



Kyleena[®]

Bayer S.A.

DIU – Dispositivo Intrauterino – 19,5 mg



Kyleena[®]
levonorgestrel

APRESENTAÇÕES

Kyleena[®] (levonorgestrel) 19,5 mg é um dispositivo intrauterino (DIU) com liberação de levonorgestrel.

Apresenta-se em:

Embalagem com 1 cartucho contendo 1 blíster estéril com 1 dispositivo intrauterino (DIU) e 1 aplicador.

USO INTRAUTERINO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada DIU contém 19,5 mg de levonorgestrel.

Excipientes: núcleo de elastômero de polidimetilsiloxano, sílica de enchimento de elastômero de polidimetilsiloxano, estrutura em T, fios de remoção e anel de prata.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kyleena[®] (levonorgestrel) é indicado para contracepção por até 5 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia contraceptiva de Kyleena[®] (levonorgestrel) foi avaliada em um estudo clínico de fase III multicêntrico, aberto e randomizado; das 1.452 mulheres tratadas com Kyleena[®] (levonorgestrel), 870 (60%) completaram o tratamento de 3 anos, 707 continuaram na fase de extensão e 550 mulheres (38%) completaram o estudo no ano 5; foram excluídas do estudo mulheres com gravidez ou lactação conhecida ou suspeita, parto normal, parto cesárea ou abortamento nas últimas 6 semanas antes da visita 1 do estudo, histórico de gestações ectópicas, cistos ovarianos clinicamente significativos, aborto infectado ou endometrite pós-parto a menos de 3 meses da visita 1, sangramento uterino anormal de origem desconhecida, qualquer infecção genital (a menos que tratada com sucesso), diagnóstico de atipias das células cervicais ou do esfregaço cervical, histórico de doença inflamatória pélvica, anormalidade uterina (congenita ou adquirida), malignidade genital ou displasia cervical, sintomas do climatério, uso concomitante de qualquer dispositivo intrauterino, uso de hormônios sexuais de longa ação injetáveis nos últimos doze meses, imunodeficiência estabelecida, hipertensão arterial, doenças hepáticas graves, histórico de alcoolismo



crônico, dependência ou abuso de drogas, infecção por HIV conhecida ou suspeita ou alto risco de transmissão de doenças sexualmente transmissíveis.

Neste estudo citado com 1.452 mulheres com idade entre 18 – 35 anos, incluindo 39,5% (574) mulheres nulíparas das quais 84,0% (482) eram nuligestas. O índice de Pearl durante o primeiro ano foi 0,16, durante o segundo ano foi 0,37, durante o terceiro ano foi 0,45, durante o quarto ano foi 0,15, durante o quinto ano foi 0,36 e após 5 anos foi 0,29. A taxa de falha no primeiro ano foi aproximadamente 0,2% e a taxa de falha cumulativa nos 5 anos foi aproximadamente 1,4%. A taxa de falha também inclui gestações devido a expulsões e perfurações não detectadas. Como o uso de Kyleena[®] (levonorgestrel) não requer a adesão da ingestão diária pelas usuárias, as taxas de gestação em “uso típico” são semelhantes às aquelas observadas em estudos clínicos controlados (“uso perfeito”). O uso de Kyleena[®] (levonorgestrel) não interfere na fertilidade futura.

Em 5 anos de estudo com Kyleena[®] (levonorgestrel), 116 das 163 mulheres (71,2%) interromperam o uso porque desejaram engravidar e com acompanhamento das informações disponíveis, ficaram grávidas durante os 12 meses de acompanhamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

Kyleena[®] (levonorgestrel) apresenta efeitos progestogênicos, principalmente locais, na cavidade uterina. A elevada concentração de levonorgestrel no endométrio inibe os receptores endometriais de progesterona e estrogênio tornando o endométrio relativamente insensível ao estradiol circulante e promovendo, assim, um intenso efeito antiproliferativo. Durante o uso de Kyleena[®] (levonorgestrel), foram observadas alterações morfológicas do endométrio e uma fraca reação local do tipo corpo estranho. O espessamento do muco cervical previne a passagem dos espermatozoides através do canal cervical. As condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, evitando a fertilização. Em estudos clínicos com Kyleena[®] (levonorgestrel) foi observada ovulação na maioria dos subgrupos de mulheres estudadas. Evidência de ovulação (avaliada pela ocorrência de concentrações séricas de PG \geq 2,5 ng/mL) foi verificada em 23 das 26 mulheres no primeiro ano, em 19 das 20 mulheres no segundo ano e em todas as 16 mulheres no terceiro ano. No quarto ano, evidência de ovulação foi observada em uma mulher que permanece no subgrupo e no quinto ano, nenhuma mulher permaneceu neste subgrupo. Com Kyleena[®] (levonorgestrel), as alterações no padrão menstrual são um resultado da ação direta de levonorgestrel no endométrio e não reflete o ciclo ovariano. Não se observou diferença nítida no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões de sangramento. Durante o processo de inibição da proliferação endometrial, pode ocorrer um aumento inicial de gotejamento durante os primeiros meses de uso.



Após este período, a intensa supressão do endométrio ocasiona redução da duração e do volume de sangramento menstrual durante o uso de Kyleena® (levonorgestrel). Um fluxo escasso frequentemente evolui para oligomenorreia ou amenorreia. A função ovariana permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as mulheres são amenorreicas.

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

O princípio ativo de Kyleena® é o levonorgestrel. O levonorgestrel é liberado localmente na cavidade uterina. Taxas estimadas de liberação *in vivo* para diferentes tempos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Taxas estimadas de liberação *in vivo*

Tempo	Taxa estimada de liberação <i>in vivo</i> [µg/24 horas]
24 dias após inserção	17,5
60 dias após inserção	15,3
1 ano após inserção	9,8
3 anos após inserção	7,9
5 anos após inserção	7,4
Média em 1 ano	12,6
Média em 5 anos	9,0

- **Absorção**

Após a inserção, o levonorgestrel é liberado do DIU na cavidade uterina imediatamente. Mais de 90% do levonorgestrel liberado está sistemicamente disponível. Concentrações séricas máximas de levonorgestrel são alcançadas dentro das primeiras duas semanas após a inserção de Kyleena® (levonorgestrel). Sete dias após a inserção, foi determinada a concentração média de levonorgestrel de 162 pg/mL. Após esse período, as concentrações séricas do levonorgestrel diminuem com o tempo até alcançar a concentração média de 91,3 pg/mL após 3 anos e 83,1 pg/mL após 5 anos. Com o uso de um DIU de levonorgestrel, a elevada exposição local ao medicamento na cavidade uterina leva ao elevado gradiente de concentração a partir do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio/miométrio > 100 vezes) e a baixas concentrações séricas de levonorgestrel (gradiente endométrio/soro > 1.000 vezes).

- **Distribuição**

O levonorgestrel liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e especificamente à



SHBG (globulina de ligação a hormônios sexuais). Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente na forma de esteroide livre. O levonorgestrel se liga com alta afinidade à SHBG. Desta forma, alterações na concentração sérica da SHBG resultam em aumento (em altas concentrações de SHBG) ou diminuição (em baixas concentrações de SHBG) da concentração sérica total de levonorgestrel. A concentração de SHBG diminuiu aproximadamente 30% durante os primeiros 3 meses após a inserção de Kyleena® (levonorgestrel) e permaneceu relativamente estável até o período de 5 anos de uso. O volume de distribuição médio aparente do levonorgestrel é aproximadamente 106 L.

- **Metabolismo / Biotransformação**

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. As vias metabólicas mais importantes são a redução do grupo Δ^4 -3-oxo e hidroxilação nas posições 2α , 1β e 16β , acompanhadas de conjugação. A principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo do levonorgestrel é a CYP3A4. Dados *in vitro* disponíveis sugerem que as reações de biotransformação mediadas pelo CYP podem ser menos relevantes para levonorgestrel comparado com a redução e a conjugação.

- **Eliminação / Excreção**

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 mL/min/Kg. Apenas quantidades residuais de levonorgestrel são excretadas na forma inalterada. Os metabólitos são excretados junto com as fezes e a urina na proporção de aproximadamente 1. A meia-vida de excreção é aproximadamente um dia.

- **Linearidade / Não-linearidade**

A farmacocinética do levonorgestrel é dependente da concentração de SHBG que é influenciada por estrogênios e androgênios. Uma diminuição da concentração de SHBG leva a uma diminuição da concentração total de levonorgestrel no soro, indicando uma farmacocinética não-linear de levonorgestrel em relação ao tempo. Baseado na predominante ação local de Kyleena® (levonorgestrel), nenhum impacto na eficácia deste produto é esperado.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

A avaliação de segurança pré-clínica não revelou risco especial para humanos com base em estudos de segurança farmacológica, farmacocinética e toxicidade, incluindo genotoxicidade e potencial carcinogênico de levonorgestrel. O levonorgestrel é um progestogênio bem estabelecido.

O perfil de segurança após administração sistêmica é bem documentado. Estudos em macacos, com liberação intrauterina de levonorgestrel por 9 a 12 meses, confirmaram a atividade farmacológica local com boa tolerância local e ausência de sinais de



toxicidade sistêmica.

Não foi observada embriotoxicidade em coelhas após administração intrauterina de levonorgestrel.

A avaliação de segurança dos componentes do elastômero do reservatório hormonal, materiais de polietileno e polipropileno bem como o anel de prata do produto e a combinação do elastômero e levonorgestrel, baseada tanto na avaliação de toxicologia genética em sistemas de teste padrão *in vitro* e *in vivo* quanto em testes de biocompatibilidade em camundongos, ratos, cobaias, coelhos e sistemas de teste *in vitro* não revelou bio-incompatibilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- **Gravidez ou suspeita de gravidez;**
- **Doença inflamatória pélvica aguda ou recorrente ou condições associadas com risco aumentado para infecções pélvicas;**
- **Vaginite ou cervicite agudas;**
- **Endometrite pós-parto ou aborto infectado durante os últimos três meses;**
- **Neoplasia cervical;**
- **Tumor maligno uterino ou cervical;**
- **Tumores progestógeno-dependentes;**
- **Sangramento uterino anormal de etiologia desconhecida;**
- **Anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas que podem interferir com a inserção e/ou retenção do DIU (isto é, se estes causarem deformação da cavidade uterina);**
- **Doença hepática aguda ou tumor hepático;**
- **Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Kyleena® (levonorgestrel) pode ser usado com precaução, após avaliação médica, ou deve-se considerar a remoção do DIU, se existirem quaisquer das seguintes condições ou se estas aparecerem pela primeira vez:

- **enxaqueca, enxaqueca focal com perda visual assimétrica ou outros sintomas indicativos de isquemia cerebral transitória;**
- **cefaleia excepcionalmente intensa;**
- **icterícia;**
- **aumento acentuado da pressão arterial;**
- **doença arterial grave, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio.**

Kyleena® (levonorgestrel) pode ser usado, com precaução, em mulheres que apresentam cardiopatia congênita ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa.



A administração de levonorgestrel em baixas doses pode afetar a tolerância à glicose, e a glicemia deve ser monitorada em usuárias de Kyleena® (levonorgestrel) que sejam diabéticas. No entanto, de modo geral, não há necessidade de alterar o regime terapêutico em usuárias diabéticas de Kyleena® (levonorgestrel).

➤ **Consulta / Exame médico**

Antes da inserção, a usuária deve ser informada sobre os riscos e benefícios de Kyleena® (levonorgestrel). Deve-se realizar exame médico, incluindo exame pélvico e das mamas. Caso necessário, citologia cervical deve ser realizada de acordo com a avaliação do médico. Deve-se excluir a existência de gravidez e de doenças sexualmente transmissíveis. As infecções genitais devem ser adequadamente tratadas antes da inserção. Para período de inserção ver seção “Posologia e Modo de usar”, para excluir possibilidade de gravidez. A posição do útero e o tamanho da cavidade uterina devem ser determinados. O posicionamento de Kyleena® (levonorgestrel) no fundo do útero é importante para maximizar a eficácia e reduzir o risco de expulsão. As instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

Deve-se dar ênfase ao treinamento da técnica correta de inserção.

A inserção e remoção de Kyleena® (levonorgestrel) podem estar associadas com alguma dor e sangramento. O procedimento pode desencadear uma reação vasovagal (por exemplo, síncope ou uma convulsão em paciente epilética).

A paciente deve ser reexaminada 4 a 12 semanas após a inserção e, posteriormente, uma vez por ano ou mais frequentemente, se for clinicamente indicado.

Kyleena® (levonorgestrel) não é adequado para uso na contracepção de emergência (pós-coital).

Sangramento irregular e gotejamento são comuns durante os primeiros meses de terapia com todos DIUs de levonorgestrel, incluindo Kyleena® (levonorgestrel).

Caso o sangramento seja mais intenso e/ou irregular com o passar do tempo, medidas diagnósticas apropriadas devem ser utilizadas, uma vez que sangramento irregular pode ser sintoma de pólipos endometriais, hiperplasia ou câncer.

➤ **Sangramento pouco frequente / Amenorreia**

Sangramento pouco frequente e/ou amenorreia se desenvolvem gradualmente.

Nos estudos clínicos ao final do quinto ano aproximadamente 26,4% e 22,6% das usuárias desenvolveram sangramento pouco frequente e/ou amenorreia, respectivamente.

Se não ocorrer sangramento no período de 6 semanas desde o início da menstruação anterior, a possibilidade de gestação deve ser considerada.

Em pacientes amenorreicas não é necessário repetir o teste de gravidez, a menos que indicado por outros sinais de gravidez.



➤ Infecção pélvica

Infecção pélvica foi relatada durante o uso de qualquer sistema ou dispositivo intrauterino (SIU ou DIU). Embora o DIU e o aplicador de Kyleena® (levonorgestrel) sejam estéreis, eles podem, devido a contaminação microbiana durante o processo de inserção, se tornar um veículo de transporte microbiano para o trato genital superior. Nos estudos clínicos, doença inflamatória pélvica foi observada mais frequentemente no início do uso de Kyleena® (levonorgestrel), que é consistente com os dados publicados para DIUs de cobre, onde a taxa mais elevada de doença inflamatória pélvica ocorre durante as primeiras 3 semanas após a inserção e diminuem após esse período.

As pacientes devem ser amplamente avaliadas para fatores de risco associados à infecção pélvica (por exemplo, múltiplos parceiros sexuais, infecções sexualmente transmissíveis, história anterior de doença inflamatória pélvica). Infecções pélvicas como doença inflamatória pélvica podem ter consequências graves e podem comprometer a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Assim como ocorre com outros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, podem ocorrer infecções graves ou sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após inserção de DIU, apesar de ser extremamente raro.

Se ocorrer endometrite ou doença inflamatória pélvica recorrente, ou se uma infecção aguda for grave ou não responder ao tratamento, Kyleena® (levonorgestrel) deve ser removido.

Mesmo com sintomas discretos indicativos de infecções, são indicados exames bacteriológicos e recomenda-se monitoramento.

➤ Expulsão

Nos estudos clínicos com Kyleena® (levonorgestrel), a incidência de expulsão foi baixa (3,7% em cinco anos) e no mesmo intervalo que a relatada para outros DIUs e SIUs. Sintomas de expulsão parcial ou completa de Kyleena® (levonorgestrel) podem incluir sangramento ou dor. No entanto, a expulsão parcial ou completa pode ocorrer sem que a usuária o perceba, levando à diminuição ou perda da proteção contraceptiva. Como Kyleena® (levonorgestrel) tipicamente diminui o sangramento menstrual com o tempo, um aumento de sangramento menstrual pode ser indicativo de uma expulsão.

O risco de expulsão é aumentado em:

- mulheres com história de sangramento menstrual intenso;
 - mulheres com IMC (Índice de Massa Corporal) maior que o normal no momento da inserção; esse risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.
- Informe a paciente sobre possíveis sinais da expulsão e instrua-a como proceder para checagem dos fios de Kyleena® (levonorgestrel). Solicite que ela procure seu médico se os fios não puderem ser sentidos e que evite relações sexuais ou use método contraceptivo de barreira (como preservativo) até que a posição de Kyleena® (levonorgestrel) seja confirmada.



Se Kyleena® (levonorgestrel) for expulso parcialmente, deve-se removê-lo. Um novo DIU pode ser inserido no mesmo procedimento, contanto que a possibilidade de gravidez seja excluída.

➤ **Perfuração**

Pode ocorrer perfuração ou penetração no corpo uterino ou na cérvix pelo contraceptivo intrauterino, mais frequentemente durante a inserção, embora exista a possibilidade de não ser detectado até um período após inserção, podendo ocorrer diminuição da eficácia de Kyleena® (levonorgestrel). Caso isto ocorra, o DIU deve ser removido. Em um grande estudo coorte, prospectivo, comparativo, não-intervencional com usuárias de outros DIUs (n = 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência de perfuração foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por 1.000 inserções no estudo coorte inteiro; de 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8) por 1.000 inserções no coorte de outro DIU de levonorgestrel, e de 1,1 (IC 95%: 0,7-1,6) por 1.000 inserções no coorte do DIU de cobre. Estendendo o período observacional para 5 anos em um subgrupo deste estudo (n = 39.009 mulheres utilizando outros DIUs de levonorgestrel ou DIU de cobre), a incidência de perfuração detectada em qualquer momento durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por 1.000 inserções.

O estudo mostrou que lactação no momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram ambas associadas com um risco aumentado de perfuração (ver Tabela 2). Estes fatores de risco foram confirmados no subgrupo acompanhado por 5 anos. Ambos os fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 2: Incidência de perfuração por 1.000 inserções para o estudo coorte inteiro, observado durante 1 ano, estratificado por lactação e tempo desde o parto no momento da inserção (mulheres não nulíparas)

	Lactante no momento da inserção	Não lactante no momento da inserção
Inserção ≤ 36 semanas após o parto	5,6 (IC 95% 3,9-7,9; n = 6.047 inserções)	1,7 (IC 95% 0,8-3,1; n = 5.927 inserções)
Inserção > 36 semanas após o parto	1,6 (IC 95% 0,0-9,1; n = 608 inserções)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1; n = 41.910 inserções)

O risco de perfurações pode ser aumentado em mulheres com útero retrovertido



fixo.

➤ **Gravidez ectópica**

Mulheres com história prévia de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infecção pélvica apresentam risco aumentado de ocorrência de gravidez ectópica. A possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada em caso de dores no abdome inferior, em especial quando ocorre simultaneamente ausência de sangramento ou quando mulheres amenorreicas apresentarem sangramento. As mulheres que engravidarem durante o uso de Kyleena® (levonorgestrel) devem ser avaliadas para gravidez ectópica. O risco absoluto de gravidez ectópica em usuárias de Kyleena® (levonorgestrel) é baixo. Entretanto, quando a mulher engravida durante a utilização de Kyleena® (levonorgestrel), a probabilidade relativa de ocorrer uma gravidez ectópica aumenta.

A incidência geral de gravidez ectópica com Kyleena® (levonorgestrel) nos estudos clínicos é de aproximadamente 0,20 por 100 mulheres ano. Esta taxa é menor do que em mulheres que não utilizam qualquer método contraceptivo (0,3 – 0,5 por 100 mulheres ano).

➤ **Perda dos fios de remoção**

Se, nos exames de acompanhamento, os fios de remoção do DIU não estiverem visíveis na cérvix, deve-se excluir a possibilidade de gravidez. Os fios podem ter se deslocado para o interior do útero ou do canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Uma vez excluída a possibilidade de gravidez, os fios podem ser localizados, na maioria das vezes, por meio de sondagem cuidadosa do canal cervical com um instrumento adequado. Caso não seja possível encontrá-los, deve-se considerar a possibilidade de expulsão ou perfuração.

Exame ultrassonográfico pode ser utilizado para determinar a posição do DIU. Se a ultrassonografia não estiver disponível ou não for bem sucedida, raio-X pode ser utilizado para localizar Kyleena® (levonorgestrel).

➤ **Cistos ovarianos / folículos ovarianos aumentados**

Como o efeito contraceptivo de Kyleena® (levonorgestrel) deve-se principalmente por seu efeito local no útero, geralmente não há alteração na função ovulatória, incluindo desenvolvimento folicular regular, liberação de oócito e atresia folicular em mulheres em idade fértil.

Algumas vezes, a atresia do folículo é retardada e a foliculogênese pode continuar. Estes folículos aumentados não podem ser diferenciados clinicamente de cistos ovarianos. Foram relatados cistos ovarianos (incluindo cisto ovariano hemorrágico e ruptura de cisto ovariano) ao longo dos estudos clínicos como



reação adversa, pelo menos uma vez em aproximadamente 22,2% das usuárias de Kyleena® (levonorgestrel). Na maioria das vezes a presença destes folículos é assintomática, no entanto, algumas vezes, podem ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maioria dos casos, os folículos aumentados desaparecem espontaneamente dentro de dois a três meses de observação. Caso um folículo aumentado não desapareça espontaneamente, recomenda-se controle periódico com ultrassonografia e outras medidas diagnósticas / terapêuticas. Em casos raros, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária.

➤ **Gravidez, fertilidade e lactação**

- **Gravidez**

A inserção de Kyleena® (levonorgestrel) em mulheres grávidas é contraindicada (ver “Contraindicações”).

Se ocorrer gravidez enquanto Kyleena® (levonorgestrel) estiver sendo utilizado, recomenda-se a remoção do DIU, uma vez que qualquer contraceptivo intrauterino que permaneça *in situ* pode aumentar o risco de abortamento e parto prematuro. A remoção de Kyleena® (levonorgestrel) ou a sondagem do útero pode resultar também em abortamento espontâneo. A possibilidade de gestação ectópica deve ser excluída. Se a usuária desejar continuar com a gravidez e o DIU não puder ser removido, a paciente deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências de nascimento prematuro da criança. O desenvolvimento destas gestações deve ser acompanhado cuidadosamente. A usuária deve ser instruída a relatar todos os sintomas que sugiram complicações da gestação, como dores abdominais do tipo câimbras acompanhadas de febre.

Houve casos isolados de masculinização da genitália externa de fetos femininos após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez nos casos em que o endoceptivo (DIU) permaneceu no local.

“Categoria X - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- **Lactação**

No geral, parece não haver efeitos deletérios sobre o crescimento ou desenvolvimento da criança com a utilização de qualquer método que contenha somente progestógeno iniciado após 6 semanas do parto. O DIU de levonorgestrel não afeta a quantidade ou qualidade do leite materno. Pequenas quantidades de progestógeno (cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel) são transferidas para o leite materno em mulheres amamentando.

- **Fertilidade**



O uso do DIU de levonorgestrel não altera o curso da fertilidade futura. Após a remoção do DIU de levonorgestrel, a fertilidade da mulher retorna ao normal (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Kyleena® (levonorgestrel) não tem influência conhecida sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Podem ocorrer interações com substâncias que induzem as enzimas microsossomais, que podem resultar no aumento da depuração dos hormônios sexuais.

- **Exemplos de substâncias que aumentam a depuração do levonorgestrel:**
Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva de São João.

Não se sabe qual é a influência desses medicamentos sobre a eficácia contraceptiva de Kyleena® (levonorgestrel), mas não se acredita que seja de grande importância devido ao mecanismo de ação local.

- **Exemplos de substâncias com efeitos variáveis sobre a depuração do levonorgestrel:**

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de proteases do HIV/HCV e inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas da progestina.

- **Substâncias que diminuem a depuração do levonorgestrel (inibidores de enzimas):**

Inibidores fortes e moderados de CYP3A4, como os antifúngicos azólicos (p.ex., fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (p.ex., claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas da progestina.

- **Imagem por Ressonância Magnética (IRM):**

Testes pré-clínicos de outro DIU de levonorgestrel com o mesmo tamanho do anel de prata e estrutura em T demonstraram que a paciente pode ser escaneada com segurança após a inserção de Kyleena® (levonorgestrel) (RM condicional), sob as seguintes condições:

- campo magnético estático de 3 Tesla ou menos;
- campo magnético com gradiente espacial de 36000 Gauss/cm (360 T/m) ou



menos;

- média máxima de corpo inteiro da taxa de absorção específica (SAR) de 4W/kg no modo de Primeiro Nível Controlado para 15 minutos de varredura contínua.

Em testes pré-clínicos, o DIU de levonorgestrel nas conclusões acima mencionadas produziu um aumento de temperatura igual ou inferior a 1,8°C, a um máximo de 2,9 W/kg da taxa média de absorção específica (SAR) do corpo inteiro, por 15 minutos de varredura de RM em 3T usando uma bobina de corpo de trânsito / receptora.

Uma pequena quantidade de artefatos de imagem pode ocorrer se a área de interesse for a mesma ou relativamente próxima à posição do Kyleena® (levonorgestrel).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Kyleena® (levonorgestrel) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ Características organolépticas

Kyleena® (levonorgestrel) consiste em um núcleo esbranquiçado ou amarelo pálido, contendo a substância ativa, coberto com uma membrana semiopaca que está inserido na haste vertical de uma estrutura em T. Além disso, a haste vertical contém um anel de prata localizado próximo dos braços horizontais. A estrutura em T branca tem um gancho em uma extremidade da haste vertical e dois braços horizontais na outra extremidade. Os fios de remoção azuis estão presos ao gancho. A haste vertical do DIU é colocada no tubo de inserção na extremidade do aplicador. O aplicador consiste em um cabo e guia de deslizamento que são integrados com o anel de medição, a trava, o tubo de inserção pré-curvado e um êmbolo. Os fios de remoção se localizam no tubo de inserção e cabo.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Inserir uma unidade de Kyleena® (levonorgestrel) na cavidade uterina, sendo este eficaz por até 5 (cinco) anos.

A taxa de liberação *in vivo* de levonorgestrel é de aproximadamente 17,5 µg/24 horas, após 24 dias e é reduzida para aproximadamente 15,3 µg/24 horas, após 60 dias e para 9,8 µg/24 horas, após 1 ano. Esta taxa decai progressivamente para 7,4 µg/24h, após 5



anos. A taxa média de liberação *in vivo* de levonorgestrel é de cerca de 12,6 µg/24 horas, durante o 1º ano e 9,0 µg/24 horas durante o período de 5 anos.

Kyleena® (levonorgestrel), quando inserido conforme instruções para inserção, apresenta índice de falha de aproximadamente 0,2% em 1 ano e índice de falha cumulativo de aproximadamente 1,4% em 5 anos.

O índice de falha inclui também as gestações devido a expulsões não detectadas e perfurações uterinas.

➤ **Inserção e remoção / substituição**

Recomenda-se que Kyleena® (levonorgestrel) seja inserido apenas por médicos que tenham experiência na inserção de DIU e/ou que tenham sido treinados adequadamente para a inserção de Kyleena® (levonorgestrel).

Em mulheres em idade fértil, Kyleena® (levonorgestrel) deve ser inserido na cavidade uterina no período de sete dias após o início da menstruação. Neste caso, nenhum método contraceptivo adicional é necessário. Kyleena® (levonorgestrel) pode ser inserido em qualquer período do ciclo, se o médico estiver razoavelmente certo (conforme definido pela Organização Mundial da Saúde) de que a mulher não está grávida. Se a inserção for feita mais de sete dias após o início da menstruação, um método contraceptivo de barreira deve ser utilizado ou a usuária deve abster-se de relações sexuais pelos próximos sete dias, para prevenir a gravidez. Deve ser considerada a possibilidade de ovulação e concepção antes de utilizar esse produto.

Kyleena® (levonorgestrel) não é adequado para uso como contraceptivo de emergência (pós-coital) (ver item “Advertências e Precauções”). Kyleena® (levonorgestrel) pode ser substituído por um novo DIU em qualquer fase do ciclo. Kyleena® (levonorgestrel) também pode ser inserido imediatamente após abortamento de primeiro trimestre.

As inserções no pós-parto devem ser adiadas até que o útero tenha involuído completamente, no entanto, não deve ser antes de seis semanas subsequentes ao parto. Caso a involução seja substancialmente tardia, deve-se considerar aguardar até 12 semanas subsequentes ao parto.

Em caso de dificuldade na inserção e/ou dor eventual ou ainda sangramento durante ou após a inserção a possibilidade de perfuração deve ser considerada e ações apropriadas devem ser realizadas, tais como exames físicos e de ultrassonografia.

Kyleena® (levonorgestrel) pode ser diferenciado de outros DIUs pela visualização do anel de prata no ultrassom e da cor azul dos fios de remoção. A estrutura em T de Kyleena® (levonorgestrel) contém sulfato de bário, o que o torna visível em exames de raio-X.

Kyleena® (levonorgestrel) é removido puxando-se cuidadosamente os fios com pinça. O uso de força excessiva durante a remoção pode causar danos ao dispositivo. Após a remoção de Kyleena® (levonorgestrel), o DIU deve ser examinado para garantir que ele esteja intacto.

Se os fios não estiverem visíveis, deve-se verificar a localização do DIU através de



ultrassonografia ou outro método. Se o DIU estiver na cavidade uterina, pode-se removê-lo usando pinça estreita. Este procedimento pode requerer dilatação do canal cervical ou outra intervenção cirúrgica.

Kyleena[®] (levonorgestrel) deve ser removido o mais tardar no final do quinto ano de uso. Se a usuária desejar continuar utilizando o mesmo método, um novo DIU pode ser inserido imediatamente no mesmo procedimento, após a remoção do DIU anterior. Se uma gestação não for desejada, a remoção deve ser realizada durante os sete dias do início da menstruação, caso a mulher esteja apresentando ciclos regulares. Se o DIU for removido durante outro período do ciclo ou a mulher não apresentou ciclos regulares e teve relação sexual no período de sete dias anteriores à retirada, ela apresenta risco de engravidar. Para garantir a contracepção contínua, um novo DIU deve ser inserido imediatamente ou um método de contracepção alternativo deve ter sido iniciado.

➤ **Instruções de uso e manuseio**

Kyleena[®] (levonorgestrel) é apresentado em embalagem estéril no interior de um aplicador integrado que possibilita carregá-lo apenas com uma das mãos. A embalagem não deve ser aberta até o momento da inserção. O produto exposto deve ser manipulado usando técnicas assépticas. Se o selo da embalagem estéril estiver quebrado ou parecer comprometido, o produto não deve ser usado (ver “Instruções para Inserção”).

➤ **Informações adicionais sobre populações especiais**

- Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança de Kyleena[®] (levonorgestrel) não foram avaliadas em mulheres com menos de 18 anos.

- Pacientes idosas

Kyleena[®] (levonorgestrel) não é indicado para uso em mulheres na pós-menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

Kyleena[®] (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com insuficiência hepática.

Kyleena[®] (levonorgestrel) é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou tumor hepático (ver “Contraindicações”).

- Pacientes com insuficiência renal

Kyleena[®] (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS



Resumo do perfil de segurança

Após a inserção de Kyleena® (levonorgestrel), o padrão de sangramento menstrual é alterado na maioria das mulheres. Com o tempo, a frequência de amenorreia e sangramentos infrequentes aumenta e a frequência de sangramentos frequentes, irregulares e prolongados diminui. Os seguintes padrões de sangramento foram observados nos estudos clínicos de Kyleena® (levonorgestrel):

Kyleena® (levonorgestrel):	Primeiros 90 dias	Segundos 90 dias	Fim do primeiro ano	Fim do terceiro ano	Fim do quinto ano
amenorreia	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
sangramentos infrequentes	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
sangramentos frequentes	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
sangramentos prolongados*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
sangramentos irregulares	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

* Pacientes com sangramentos prolongados podem também ser incluídas em uma das outras categorias (exceto amenorreia).

➤ Lista tabulada de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com Kyleena® (levonorgestrel) estão resumidas na tabela a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos adversos estão apresentados por ordem decrescente de gravidade. A tabela a seguir relaciona as reações adversas conforme classificação por sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências estão baseadas na incidência dos eventos observados nos estudos clínicos para a indicação de contracepção, incluindo 1.697 mulheres e 5.225,52 mulheres-anos com Kyleena® (levonorgestrel).

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 3: Reações adversas, estudos clínicos Fase II e III, N = 1.697 mulheres



(5.225,52 mulheres-ano)

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
Distúrbios psiquiátricos		Humor deprimido / Depressão			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca			
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal / dor pélvica	Náusea			
Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos	Acne / Seborreia	Alopecia	Hirsutismo		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Alterações no sangramento incluindo sangramento menstrual aumentado e diminuído, gotejamento (“spotting”), oligomenorreia e amenorreia Cisto ovariano* Vulvovaginite	Infecção no trato genital superior Dismenorreia Dores nas mamas / desconforto nas mamas Expulsão do DIU (completa ou parcial) Corrimento vaginal	Perfuração uterina**		

O termo preferido MedDRA é usado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas. A representação do termo da reação adversa (ADR) é baseada na versão MedDRA 17.10.

* Cistos ovarianos tinham que ser reportados como reação adversa se fossem cistos anormais, não funcionais e/ou com diâmetro > 3 cm no exame de ultrassonografia.



**** Esta frequência é baseada em um grande estudo coorte prospectivo, comparativo não intervencional com mulheres utilizando outro DIU de levonorgestrel e DIUs de cobre, que demonstrou que a amamentação durante o momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco independentes para perfuração (ver “Advertências e Precauções”). Em estudos clínicos com Kyleena® (levonorgestrel) onde mulheres que estavam amamentando foram excluídas, a frequência de perfuração foi “rara”.**

➤ **Descrição de reações adversas pontuais**

- Distúrbios do sistema imune

Casos de hipersensibilidade, incluindo “rash”, urticária e angioedema foram relatados com o uso de DIU de levonorgestrel.

- Condições da gravidez, puerpério e período perinatal

Se a mulher engravidar durante a utilização de Kyleena® (levonorgestrel), o risco relativo de gravidez ectópica está aumentado.

- Distúrbios do sistema reprodutivo

Os fios de remoção podem ser sentidos pelo parceiro durante a relação sexual.

- Danos, intoxicação e complicações durante o procedimento.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os procedimentos de inserção ou remoção de Kyleena® (levonorgestrel): dor e sangramento durante o procedimento, reações vasovagais relacionadas à inserção, como tonturas ou síncope. O procedimento pode precipitar convulsão em paciente epilética.

- Infecções e infestações

Foram relatados casos de sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após a inserção do DIU (ver “Advertências e Precauções”).

"Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

10. SUPERDOSE

Não relevante.

"Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações."



DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0118

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16.532

Fabricado por:

Bayer Oy

Turku – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/09/2022.



VE0222-CCDS7



Kyleena[®]
levonorgestrel

Dispositivo Intrauterino (DIU)

Instruções para Inserção

Kyleena[®] (levonorgestrel) é um DIU com baixa concentração de levonorgestrel e deve ser inserido por um médico utilizando técnicas assépticas.

Kyleena[®] (levonorgestrel) é apresentado em embalagem estéril no interior de um aplicador integrado que possibilita carregá-lo apenas com uma das mãos. A embalagem não deve ser aberta até o momento da inserção. Não reesterilizar. Kyleena[®] (levonorgestrel) é fornecido para uso único. Não utilizar se a embalagem interna estiver danificada ou aberta. Não inserir após o mês e ano de validade descritos na embalagem.

No momento da inserção, por favor, consulte as informações na bula de Kyleena[®] (levonorgestrel).

Kyleena[®] (levonorgestrel) é fornecido com um cartão de lembrete da paciente no cartucho. Complete o cartão de lembrete da paciente e disponibilize a ela após a inserção.

Preparação para inserção:

- Examinar a paciente para determinar o tamanho e a posição do útero, a fim de detectar qualquer sinal de infecção genital aguda ou outra contraindicação para a inserção de Kyleena[®] (levonorgestrel), além de excluir a existência de gravidez.
- Visualizar a cérvix com o auxílio de um espécuro e promover assepsia cuidadosa da mesma e da vagina com solução antisséptica apropriada.
- Se necessário, solicitar ajuda de um assistente.
- Pinçar delicadamente o lábio anterior da cérvix com uma pinça apropriada,

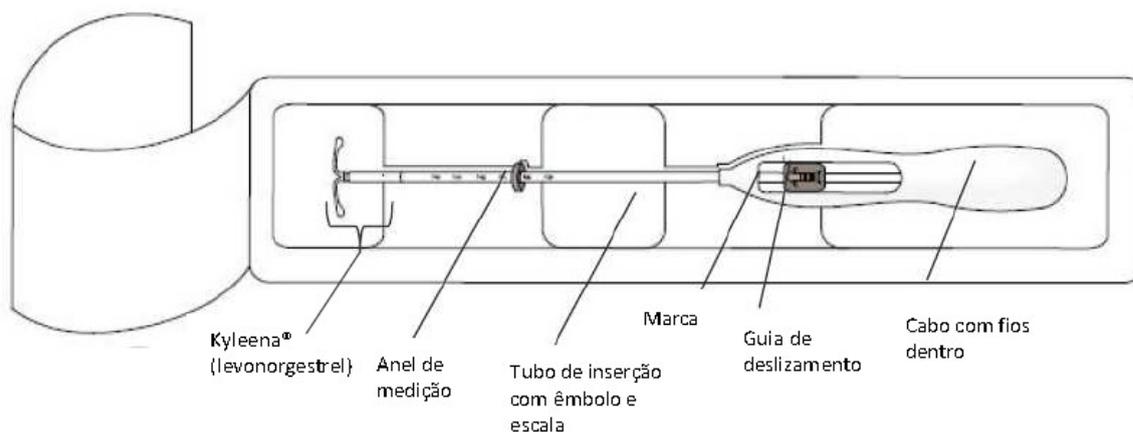
para estabilizar o útero. Se o útero for retrovertido, pode ser mais apropriado pinçar o lábio posterior da cérvix. Uma ligeira tração na pinça poderá ser aplicada para retificar o canal cervical. A pinça deve permanecer nesta posição e uma ligeira tração contrária na cérvix deverá ser mantida durante todo o processo de inserção.

- Cuidadosamente introduzir o histerômetro através do canal cervical até o fundo da cavidade uterina para medir a profundidade e confirmar a direção do útero e para excluir qualquer evidência de anormalidades uterinas (por ex., septos, leiomiomas submucosos) ou sistema contraceptivo intrauterino que não foi removido. Se encontrar dificuldade, considerar dilatação do canal. Se for necessária dilatação cervical, considerar utilização de analgésicos e/ou bloqueio paracervical.

Inserção:

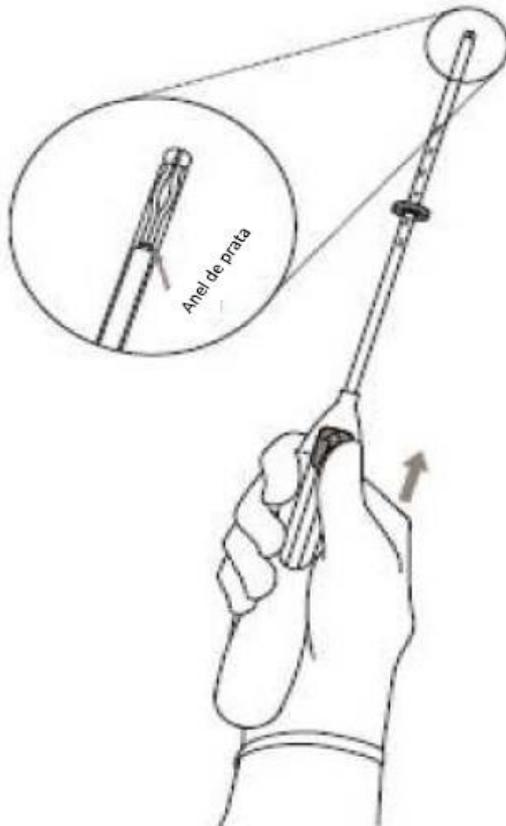
1. Primeiramente, abrir o invólucro estéril (blíster) completamente (Figura 1). Utilizar técnicas assépticas e luvas estéreis.

Figura 1



2. Empurrar a guia de deslizamento **para frente** até o fim, na direção da seta, para retrain o Kyleena[®] (levonorgestrel) para dentro do tubo de inserção (Figura 2).

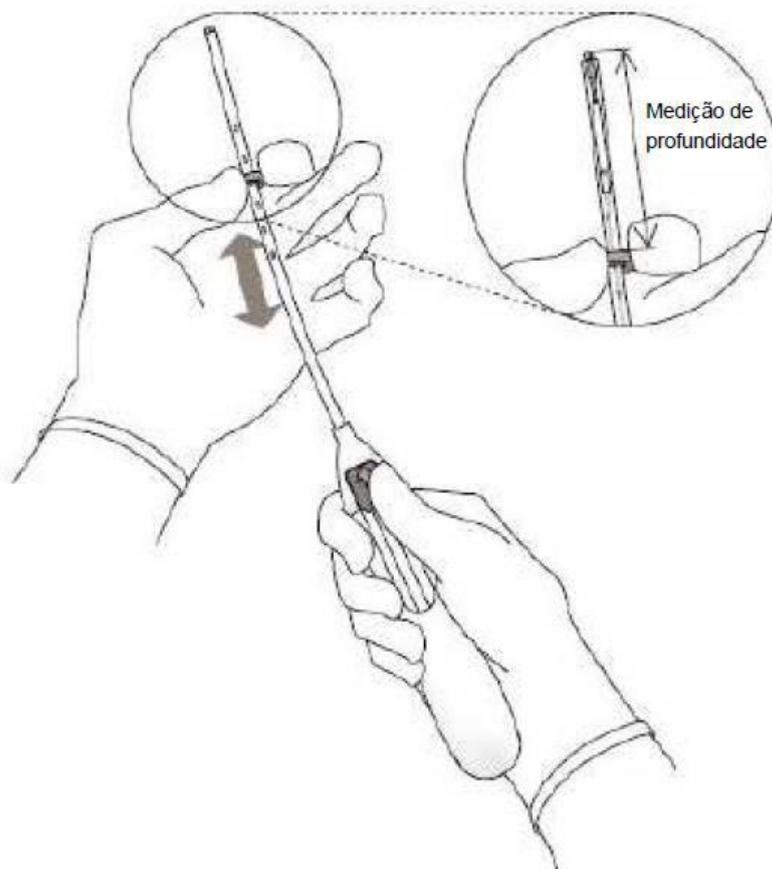
Figura 2



IMPORTANTE: Cuidado para não puxar a guia de deslizamento para baixo inadvertidamente, pois isso poderia liberar prematuramente o Kyleena[®] (levonorgestrel). Uma vez liberado, Kyleena[®] (levonorgestrel) não poderá ser retraído novamente.

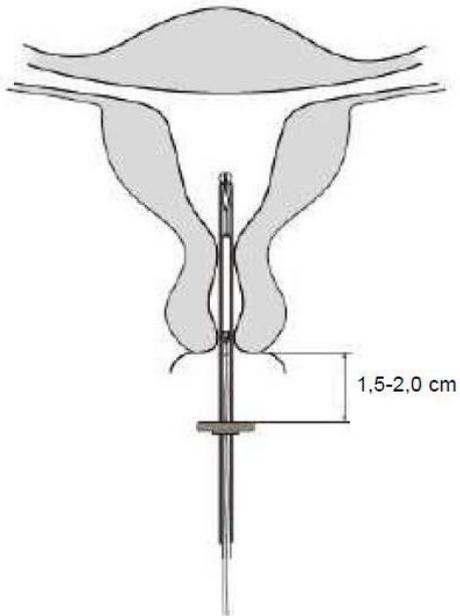
3. Mantendo a guia de deslizamento na posição distal, ajustar a **borda distal** do anel de medição para corresponder à medida da profundidade uterina obtida com o histerômetro (Figura 3).

Figura 3



4. Mantendo a guia de deslizamento na **posição distal**, introduzir o aplicador com cuidado através da cérvix até o anel de medição estar aproximadamente 1,5-2,0 cm da cérvix uterina (Figura 4).

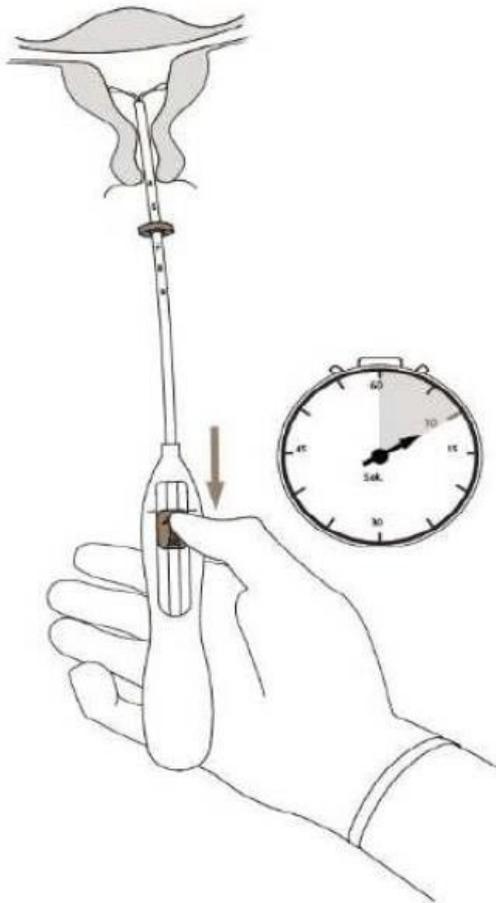
Figura 4



IMPORTANTE: Não forçar o aplicador. Dilatar o canal cervical, se necessário.

5. Segurando firmemente o aplicador, **puxar a guia de deslizamento para trás até a marca**, para abrir os braços horizontais de Kyleena® (levonorgestrel) (Figura 5). Aguardar 5-10 segundos para os braços horizontais se abrirem completamente.

Figura 5



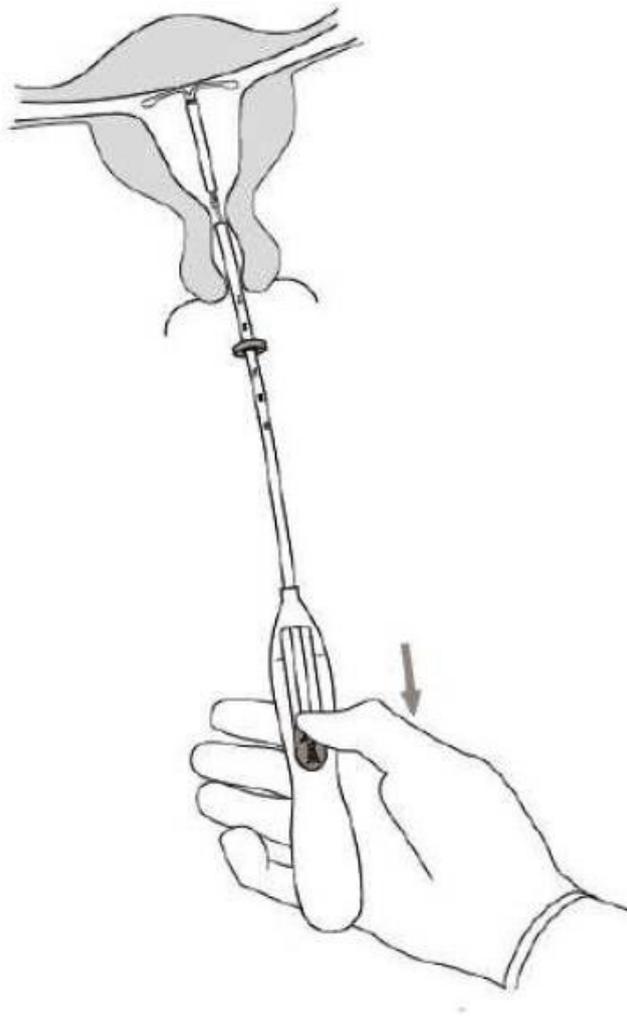
6. Empurrar gentilmente o aplicador para o fundo do útero, até o **anel de medição encostar-se à cérvix**. Kyleena[®] (levonorgestrel) está agora posicionado no fundo do útero (Figura 6).

Figura 6



7. Segurando firmemente o aplicador na posição, liberar o Kyleena® (levonorgestrel) fazendo **a guia de deslizamento retroceder por todo seu trajeto** (Figura 7). Mantendo a guia de deslizamento na posição, remova gentilmente o aplicador. **Corte os fios** deixando aproximadamente 2-3 cm visíveis para fora da cérvix.

Figura 7



IMPORTANTE: Caso suspeite que o Kyleena® (levonorgestrel) não esteja na posição correta, verificar o posicionamento, por exemplo, com a ajuda do ultrassom. Remover o sistema caso este não esteja apropriadamente posicionado dentro da cavidade uterina. O DIU removido não deve ser reinsertado.

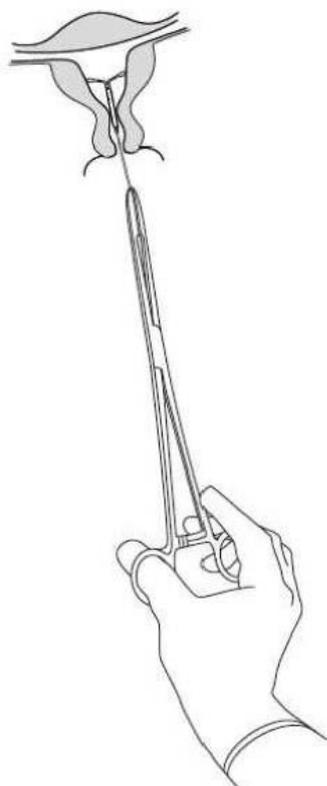
Remoção / Substituição:

Consulte as informações da bula para remoção / substituição de Kyleena® (levonorgestrel).

Kyleena® (levonorgestrel) é removido puxando-se os fios de remoção com pinça (Figura 8).

Um novo Kyleena® (levonorgestrel) poderá ser inserido imediatamente após a remoção.

Figura 8



DIZERES LEGAIS:

MS-1.7056.0118

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532



Fabricado por:

Bayer Oy

Turku – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/09/2022.



VE0222-CCDS7



Bula Profissional – Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2020	1236502/20-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2168592/17-4	Registro de Concentração Nova no País	09/09/2019	Não aplicável	VP/VPS	19,5 MG DIU
08/09/2020	3044419/20-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/09/2020	3044419/20-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/09/2020	- Advertências e precauções (O que devo saber antes de usar este medicamento?) - Como devo usar este medicamento? - Reações adversas (Quais os males que este medicamento pode me causar?)	VP/VPS	19,5 MG DIU
20/10/2020	3639440/20-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/10/2020	3639440/20-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/10/2020	- Reações adversas	VPS	19,5 MG DIU
24/11/2020	4148370/20-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/11/2020	4148370/20-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/11/2020	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	19,5 MG DIU
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS	



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/12/2020	4465656/20-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/12/2020	4465656/20-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/12/2020	Ressubmissão do expediente 4148370/20-7	VP/VPS	19,5 MG DIU
09/06/2022	4279097/22-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/06/2022	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/06/2022	<ul style="list-style-type: none"> - Atualização do registro de marca e substituição de “inserter” por “aplicador” ao longo do texto; - Dizeres Legais - Atualização do registro de marca e substituição de “inserter” por “aplicador” ao longo do texto; - Posologia e modo de usar - Dizeres Legais 	VP	19,5 MG DIU
30/09/2022	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/07/2022	4367323/22-6	Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	19/09/2022	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	19,5 MG DIU