

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyleena 19,5 mg sistema de liberación intrauterino.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El sistema de liberación intrauterino contiene 19,5 mg de levonorgestrel.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Para más información sobre las tasas de liberación, ver sección 5.2.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación intrauterino (SLI).

El producto consiste en un núcleo medicinal blanquecino o amarillo claro cubierto por una membrana semiopaca, que está situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. Además, el eje vertical tiene un anillo de plata situado cerca de los brazos horizontales. El cuerpo blanco en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de color azul se encuentran unidos al asa. El eje vertical del SLI está introducido en el tubo de inserción, en el extremo del insertor. El insertor consiste en un mango y una corredera integrados con una pestaña, un seguro, un tubo de inserción pre-curvado y un émbolo. Los hilos de extracción se encuentran dentro del tubo de inserción y del mango.

Dimensiones de Kyleena: 28 x 30 x 1,55 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción con duración de hasta 5 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Kyleena se inserta en la cavidad uterina y es eficaz hasta 5 años.

Inserción y extracción/sustitución

Se recomienda que Kyleena sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de SLI y/o hayan recibido formación para insertar Kyleena.

Kyleena tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. Kyleena puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo. Kyleena también puede insertarse inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas después del parto. Si la involución se retrasase considerablemente habría que valorar esperar hasta las 12 semanas posparto.

En caso de una inserción complicada y/o dolor o hemorragia excepcionales durante o después de la inserción, se deberá considerar la posibilidad de perforación y se deberán tomar medidas adecuadas como

una exploración física y una ecografía. La exploración física puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial.

Kyleena se diferencia de otros SLI por la combinación de la visibilidad del anillo de plata en la ecografía y los hilos de extracción de color azul. La estructura en forma de T de Kyleena contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X.

Kyleena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y se halla por ecografía que el sistema está en la cavidad uterina, podría extraerse mediante unas pinzas estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse antes del final del quinto año. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del sistema original.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la usuaria esté experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se extrae en otro momento durante el ciclo o la usuaria no experimenta ciclos menstruales regulares y la usuaria ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, corre riesgo de embarazo. Para asegurar una anticoncepción continuada, se debe insertar inmediatamente un nuevo sistema o se debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Comprobar que el sistema está intacto tras la extracción de Kyleena.

Pacientes de edad avanzada

Kyleena no está indicado para su uso en mujeres posmenopáusicas.

Insuficiencia hepática

Kyleena no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Kyleena está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o tumor hepático (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Kyleena no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

Población pediátrica

El uso de este medicamento antes de la menarquia no está indicado. Para datos sobre la seguridad y eficacia en adolescentes, ver sección 5.1.

Forma de administración

Para inserción por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica.

Kyleena se suministra en un envase estéril con un insertor integrado que permite la manipulación con una sola mano. El envase no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. No reesterilizar. En esta presentación, Kyleena es para un solo uso. No utilizar si el blíster está dañado o abierto. No insertar después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blíster después de “CAD”.

La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Kyleena incluye dentro del envase una tarjeta recordatorio para el paciente. Completar la tarjeta recordatorio para el paciente y entregarla a la usuaria después de la inserción.

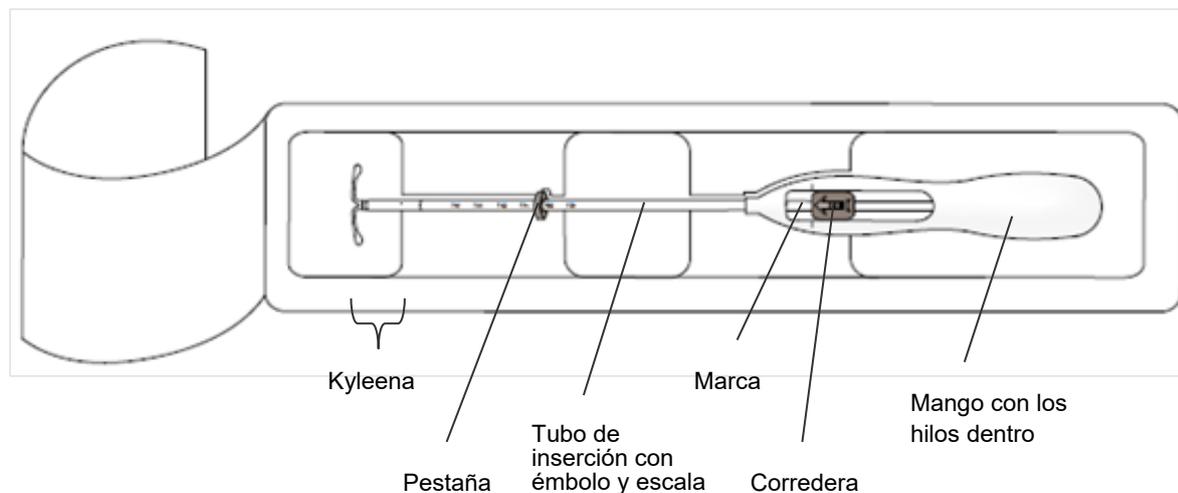
Preparación para la inserción

- Examinar a la paciente para determinar el tamaño y posición del útero, con el fin de detectar cualquier signo de infección genital aguda u otra contraindicación para la inserción de Kyleena. Si existe alguna duda acerca de un embarazo, hay que realizar una prueba de embarazo.
- Insertar un espéculo, visualizar el cuello uterino y después limpiar meticulosamente el cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Asistirse por un ayudante si es necesario.
- Sujetar el labio anterior del cuello uterino con un tenáculo u otras pinzas para estabilizar el útero. Si existe retroversión uterina, puede resultar más apropiado sujetar el labio posterior del cuello uterino. Se puede aplicar una tracción suave con las pinzas para enderezar el canal cervical. Las pinzas deben permanecer en su sitio y hay que aplicar una tracción contraria suave sobre el cuello uterino durante toda la intervención de inserción.
- Introducir una sonda uterina por el canal cervical hasta el fondo uterino para medir la profundidad y confirmar la dirección de la cavidad uterina y para descartar cualquier posibilidad de anomalía intrauterina (p. ej., tabique, fibromas submucosos) o de presencia de un anticonceptivo intrauterino insertado anteriormente que no haya sido extraído. Si se encuentran dificultades, considerar la dilatación del canal. Si es necesaria una dilatación cervical, valorar la utilización de analgésicos y/o de un bloqueo paracervical.

Inserción

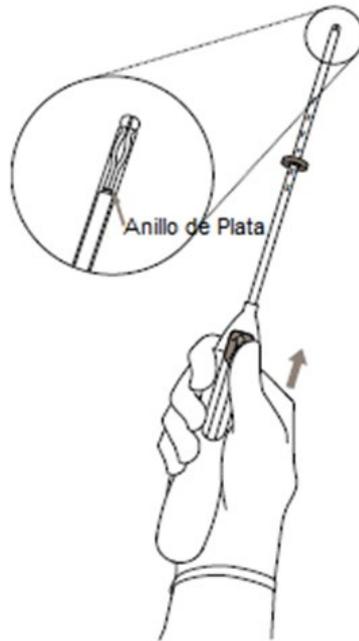
1. Primero, abrir el envase estéril por completo (Figura 1). Después emplear una técnica aséptica y guantes estériles.

Figura 1



2. Empujar la corredera **hacia delante** en la dirección de la flecha hasta el final para cargar Kyleena dentro del tubo de inserción (Figura 2).

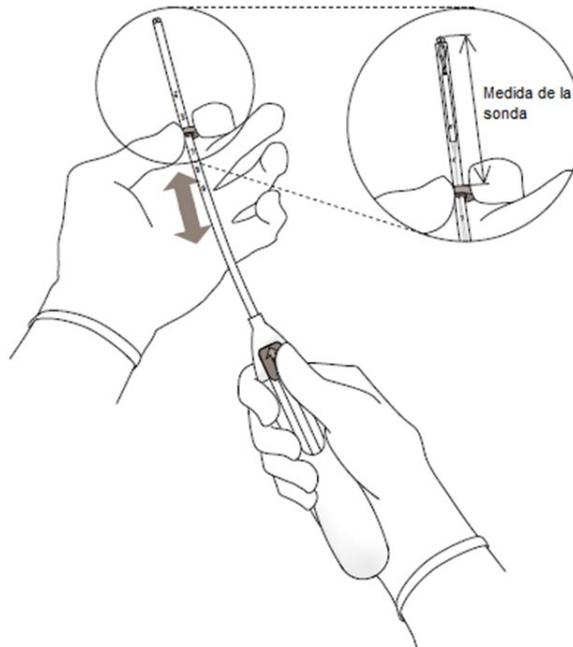
Figura 2



¡IMPORTANTE! No tirar de la corredera hacia abajo porque esto puede liberar Kyleena prematuramente. Una vez liberado, Kyleena no se puede volver a cargar.

3. Sujutando la corredera en el final de su recorrido, colocar el borde **superior** de la pestaña a la longitud de la cavidad uterina medida con la sonda (Figura 3).

Figura 3



4. Sosteniendo la corredera en el **final** de su recorrido, introducir el insertor por el cuello uterino hasta que la pestaña esté a unos 1,5-2,0 cm del cuello uterino (Figura 4).

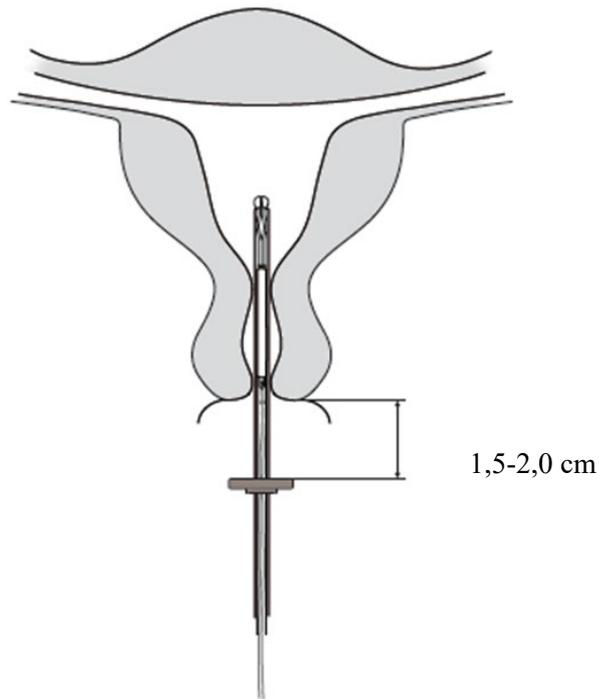


Figura 4

¡IMPORTANTE! No forzar el insertor. Dilatar el canal cervical si es necesario.

5. Sosteniendo firmemente el insertor, **tirar de la corredera hasta la marca** para abrir los brazos horizontales de Kyleena (Figura 5). Esperar 5-10 segundos para que los brazos horizontales se abran por completo.

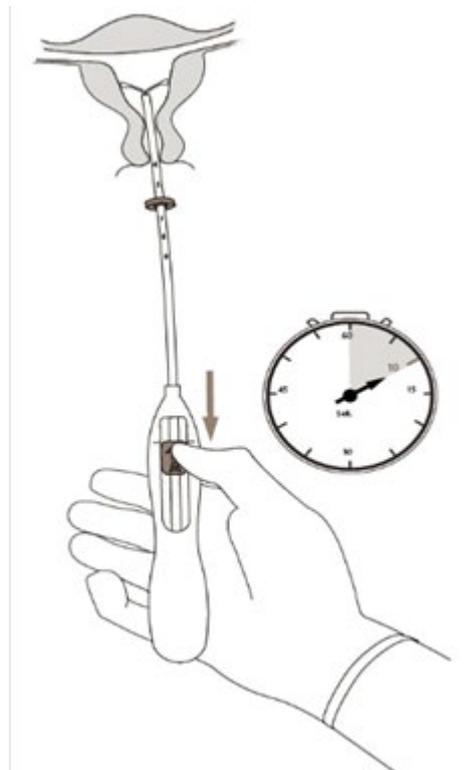


Figura 5

6. Desplazar el insertor suavemente hacia adelante, en dirección al fondo uterino, **hasta que la pestaña toque el cuello uterino**. Kyleena está ahora colocado en el fondo uterino (Figura 6).



Figura 6

7. Manteniendo el insertor en su sitio, liberar Kyleena tirando **de la corredera hasta abajo** (Figura 7). Manteniendo la corredera abajo del todo, retirar con cuidado el insertor tirando de él. **Cortar los hilos** para dejar unos 2-3 cm visibles fuera del cuello uterino.

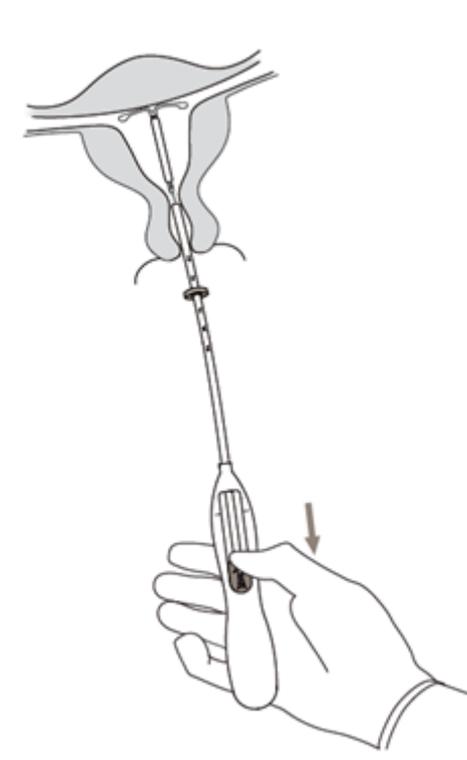


Figura 7

¡IMPORTANTE! Si se sospecha que el sistema no está en la posición correcta, comprobar su ubicación (p. ej. mediante ecografía). Extraer el sistema si no está bien colocado dentro de la cavidad uterina. No debe reinsertarse un sistema extraído.

Extracción/sustitución

Para la extracción/sustitución, ver sección 4.2 *Inserción y extracción/sustitución*.

Kyleena se extrae tirando de los hilos con unas pinzas (Figura 8).

Se puede insertar un nuevo Kyleena inmediatamente después de la extracción.

Después de la extracción de Kyleena, debe examinarse el sistema para asegurar que está intacto.

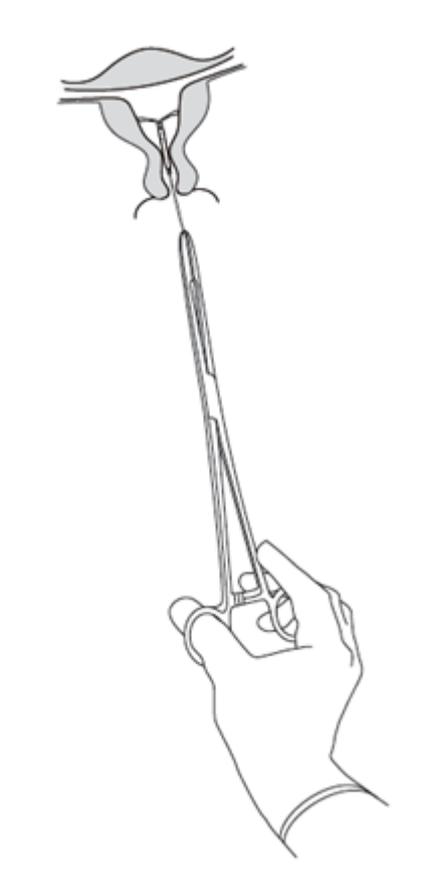


Figura 8

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6)
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente o afecciones asociadas a un aumento del riesgo de infecciones pélvicas
- Cervicitis o vaginitis aguda
- Endometritis posparto o aborto infectado durante los últimos tres meses
- Neoplasia intraepitelial cervical hasta que se resuelva
- Tumor maligno uterino o cervical
- Tumores sensibles a los progestágenos, p. ej. cáncer de mama
- Hemorragia uterina anormal de etiología desconocida
- Anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo fibromas que pudieran interferir con la inserción y/o mantenimiento *in situ* del sistema intrauterino (es decir, si distorsionan la cavidad uterina)
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Kyleena debe emplearse con precaución tras consultar al especialista, o se debe considerar la extracción del sistema en caso de existencia o aparición por primera vez de alguno de los siguientes trastornos:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otros síntomas indicativos de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea de intensidad excepcionalmente grave
- Ictericia
- Marcado incremento de la tensión arterial
- Enfermedad arterial grave tal como ictus o infarto de miocardio.

El levonorgestrel a dosis bajas puede afectar a la tolerancia a la glucosa, por lo cual se debe controlar la glucemia en usuarias diabéticas de Kyleena. No obstante, por lo general no es necesario alterar el régimen terapéutico en usuarias diabéticas que utilizan SLI con levonorgestrel.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la usuaria de los beneficios y riesgos de Kyleena, incluyendo los signos y síntomas de perforación y el riesgo de embarazo ectópico, ver más adelante. Se debe realizar una exploración física, incluyendo examen pélvico y exploración de las mamas. Se debe realizar una citología del cuello uterino si es necesario, según la evaluación del médico. Debe descartarse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Antes de la inserción se deben tratar eficazmente las infecciones genitales. Hay que determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante situar Kyleena en el fondo uterino para obtener la máxima eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Hay que seguir atentamente las instrucciones de inserción.

Se debe prestar especial atención al aprendizaje de la técnica de inserción correcta.

La inserción y la extracción pueden asociarse a cierto dolor y hemorragia. La intervención puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej. un síncope o una crisis en una paciente epiléptica).

Se debe efectuar una revisión a la usuaria entre 4 y 6 semanas después de la inserción para comprobar los hilos y asegurar que el sistema esté en la posición correcta. Se recomienda realizar posteriormente consultas de seguimiento una vez al año, o con mayor frecuencia si estuviera clínicamente indicado.

Kyleena no está indicado para su empleo como anticonceptivo poscoital.

No se ha establecido el uso de Kyleena en el tratamiento del sangrado menstrual abundante o en la protección frente a la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución con estrógenos. Por tanto, no se recomienda su uso en estos trastornos.

Embarazo ectópico

En los ensayos clínicos, la incidencia total de embarazo ectópico con Kyleena fue de aproximadamente 0,20 por cada 100 mujeres-año. Aproximadamente la mitad de los embarazos que se producen durante el uso de Kyleena tienen probabilidad de ser ectópicos.

Se debe asesorar a las mujeres que consideran usar Kyleena sobre los signos, síntomas y riesgos de un embarazo ectópico. Debe considerarse y valorarse la posibilidad de un embarazo ectópico en las mujeres que se quedan embarazadas usando Kyleena.

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico. Se debe valorar la posibilidad de embarazo ectópico en caso de dolor en la parte inferior del abdomen, especialmente si se presenta acompañado de ausencia de periodos o si una mujer amenorreica empieza a sangrar.

Dado que un embarazo ectópico puede afectar la fertilidad futura, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de Kyleena en cada mujer.

Efectos sobre el patrón de hemorragia menstrual

Es de esperar que se produzcan efectos sobre el patrón de hemorragia menstrual en la mayoría de las usuarias de Kyleena. Estas alteraciones son consecuencia de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y pueden carecer de correlación con la actividad ovárica.

Las hemorragias y el manchado irregulares son comunes durante los primeros meses de uso. Posteriormente, la potente supresión del endometrio ocasiona una reducción de la duración y volumen de la hemorragia menstrual. Un flujo escaso evoluciona frecuentemente a oligomenorrea o amenorrea.

En los ensayos clínicos apareció hemorragia infrecuente y/o amenorrea de forma gradual. Al final del quinto año, alrededor del 26,4 % y del 22,6 % de las usuarias, desarrollaron hemorragia irregular y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se produce la menstruación en el plazo de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior. No es necesario repetir la prueba de embarazo en usuarias que siguen amenorreicas a menos que esté indicado por otros signos de embarazo.

Si la hemorragia se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar medidas diagnósticas adecuadas, ya que la hemorragia irregular puede ser síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer endometriales y el sangrado abundante puede ser un signo de expulsión inadvertida del SLI.

Infección pélvica

Se han notificado casos de infección pélvica durante el uso de cualquier SLI o Dispositivo Intrauterino (DIU). Aunque Kyleena y el insertor son estériles, pueden convertirse en un vehículo para el transporte microbiano en el tracto genital superior debido a la contaminación bacteriana durante la inserción. En los ensayos clínicos, se ha observado enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) con más frecuencia al principio del uso de Kyleena, lo que concuerda con los datos publicados para DIUs de cobre, donde se produce EIP con más frecuencia durante las primeras 3 semanas después de la inserción y disminuye posteriormente.

Antes de elegir el uso de Kyleena, se debe realizar una evaluación completa de los factores de riesgo de las pacientes asociadas a la infección pélvica (p. ej. la multiplicidad de parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes de EIP). Las infecciones pélvicas como la EIP pueden tener consecuencias graves y pueden alterar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir aunque de forma extremadamente rara una infección grave o septicemia (incluido una septicemia por estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU.

Debe extraerse Kyleena si la usuaria experimenta endometritis o enfermedad inflamatoria pélvica recurrentes, o en caso de que una infección aguda sea grave o no responda al tratamiento.

Se deben realizar exámenes bacteriológicos y se recomienda monitorización, incluso con síntomas discretos indicativos de infección.

Expulsión

En los ensayos clínicos con Kyleena, la incidencia de expulsión fue baja y del mismo orden que la notificada para otros DIUs y SLIs. La hemorragia o el dolor pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa de Kyleena. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo advierta, dando lugar a una reducción o pérdida de la protección anticonceptiva. Como Kyleena suele reducir el flujo menstrual con el tiempo, un incremento del mismo puede ser indicativo de expulsión.

Un sistema de liberación intrauterino parcialmente expulsado debe extraerse. Se puede insertar un sistema nuevo en ese momento, siempre que se haya descartado un embarazo.

Se debe indicar a la usuaria el modo de comprobar los hilos de Kyleena y que se ponga en contacto con su profesional sanitario si no encuentra los hilos.

Perforación

Puede producirse la perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por un anticonceptivo intrauterino y esto puede reducir la efectividad de Kyleena. Ocurre más frecuentemente durante la inserción, aunque puede que se detecte más tarde. En caso de una inserción complicada y/o dolor o hemorragia excepcionales durante o después de la inserción, se deberán tomar medidas adecuadas inmediatamente para excluir la perforación, como una exploración física y una ecografía. En esos casos el sistema debe ser extraído; puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de otros DIUs (N=61.448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1,4 (IC 95%: 1,1 – 1,8) por cada 1.000 inserciones en la cohorte de otro SLI de Levonorgestrel y 1,1 (IC 95%: 0,7 – 1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre.

El estudio mostró que la lactancia en el momento de la inserción así como la inserción hasta 36 semanas después del parto están asociadas a un mayor riesgo de perforación (ver Tabla 1). Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU insertado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio observada a lo largo de 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres que tuvieron hijos).

	Lactancia en el momento de la inserción	Sin lactancia en el momento de la inserción
Inserción ≤ 36 semanas después del parto	5,6 (IC 95% 3,9-7,9, n=6.047 inserciones)	1,7 (IC 95%: 0,8-3,1, n=5.927 inserciones)
Inserción > 36 semanas después del parto	1,6 (IC 95%: 0,0-9,1, n=608 inserciones)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1, n=41.910 inserciones)

Extendiendo el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N=39.009 mujeres a las que se insertó otro SLI de levonorgestrel o DIU de cobre, el 73% de estas mujeres tuvieron información disponible durante los 5 años completos de seguimiento), la incidencia de perforación detectada a lo largo del periodo de 5 años fue 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por cada 1.000 inserciones. La lactancia materna en el

momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años.

El riesgo de perforación puede ser mayor en mujeres con el útero en retroversión y fijo.

Tras la inserción, se debe realizar de nuevo una exploración siguiendo las recomendaciones de “*Exploración/consulta médica*”; éstas pueden ser adaptadas a la situación clínica de las mujeres con factores de riesgo de perforación.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no están visibles en el cuello uterino en los reconocimientos de seguimiento, se deben descartar la expulsión inadvertida y el embarazo. Los hilos podrían haberse introducido en el útero o en el canal cervical y podrían reaparecer en la siguiente menstruación. Si se ha descartado la posibilidad de embarazo, normalmente se pueden localizar los hilos explorando cuidadosamente el canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se localizan, debe considerarse la posibilidad de una expulsión o perforación. Se puede realizar una exploración ecográfica para determinar la posición del sistema. Si no se dispone de ecógrafo o esta exploración no es satisfactoria, se pueden emplear rayos X para localizar Kyleena.

Quistes ováricos/folículos ováricos aumentados

Como el efecto anticonceptivo de Kyleena se debe principalmente a sus efectos locales en el útero, no suele haber cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia folicular se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos aumentados son indistinguibles clínicamente de los quistes ováricos. Se han notificado en ensayos clínicos quistes ováricos (incluyendo quistes ováricos hemorrágicos y rotura de quistes ováricos) como efectos adversos al menos una vez en aproximadamente el 22,2 % de las mujeres que utilizan Kyleena. La mayoría de estos quistes son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos aumentados desaparecen espontáneamente a lo largo de dos a tres meses de observación. Si un folículo aumentado no desaparece espontáneamente, tal vez sea procedente continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. En raras ocasiones, puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

Trastornos psiquiátricos

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Se debe consultar los medicamentos concomitantes prescritos para identificar potenciales interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre Kyleena

Se pueden producir interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales lo que puede ocasionar un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de levonorgestrel

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbacepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y los productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos medicamentos sobre la eficacia anticonceptiva de Kyleena, pero no se cree que revista mayor importancia debido a su mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de levonorgestrel

Cuando se administra con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa HIV/HCV e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestina.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de levonorgestrel (inhibidor enzimático):

Inhibidores CYP3A4 moderados y fuertes como los antifúngicos azoles (p. ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina.

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

Las pruebas no clínicas de otro SLI con levonorgestrel con el mismo anillo de plata y cuerpo en forma de T han demostrado que se puede explorar con seguridad a una paciente tras la colocación de Kyleena (RM condicional) en las siguientes condiciones:

- Campo magnético estático de 3 Teslas o menos;
- Campo magnético con un gradiente espacial de 36000 Gauss/cm (360 T/m) o menos.
- Máxima tasa de absorción específica media de cuerpo entero (SAR) de 4W/kg en el primer nivel del modo controlado para exploraciones continuas de 15 minutos.

En un ensayo no-clínico, el SLI de levonorgestrel mencionado anteriormente, produjo una elevación de la temperatura igual o menor a 1,8°C a una máxima tasa de absorción específica media de cuerpo entero (SAR) de 2,9 W/kg durante 15 minutos de exploración RM a 3 T empleando una bobina de transmisión/recepción.

Se puede producir una pequeña cantidad de artefactos de imagen si el área de interés está en la misma zona o relativamente cerca de la posición de Kyleena.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

El uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad futura. Tras la extracción del sistema intrauterino, las mujeres recuperan su fertilidad normal (ver sección 5.1).

Embarazo

La inserción de Kyleena en mujeres embarazadas está contraindicada (ver sección 4.3).

Si una mujer se queda embarazada mientras utiliza Kyleena, se debe descartar un embarazo ectópico y se recomienda la extracción oportuna del sistema, ya que cualquier anticonceptivo intrauterino que se deje *in situ* puede incrementar el riesgo de aborto y de trabajo de parto pretérmino. La extracción de Kyleena o la exploración del útero también pueden ocasionar un aborto espontáneo. Si la mujer deseara continuar la gestación y el sistema no pudiera ser retirado, se le debe informar sobre los riesgos y las posibles consecuencias de un nacimiento prematuro para el neonato. Se debe vigilar cuidadosamente el desarrollo de dicha gestación. Se debe instruir a la mujer para que informe de cualquier síntoma que indique complicaciones de la gestación, tales como el dolor espástico abdominal con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a levonorgestrel, se tiene que considerar la posible aparición de efectos virilizantes en un feto femenino. La experiencia clínica sobre el resultado de embarazos bajo tratamiento con Kyleena es limitada, debido a su elevada eficacia anticonceptiva. Se debe informar a las usuarias que, hasta la fecha, no hay pruebas de defectos de nacimiento provocados por el uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en los casos en que la gestación se ha llevado a término con el SLI de levonorgestrel *in situ*.

Lactancia

En general, no parecen existir efectos perjudiciales sobre el crecimiento o el desarrollo infantil cuando se emplea cualquier método con gestágeno solo tras 6 semanas posparto. Un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no afecta a la cantidad ni a la calidad de la leche materna. En las madres lactantes, pequeñas dosis de gestágeno (aproximadamente el 0,1 % de la dosis de levonorgestrel) pasan a la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kyleena sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios del patrón de hemorragia menstrual tras la inserción de Kyleena. Con el tiempo, aumenta la frecuencia de amenorrea y hemorragia infrecuente, y disminuye la frecuencia de hemorragia prolongada, irregular y frecuente. En los ensayos clínicos se observaron los siguientes patrones de hemorragia:

Tabla 2: Patrones de hemorragia notificados con Kyleena en los ensayos clínicos

Kyleena	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Final del año 1	Final del año 3	Final del año 5
Amenorrea	<1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Hemorragia infrecuente	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Hemorragia frecuente	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Hemorragia prolongada*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Hemorragia irregular	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Los sujetos con hemorragia prolongada se pueden incluir también en una de las otras categorías (excluyendo la amenorrea).

Resumen tabulado de acontecimientos adversos

La frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) notificadas con Kyleena se resume en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
- muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/ depresión	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/pélvico	Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/seborrea	Alopecia	Hirsutismo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios hemorrágicos, entre ellos aumento y disminución de la hemorragia menstrual, manchado, hemorragia infrecuente y amenorrea. Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ molestias en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital	Perforación uterina**

*En los ensayos clínicos los quistes ováricos se tenían que notificar como acontecimientos adversos si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en la exploración ecográfica.

** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de otros SLI de levonorgestrel y DIUs de cobre que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4, perforación). En los ensayos clínicos con Kyleena, en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia, la frecuencia de perforación fue “rara”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con el uso de SLI de levonorgestrel se han notificado casos de hipersensibilidad, entre ellos erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Si una mujer se queda embarazada mientras utiliza Kyleena, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico (ver sección 4.4 bajo Embarazo ectópico).

La pareja puede notar los hilos de extracción durante las relaciones sexuales.

Se han notificado las siguientes RAMs en relación con la intervención de inserción o extracción de Kyleena:

Dolor durante la intervención, hemorragia durante la intervención, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareo o síncope. La intervención puede precipitar una crisis en una paciente epiléptica.

Se han notificado casos de septicemia (incluido septicemia por estreptococo del grupo A) tras la inserción de DIU (ver sección 4.4, Infección pélvica).

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Kyleena se espera que sea el mismo que el observado tanto en adolescentes menores de 18 años como en usuarias de 18 años o más. Para información sobre seguridad en adolescentes ver sección 5.1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: DIU de plástico con gestágenos, código ATC: G02BA03

Efectos farmacodinámicos

Kyleena presenta principalmente efectos gestagénicos locales en la cavidad uterina.

La elevada concentración de levonorgestrel en el endometrio provoca una inhibición de los receptores endometriales de estrógenos y progesterona. El endometrio se vuelve relativamente insensible al estradiol circulante y se observa un fuerte efecto antiproliferativo. Durante su empleo se observan cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical impide el paso del esperma a través del canal cervical. El ambiente local del útero y de las trompas de Falopio inhibe la movilidad y funcionalidad espermáticas, impidiendo la fertilización. En los ensayos clínicos con Kyleena se observó ovulación en la mayoría de los subconjuntos de las mujeres estudiadas. Se observaron evidencias de ovulación en 23 de 26 mujeres el primer año, en 19 de 20 mujeres el segundo año y en las 16 mujeres el tercer año. En el cuarto año, se observó evidencia de ovulación en una mujer que quedó del subconjunto y en el quinto año, no quedó ninguna mujer en el subconjunto.

Eficacia y seguridad clínica

Se ha evaluado la eficacia anticonceptiva de Kyleena en un estudio clínico con 1.452 mujeres entre 18 y 35 años que utilizaban Kyleena, el 39,5 % (574) de ellas nulíparas, de las cuales el 84,0 % (482) eran nuligrávidas.

El índice de Pearl a 1 año fue de 0,16 (límites de confianza del 95 %, 0,02-0,58) y a 5 años fue de 0,29 (límites de confianza del 95 %, 0,16-0,50). La tasa de fallo fue de aproximadamente 0,2 % a 1 año y la tasa acumulativa de fallo fue de aproximadamente 1,4 % a 5 años. La tasa de fallo también incluye embarazos ocurridos después de expulsiones y perforaciones no detectadas. El uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad futura. En un estudio de 5 años con Kyleena, 116 de 163 (71,2%) de las mujeres que abandonaron el estudio porque querían quedarse embarazadas, se quedaron embarazadas en los 12 meses siguientes.

El perfil de seguridad de otro SLI de levonorgestrel con menor dosis observado en un estudio de 304 adolescentes mostró resultados consistentes con los obtenidos en la población adulta. Se espera que la eficacia sea la misma para adolescentes menores de 18 años que para usuarias de 18 años o más.

Con Kyleena, las alteraciones de los patrones menstruales son consecuencia de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y pueden no reflejar el ciclo ovárico. No hay diferencias claras en cuanto al desarrollo folicular, la ovulación o la producción de progesterona y estradiol entre las usuarias con diferentes patrones de hemorragia. En el proceso de inhibición de la proliferación endometrial, puede haber un incremento inicial del manchado durante los primeros meses de uso. Posteriormente, la potente supresión del endometrio ocasiona una reducción de la duración y volumen de la hemorragia menstrual durante el uso de Kyleena. Un flujo escaso evoluciona frecuentemente a oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica sigue siendo normal y los niveles de estradiol se mantienen, incluso cuando las usuarias de Kyleena están amenorreicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El levonorgestrel se libera localmente en la cavidad uterina. La curva de liberación *in vivo* se caracteriza por una disminución inicial brusca que se ralentiza progresivamente, causando un cambio menor después de 1 año hasta el final del periodo previsto de uso de 5 años. En la tabla 3 se presentan las tasas estimadas de liberación *in vivo* para diferentes momentos.

Tabla 3: Tasas estimadas de liberación *in vivo* basadas en datos observados de contenido residual *ex vivo*.

Tiempo	Tasa estimada de liberación <i>in vivo</i> [microgramos/24 horas]
24 días después de la inserción	17,5
60 días después de la inserción	15,3
1 año después de la inserción	9,8
3 años después de la inserción	7,9
5 años después de la inserción	7,4
Media a lo largo del 1^{er} año	12,6
Media a lo largo de 5 años	9,0

Absorción

Tras la inserción, el SLI libera levonorgestrel en la cavidad uterina de inmediato. Más del 90% del levonorgestrel liberado se encuentra disponible sistémicamente. Las concentraciones séricas máximas de levonorgestrel se alcanzan en el plazo de las dos semanas posteriores a la inserción de Kyleena. Siete días después de la inserción, se determinó una concentración media de levonorgestrel de 162 picogramos/ml (5^o percentil: 81 pg/ml - 95^o percentil: 308 pg/ml). Posteriormente, las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen con el tiempo para alcanzar concentraciones medias de 91 picogramos/ml (5^o percentil: 47 pg/ml - 95^o percentil: 170 pg/ml) al cabo de 3 años y 83 pg/ml (5^o percentil: 45 pg/ml - 95^o percentil: 153 pg/ml) después de 5 años. Con el uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, la alta exposición local al medicamento en la cavidad uterina ocasiona un elevado gradiente de concentración desde el endometrio hasta el miometrio (gradiente del endometrio al miometrio >100 veces superior) y a bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (gradiente del endometrio al suero >1.000 veces superior).

Distribución

El levonorgestrel se fija de forma no específica a la albúmina sérica y de forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Menos del 2 % del levonorgestrel circulante está presente en forma de esteroide libre. El levonorgestrel se fija con elevada afinidad a la SHBG. Por consiguiente, los cambios de la concentración sérica de SHBG ocasionan un aumento (a mayores concentraciones de SHBG) o una disminución (a menores concentraciones de SHBG) de la concentración sérica total de levonorgestrel. La

concentración de SHBG disminuyó de media un 30 % aproximadamente durante los 3 primeros meses después de la inserción de Kyleena y permaneció relativamente estable durante el periodo de uso, 5 años. El volumen aparente de distribución medio del levonorgestrel es de unos 106 l.

Metabolismo o Biotransformación

El levonorgestrel se metaboliza de forma extensa. Las vías de metabolización más importantes son reducción del grupo $\Delta 4$ -3-oxo y las posiciones de hidroxilación 2α , 1β , 16β , seguido de la conjugación. La principal enzima implicada en el metabolismo oxidativo del levonorgestrel es el CYP3A4. Los datos in vitro disponibles sugieren que las reacciones de biotransformación mediados por CYP podrían ser de poca relevancia para levonorgestrel comparado con la reducción o conjugación.

Eliminación

El aclaramiento total de levonorgestrel del plasma es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Solo se excretan trazas de levonorgestrel sin modificar. Los metabolitos se excretan por heces y orina, con un ratio de excreción de aproximadamente 1. La semivida de excreción es de 1 día aproximadamente.

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética del levonorgestrel depende de la concentración de SHBG, que a su vez se ve influenciada por los estrógenos y los andrógenos. Se observa una reducción de la concentración de SHBG, lo que ocasiona una reducción de la concentración total de levonorgestrel sérico, indicadora de la farmacocinética no lineal del levonorgestrel en cuanto al tiempo. Basándose en la acción principalmente local de Kyleena, no se espera impacto alguno sobre su eficacia.

Población pediátrica

En un estudio de fase III de un año de duración en adolescentes postmenárquicas (edad media de 16,2 años, intervalo de 12 a 18 años) que utilizaron otro SLI de levonorgestrel con una dosis menor, el análisis farmacocinético en 283 adolescentes mostró concentraciones estimadas de levonorgestrel en suero ligeramente superiores (aproximadamente 10%) en adolescentes en comparación con adultos. Esto está relacionado con el peso generalmente inferior en adolescentes. Sin embargo, los intervalos estimados para adolescentes se encuentran dentro de los intervalos estimados para adultos, mostrando una gran similitud. No se esperan diferencias en la farmacocinética entre adolescentes y adultos con Kyleena.

Diferencias Étnicas

Se ha realizado un estudio de fase III de 3 años en la región de Asia Pacífico (93% mujeres asiáticas, 7% de otras razas étnicas) utilizando otro SLI de levonorgestrel con una dosis menor. Una comparación de las características farmacocinéticas de levonorgestrel de la población asiática con población caucásica de otro estudio de fase III no mostró diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica ni en otros parámetros farmacocinéticos. Además, la tasa de liberación diaria de levonorgestrel en SLI fue la misma en las dos poblaciones.

No se esperan diferencias farmacocinéticas entre las mujeres de diferentes etnias con Kyleena.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de seguridad de farmacología, farmacocinética y toxicidad, incluyendo genotoxicidad y potencial carcinogénico del levonorgestrel. Los estudios en monos con administración intrauterina de levonorgestrel durante 9 a 12 meses confirmaron la actividad farmacológica local con buena tolerancia local y sin signos de toxicidad sistémica. No se observó embriotoxicidad en conejos tras la administración intrauterina de levonorgestrel.

Basada tanto en la valoración de la toxicología genética con sistemas de ensayo convencionales *in vitro* e *in vivo* como en ensayos de biocompatibilidad en ratones, ratas, cobayas, conejos y sistemas de ensayo *in vitro*, la evaluación de seguridad de los componentes del elastómero del reservorio hormonal, de los materiales de polietileno y polipropileno así como el anillo de plata del producto, y de la combinación de elastómero y levonorgestrel no reveló incompatibilidad biológica.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que levonorgestrel puede suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Elastómero de polidimetilsiloxano
Sílice coloidal anhidra
Polietileno
Sulfato de bario
Polipropileno
Ftalocianina de cobre
Plata

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El producto se presenta envasado de forma individual en un envase blíster termoformado (PETG) con cubierta despegable (PE).

Tamaños del envase: 1 x 1 y 5 x 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. Cada sistema debe manejarse con precauciones asépticas. Si se rompe el cierre hermético del envase estéril, el sistema que está dentro deberá desecharse de conformidad con las directrices locales para la manipulación de desechos con riesgo biológico. Igualmente, un Kyleena extraído y su insertor se deben desechar de este modo.

Para inserción por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica (ver sección 4.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento posee un un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.418

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

03-02-2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>