caso di sanguinamento in donne amenorroidiche. La gravidanza ectopica può richiedere intervento chirurgico e può causare perdita di fertilità.

**Cisti ovariche:** Nelle donne in età fertile si hanno generalmente cicli ovulatori con rottura del follicolo. Talvolta l'atresia follicolare è ritardata e l'accrescimento del follicolo può continuare. Questi follicoli di volume aumentato clinicamente non sono distinguibili dalle cisti ovariche. Nella maggior parte dei casi questi follicoli sono asintomatici, sebbene in qualche caso possano essere associati a dolore pelvico o dispareunia.

In uno studio clinico di Benilexa che ha arruolato 280 donne che presentavano sanguinamento mestruale abbondante, 141 delle quali trattate con Benilexa, sono state segnalate cisti ovariche (sintomatiche e asintomatiche) nel 9,9% delle pazienti entro 12 mesi dall'inserimento. In uno studio clinico di Benilexa che ha arruolato 1.751 soggetti, si sono verificate cisti ovariche sintomatiche in circa il 4,5% dei soggetti che utilizzavano Benilexa oltre 6 anni e lo 0,3% dei soggetti ha interrotto l'uso di Benilexa a causa di una cisti ovarica.

Nella maggior parte dei casi, le cisti ovariche si risolvono spontaneamente nell'arco di due-tre mesi di osservazione. Se questo non dovesse verificarsi, si raccomanda un monitoraggio ecografico ed eventuali altre misure diagnostiche o terapeutiche. Raramente è necessario un intervento chirurgico.

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 il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti subito dopo l'inizio del trattamento.

### *Cancro alla mammella*

#### *Rischio in donne in pre-menopausa*

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha dimostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di cancro al seno diagnosticato in donne in corso di trattamento con contraccettivi orali combinati (COCs), principalmente per le donne che utilizzano preparati estroprogestinici. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella.

Il rischio di cancro alla mammella nelle donne che utilizzano contraccettivi contenenti solo progestinico (POP, impianti ed iniettabili), tra cui Benilexa, è probabilmente di entità simile a quello associato ai contraccettivi orali combinati. Tuttavia, per i preparati contenenti solo progestinico, l'evidenza si basa su una popolazione di utilizzatrici molto più piccola e pertanto è meno conclusiva di quella relativa ai contraccettivi orali combinati.

### Informazioni generali

*Tolleranza al glucosio:* Basse dosi di levonorgestrel possono alterare la tolleranza al glucosio ed è opportuno monitorare la glicemia in pazienti diabetiche che utilizzano Benilexa.

Contracezione post-coitale: Benilexa non è idoneo ad essere impiegato come metodo contraccettivo post-coitale.

Il corpo a T di Benilexa contiene bario solfato per renderlo visibile ai raggi X.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze in grado di indurre gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (ad es. griseofulvina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). D'altro canto, sostanze in grado di inibire gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci (ad es. itraconazolo, ketoconazolo) possono aumentare le concentrazioni sieriche di levonorgestrel. L'effetto di questi medicinali sull'efficacia contraccettiva di Benilexa non è noto, ma non si ritiene essere di particolare rilievo in considerazione del meccanismo d'azione locale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Benilexa non deve essere utilizzato in caso di gravidanza in atto o presunta. In caso di una gravidanza accidentale in una donna con Benilexa *in situ* (vedere paragrafo 5), si deve escludere una gravidanza ectopica (vedere paragrafo 4.4), il sistema deve essere rimosso e bisogna prendere in considerazione l'interruzione della gravidanza in quanto c'è un alto rischio di complicazioni per la gravidanza (aborto, infezioni e sepsi). La rimozione di Benilexa o l'esplorazione uterina possono indurre un aborto spontaneo. Se queste procedure non sono possibili o se la donna desidera proseguire la gravidanza, la donna deve essere informata dei rischi e, di conseguenza, queste gravidanze devono essere strettamente monitorate. La donna deve essere istruita in merito alla necessità di riferire tutti i sintomi indicativi di complicanze gravidiche, come dolori addominali crampiformi con febbre.

##### *Esposizione locale a levonorgestrel*

Devono essere tenuti in considerazione i possibili effetti virilizzanti sul feto a causa della somministrazione intrauterina e dell'esposizione locale all'ormone. L'esperienza clinica circa l'esito di gravidanze con sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel *in situ* è limitata a causa della sua elevata efficacia contraccettiva, ma la donna deve essere informata che, ad oggi, non vi sono evidenze di anomalie congenite causate dall'uso locale di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel nei casi in cui la gravidanza è stata portata a termine con il sistema di rilascio intrauterino *in situ*.

##### Allattamento

Levonorgestrel viene escreto in piccole quantità nel latte materno dopo l'uso di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel. Dal momento che non vi è nessun rischio per il bambino, l'allattamento al seno può essere continuato durante l'uso di Benilexa. È stato riportato raramente sanguinamento uterino in donne che utilizzano un sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel durante l'allattamento.

##### Fertilità

L'uso del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel non compromette la fertilità futura della donna dopo la rimozione del sistema intrauterino.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono più comuni durante i primi mesi dopo l'inserimento, e diminuiscono con l'uso prolungato.

Effetti indesiderati molto comuni (che si verificano in più del 10% delle utilizzatrici) includono sanguinamento uterino/vaginale compresi spotting, oligomenorrea, amenorrea (vedere paragrafo 5.1) e cisti ovariche benigne.

La frequenza di cisti ovariche benigne dipende dal metodo diagnostico utilizzato, e negli studi clinici sono stati diagnosticati follicoli ingrossati nel 12% dei soggetti che usano un sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel. La maggior parte dei follicoli sono asintomatici e si risolvono entro tre mesi.

La tabella sotto riporta le reazioni avverse, classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate su dati provenienti da studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati			
	Molto comune: ≥ 1/10	Comune: ≥ 1/100 <1/10	Non comune: ≥ 1/1.000 < 1/100	Raro: ≥ 1/10.000 <1/1.000
Infezioni e infestazioni	Infezioni batteriche vaginali, infezioni micotiche vulvovaginali			
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria ed angioedema
Disturbi psichiatrici		Umore Depresso Nervosismo Diminuzione della libido		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Emicrania Presincope	Sincope	
Patologie gastrointestinali		Dolore/disagio addominale Nausea Distensione addominale Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne		Alopecia Irsutismo Prurito Eczema Cloasma/iperpigmentazione della cute	Eruzione cutanea Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino/vaginale compresi spotting,	Dolore pelvico Dismenorrea Perdite vaginali Vulvovaginiti	Perforazione uterina* Malattia infiammatoria Pelvica	

	oligomenorrea, amenorrea, cisti ovariche benigne	Dolore/fastidio mammario Dispareunia Spasmo dell'utero	Endometrite Cervicite Pap Test normale, classe II	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Gravidanza ectopica	
Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione	Dolore procedurale Sanguinamento procedurale	Espulsione del dispositivo contraccettivo intrauterino	Edema	
Esami diagnostici		Aumento di peso		

\*Questa frequenza si basa su un ampio studio di coorte prospettico comparativo non interventistico nelle utilizzatrici di IUS/IUD il quale ha mostrato che l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto sono fattori di rischio indipendenti di perforazione (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici con IUS a base di levonorgestrel che escludevano le donne che allattavano al seno, la frequenza di perforazione era "rara".

#### *Infezioni ed infestazioni*

Casi di sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A) sono stati riportati a seguito dell'inserimento di sistemi a rilascio intrauterini (vedere paragrafo 4.4).

#### *Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali*

Quando si instaura una gravidanza in una donna con Benilexa *in situ*, il rischio relativo di gravidanza ectopica è aumentato (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e "Fertilità, gravidanza e allattamento").

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Sono stati segnalati casi di cancro alla mammella nelle utilizzatrici di sistemi a rilascio intrauterini di levonorgestrel (frequenza non nota, vedere paragrafo 4.4).

In associazione con la procedura di inserimento o di rimozione di Benilexa sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: dolore, sanguinamento, reazione vaso-vagale correlata all'inserimento con capogiro o sincope (vedere paragrafo 4.4). La procedura può anche scatenare una crisi convulsiva in pazienti epilettiche.

#### 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: Contraccettivi intrauterini, dispositivo a rilascio intrauterino in plastica con progestinico, codice ATC: G02BA03.

Il levonorgestrel è un progestinico con diversi impieghi in ginecologia: come componente progestinico nei contraccettivi orali, nelle terapie ormonali sostitutive o nella contraccezione come monocomponente delle minipillole e negli impianti sottocutanei. Il levonorgestrel può anche essere somministrato direttamente nella cavità uterina mediante un sistema a rilascio intrauterino. Questo permette un dosaggio giornaliero molto basso, in quanto l'ormone viene rilasciato direttamente nell'organo bersaglio.

Il meccanismo d'azione contraccettivo del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel è basato

principalmente sugli effetti ormonali che producono le seguenti modifiche:

- Prevenzione della proliferazione dell'endometrio
- Ispessimento del muco cervicale inibendo così il passaggio degli spermatozoi
- Soppressione di ovulazione in alcune donne.

La presenza fisica del sistema in utero darebbe anche un contributo minore al suo effetto contraccettivo.

### Efficacia clinica

#### *Studio sulla contraccezione*

Se inserito secondo le istruzioni di inserimento, Benilexa offre una protezione contraccettiva che non sembra variare per parità, razza e indice di massa corporea. L'efficacia contraccettiva di Benilexa è stata studiata in un ampio studio clinico. La percentuale di gravidanza cumulativa calcolata come indice di Pearl (PI) in donne di età compresa tra i 16 e i 35 anni inclusi era dello 0,15 (95% IC: 0,02, 0,55) alla fine del primo anno e 0,18 (95% IC: 0,08, 0,33) alla fine del sesto anno.

Il 19% delle utilizzatrici di Benilexa sono divenute amenorroiche entro la fine del primo anno di utilizzo, il 27% entro la fine del secondo anno di utilizzo, il 37% entro la fine del terzo anno di utilizzo, il 37% entro la fine del quarto anno di utilizzo, il 40% entro la fine del quinto anno di utilizzo e 40% entro la fine del sesto anno di utilizzo.

Nella menorragia idiopatica, la prevenzione della proliferazione dell'endometrio è il meccanismo d'azione del sistema a rilascio uterino di levonorgestrel probabilmente responsabile nel ridurre la perdita di sangue.

#### *Sanguinamento mestruale abbondante*

Nello studio clinico per la valutazione di donne con sanguinamento mestruale abbondante ( $\geq 80$  ml per ciclo mestruale), Benilexa ha ottenuto una significativa riduzione nella perdita di sangue mestruale entro 3-6 mesi di trattamento. Il volume del sanguinamento mestruale si è ridotto dell'88% nelle donne con sanguinamento mestruale abbondante al termine di tre mesi di utilizzo e si è mantenuta una riduzione dell'82% per la durata dello studio (12 mesi), con sanguinamento mestruale abbondante causato da fibromi sottomucosi che possono rispondere in modo meno favorevole. L'effetto è stato mantenuto durante la fase di estensione dello studio (fino a 36 mesi).

Il sanguinamento ridotto favorisce un aumento di emoglobina ematica in pazienti con sanguinamento mestruale abbondante.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il tasso di rilascio iniziale in vivo di 20,1 microgrammi/die di levonorgestrel da parte di Benilexa si riduce a 17,5 microgrammi/die durante il primo anno e 8,6 microgrammi/giorno al sesto anno. Levonorgestrel viene rilasciato direttamente nella cavità uterina con basse concentrazioni plasmatiche ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 giorni dopo l'inserimento e  $93 \pm 45$  pg/ml dopo 6 anni), causando solo effetti sistemici minori.

La farmacocinetica dello stesso levonorgestrel è stata estesamente studiata e riportata in letteratura. Un'emivita di 20 ore viene considerata la stima migliore benché alcuni studi abbiano segnalato valori di appena 9 ore e altri fino a 80 ore. Un altro importante risultato, benché in linea con l'esperienza con altri steroidi sintetici, è relativo a marcate differenze nei tassi di clearance metabolica tra individui, anche quando la somministrazione avveniva per via endovenosa. Levonorgestrel si lega in maniera elevata alle proteine (principalmente alla globulina legante gli ormoni sessuali [SHBG]) e viene ampiamente metabolizzato in un gran numero di metaboliti inattivi.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo oltre alle informazioni già incluse in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Questi dati sono basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che il levonorgestrel può rappresentare un rischio per il comparto acquatico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Serbatoio in polidimetilsilossano (PDMS)  
Membrana in polidimetilsilossano (PDMS)  
Corpo a T in polietilene a bassa densità con 20-24% di bario solfato  
Filo in polipropilene  
Ftalocianina di rame blu.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere la vaschetta sigillata nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Benilexa sistema a rilascio intrauterino con il dispositivo inseritore è confezionato singolarmente in una vaschetta di plastica termoformata (PETG) con un'apertura a strappo (TYVEK-Polietilene). Le vaschette sterili sono inserite in un cartone pieghevole.

Confezioni:

Un Sistema Intrauterino con il dispositivo per l'inserimento.

Multipack contenente cinque confezioni da un Sistema Intrauterino con il dispositivo per l'inserimento.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Poiché la tecnica di inserimento è diversa da quella degli altri dispositivi intrauterini, è necessario porre particolare attenzione all'addestramento per la corretta tecnica di inserimento. Nella confezione sono inserite speciali istruzioni per l'inserimento.

Benilexa è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino a quando non sia richiesto per l'inserimento. Ciascun sistema deve essere maneggiato in condizioni di asepsi. Una volta che Benilexa è stato inserito, l'inseritore deve essere eliminato.

Il principio attivo levonorgestrel è persistente nell'ambiente.

Se il sigillo dell'involucro sterile è rotto, il sistema contenuto all'interno deve essere smaltito in conformità alla normativa locale sulla gestione dei rifiuti a rischio biologico. Analogamente, un Benilexa rimosso e l'inseritore devono essere smaltiti in questo modo. L'imballaggio esterno e il blister interno possono essere smaltiti come i rifiuti domestici.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. (Vedere il paragrafo 5.3). Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői Út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungheria

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

043233030 - "20 Microgrammi/24 H Sistema A Rilascio Intrauterino" 1 Sistema a rilascio Intrauterino con inseritore ad una mano + 1 Dispositivo Di Inserimento In Vaschetta Petg

043233042 - "20 Microgrammi/24 H Sistema A Rilascio Intrauterino" 1x5 Sistemi a rilascio Intrauterino con inseritore ad una mano + 5 Dispositivi Di Inserimento In Vaschetta Petg

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco