

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **KYLEENA**[®]

Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel (19,5 mg)

Progestatif

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East,
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date d'autorisation initiale :
13 déc. 2016

Date de révision :
Novembre 1, 2021

L3-1

Numéro de contrôle de la présentation : 251457

© 2021, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	01/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive	01/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	15
5 SURDOSAGE	15
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1 Populations particulières	25
8 EFFETS INDÉSIRABLES	26
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	26
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	28
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	28
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	29
9.3 Interactions médicament-comportement	29
9.4 Interactions médicament-médicament	29
9.5 Interactions médicament-aliment	29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	29
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1 Mode d'action.....	30
10.2 Pharmacodynamie	30
10.3 Pharmacocinétique	33
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35

14 ÉTUDES CLINIQUES	35
15 MICROBIOLOGIE.....	38
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) est indiqué pour la contraception pendant au maximum cinq ans.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : KYLEENA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- grossesse confirmée ou soupçonnée
- syndrome inflammatoire pelvien actuel ou récurrent ou troubles associés à une augmentation du risque d'infections pelviennes
- endométrite du postpartum ou avortement septique au cours des trois derniers mois
- hémorragie utérine anormale de cause inconnue
- anomalie utérine congénitale ou acquise, dont fibromes qui déforment la cavité utérine
- tumeur maligne de l'utérus ou du col de l'utérus
- néoplasie progestodépendante, dont cancer du sein, confirmée ou soupçonnée
- cervicite ou vaginite, dont vaginose bactérienne ou autres infections des voies génitales basses, jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée
- dysplasie du col de l'utérus
- maladie ou insuffisance hépatique évolutive
- présence de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des ingrédients de KYLEENA ou de ses composants; une liste complète figure à la rubrique [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie
- port d'un contraceptif intra-utérin (CIU)
- maladie trophoblastique récente en présence de taux d'hCG élevés
- endocardite bactérienne.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Les contraceptifs hormonaux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthane **EN PLUS DE KYLEENA**.
- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).
- Les dispositifs contraceptifs intra-utérins, dont KYLEENA, peuvent causer une perforation utérine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Perforation utérine](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sans objet

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois inséré dans la cavité utérine, KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) est efficace pendant cinq ans au maximum. Il faut retirer KYLEENA à la fin de la cinquième année au plus tard. On peut insérer un autre système KYLEENA au moment du retrait du vieux si une protection contraceptive est toujours recherchée.

La courbe de libération *in vivo* est caractérisée par une baisse initiale marquée. La libération ralentit ensuite progressivement, de sorte qu'elle ne change plus beaucoup après un an et jusqu'à la fin de la durée d'utilisation prévue de cinq ans. Le [Tableau 1](#) présente la vitesse de libération *in vivo* estimée à divers moments.

Tableau 1 : Vitesses de libération *in vivo* estimées selon les données sur la quantité résiduelle observée

Moment	Vitesse de libération <i>in vivo</i> estimée (microgrammes/24 heures)
24 jours après l'insertion	17,5
60 jours après l'insertion	15,3
1 an après l'insertion	9,8
3 ans après l'insertion	7,9
5 ans après l'insertion	7,4
Moyenne après la 1 ^{re} année	12,6
Moyenne pendant 5 ans	9,0

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

Examen médical/consultation médicale

Avant d'insérer KYLEENA, le professionnel de la santé doit expliquer à la femme son efficacité, ses effets secondaires et les risques qui y sont associés. Avant l'insertion, le professionnel de la santé doit aussi prendre tous les antécédents, faire un examen physique complet comprenant la prise de la tension artérielle et examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens. Un frottis cervical (test de Papanicolaou) est effectué à la discrétion du professionnel de la santé. Le professionnel de la santé doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte et ne présente pas d'infection transmissible sexuellement. Toute infection génitale doit être traitée. Pour savoir quand insérer le dispositif et exclure une grossesse, consulter [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insertion, retrait et remplacement](#). Le professionnel de la santé doit déterminer la position de l'utérus ainsi que la taille de la cavité utérine. Il est particulièrement important de déposer KYLEENA au fond de l'utérus pour que l'exposition de l'endomètre au progestatif soit uniforme, pour prévenir l'expulsion du système et pour que l'efficacité soit maximale. Comme les saignements irréguliers sont courants au cours des quelques premiers mois d'utilisation de tous les SIU, y compris KYLEENA, il faut écarter la possibilité de maladie de l'endomètre avant l'insertion (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements](#); et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est important d'informer la patiente que son profil de saignements pourrait changer par suite de l'insertion de KYLEENA. Il faut suivre à la lettre les directives d'insertion. Il faut examiner de nouveau la patiente de quatre à douze semaines après l'insertion et une fois par année par la suite, voire plus souvent en cas de besoin clinique.

KYLEENA n'est pas destiné à la contraception post-coïtale.

Insertion, retrait et remplacement

On recommande que KYLEENA soit inséré seulement par des professionnels de la santé qui ont l'expérience de l'insertion de SIU et/ou qui ont reçu une formation sur l'insertion de KYLEENA.

KYLEENA se distingue d'autres SIU de deux façons : il est muni d'un anneau en argent qui est visible au cours d'un examen échographique et les fils qui servent à le retirer sont bleus. Comme le support en forme de T de KYLEENA contient du sulfate de baryum, il est visible à la radiographie.

Chez les femmes en âge de procréer, KYLEENA doit être inséré dans les sept jours du début des règles. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. KYLEENA peut être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel si le professionnel de la santé est raisonnablement certain (selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé) que la femme n'est pas enceinte. Si l'insertion est effectuée plus de 7 jours après le début des règles, la patiente devra aussi utiliser une méthode de barrière ou s'abstenir d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 jours suivants. Il faut tenir compte de la possibilité d'ovulation et de conception avant d'utiliser le produit. KYLEENA peut être remplacé à tout moment pendant le cycle. Le système peut aussi être inséré immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre.

Il faut remettre l'insertion après un avortement survenant au deuxième semestre pour un minimum de 6 semaines ou jusqu'à l'involution complète de l'utérus. Si l'involution est retardée, il faut attendre qu'elle soit complète avant d'effectuer l'insertion.

Après un accouchement, le système doit être inséré une fois l'involution utérine terminée et pas moins de six semaines après l'accouchement. En cas de retard important de l'involution, on doit envisager d'attendre douze semaines après l'accouchement pour insérer le système. En cas d'insertion difficile

et/ou de douleur ou saignement exceptionnel pendant ou après l'insertion, il faut envisager la possibilité de perforation et prendre les mesures voulues, par exemple faire un examen physique et une échographie.

Si des saignements irréguliers surviennent chez une femme qui utilise KYLEENA depuis longtemps, il faut prendre les mesures diagnostiques voulues, car les saignements irréguliers peuvent être un symptôme de polypes, d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

Le partenaire pourrait sentir les fils du système pendant les rapports sexuels.

Pour retirer KYLEENA, il faut saisir les fils du système avec une pince et tirer doucement. Si les fils ne sont pas visibles, le système peut être retiré avec une pince, ce qui peut exiger la dilatation du canal cervical ou une autre intervention chirurgicale, telle qu'une hystéroscopie.

Une fois le système KYLEENA retiré, il faut s'assurer qu'il est intact. Le système doit être retiré après cinq ans. Un autre système peut au besoin être inséré au moment du retrait du vieux. Si une femme en âge de procréer désire éviter de concevoir, il faut retirer le système dans les sept jours du début des règles, à condition qu'il semble y avoir un cycle menstruel. Si le système est retiré à un autre moment ou en cas de règles irrégulières, si la femme a eu des rapports sexuels moins d'une semaine auparavant, elle pourrait concevoir. Pour assurer la contraception continue, il faut insérer un nouveau système immédiatement ou mettre en place une nouvelle méthode contraceptive.

L'insertion et le retrait du système peuvent être associés à des douleurs et des saignements et causer un évanouissement ou déclencher une crise d'épilepsie chez une patiente épileptique. Si la patiente présente un malaise général après l'insertion de KYLEENA, il faut lui recommander d'attendre de 24 à 48 heures avant d'avoir des rapports sexuels.

Expulsion

L'expulsion partielle ou totale de KYLEENA entraîne une perte d'efficacité. Les symptômes d'expulsion partielle ou totale de KYLEENA peuvent comprendre saignements ou douleur, mais le système peut être expulsé de la cavité utérine sans que la patiente s'en aperçoive. Comme KYLEENA réduit le flux menstruel, une augmentation du flux menstruel peut témoigner de l'expulsion du système.

Au cours des essais cliniques sur KYLEENA, l'incidence de l'expulsion a été de 3,5 % (59 sujets sur 1 690 pendant cinq ans) et semblable à celle signalée avec d'autres DIU et SIU. Globalement, plus de la moitié des expulsions sont survenues dans les 12 mois suivant l'insertion.

Au cours des essais cliniques sur KYLEENA, il y a eu davantage de cas d'expulsion chez les femmes ayant eu au moins un enfant (6,1 %) que chez les femmes nullipares (2,5 %).

Au cours d'une grande étude de cohorte rétrospective (durée d'observation moyenne de 2 ans) menée auprès d'utilisatrices du SIU-LNG et de DIU au cuivre (N = 326 658 femmes), l'incidence globale de l'expulsion a été de 2,74 pour 100 insertions d'un SIU/DIU. L'incidence de l'expulsion a été de 7,75 pour 100 insertions chez les femmes dont le SIU/DIU avait été inséré immédiatement après l'accouchement (soit de 0 à 3 jours après l'accouchement) et de 2,95 pour 100 insertions chez les femmes chez qui aucun accouchement n'avait été documenté au cours des 52 semaines précédentes. Les taux d'expulsion à d'autres moments après l'accouchement étaient en général semblables à ceux observés chez les femmes qui n'avaient pas accouché au cours des 52 semaines précédentes.

Une analyse des facteurs de risque d'expulsion chez les femmes qui n'avaient pas accouché dans les 12 mois précédant l'insertion (228 834 femmes) a montré que le risque d'expulsion était accru :

- chez les femmes ayant des antécédents de règles abondantes : L'incidence de l'expulsion a été de 7,37 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents (12 mois ou moins avant l'insertion) et de 9,24 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents ou non (> 12 mois), comparativement aux femmes chez qui une ménorragie n'avait jamais été diagnostiquée (2,10 expulsions pour 100 insertions).
- chez les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion : Ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC. Comparativement aux femmes ayant un IMC normal (2,14 expulsions pour 100 insertions), l'incidence de l'expulsion a été de 5,39 pour 100 insertions chez les femmes présentant une obésité morbide (IMC ≥ 40).

Il faut dire à la patiente comment reconnaître les signes possibles d'expulsion et lui apprendre à vérifier les fils de KYLEENA. Si on soupçonne une expulsion sur la foi de l'échographie, envisager d'effectuer un autre examen d'imagerie diagnostique, par exemple une radiographie. Si le système KYLEENA est délogé, il doit être retiré; un autre système peut être inséré au même moment, à condition qu'on ait écarté la possibilité de grossesse.

Disparition des fils du système

Si les fils du système ne sont pas visibles au moment de l'examen de suivi, il se peut qu'ils aient remonté dans l'utérus ou se soient brisés, ou que KYLEENA se soit brisé, ait perforé l'utérus ou ait été expulsé. Si les fils ne sont plus de la même longueur qu'au moment de l'insertion, il est possible que le système ait été délogé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – 4.4 Administration : Expulsion](#)). Il faut écarter la possibilité de grossesse et localiser KYLEENA par une échographie (KYLEENA contient un anneau en argent, ce qui en facilite la détection échographique) ou une radiographie (KYLEENA est radio-opaque), ou en sondant délicatement la cavité utérine. Si KYLEENA est délogé, il faut le retirer. Un autre système KYLEENA peut être inséré à ce moment ou pendant les règles suivantes si on est certain qu'il n'y a pas eu conception.

Directives d'insertion

Comme la technique d'insertion de KYLEENA est différente de celle des autres dispositifs intra-utérins, il est important que le professionnel de la santé reçoive la formation nécessaire pour apprendre comment insérer KYLEENA.

Le professionnel de la santé doit bien se familiariser avec toutes les directives avant de tenter d'insérer le système KYLEENA.

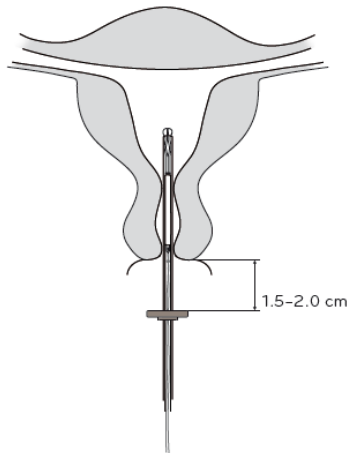
KYLEENA est présenté dans un emballage stérile qui ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Le système est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Il ne faut pas le stériliser de nouveau. Le système est à usage unique. Il ne faut pas l'utiliser si l'emballage stérile est endommagé ou ouvert. Une fois le système sorti de son emballage, il faut le manipuler en respectant les règles de l'asepsie. Le système doit être inséré avant la date qui figure sur l'étiquette.

KYLEENA est accompagné d'une carte de rappel pour la patiente. On doit remplir cette carte et la remettre à la patiente après l'insertion du système.

Chez les femmes en âge de procréer, KYLEENA doit être inséré dans les sept jours du début des règles. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. KYLEENA peut être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel si le professionnel de la santé est raisonnablement certain (selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé) que la femme n'est pas enceinte. Si l'insertion est

- **REMARQUE : La bague ne doit pas atteindre le col de l'utérus.** Elle doit être à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus pour que les ailes aient assez d'espace pour se déployer dans la cavité utérine.
- **IMPORTANT! Ne pas pousser trop fort sur le dispositif d'insertion.** Au besoin, dilater le canal cervical.

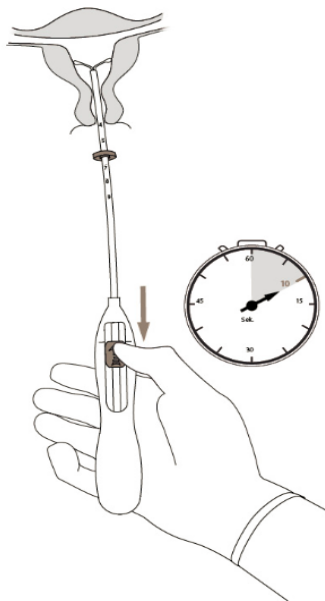
Figure 4 : Avancer la bague du dispositif d'insertion jusqu'à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus.



Étape 5 – Déploiement des ailes

- En tenant fermement le dispositif d'insertion, **ramener la glissière jusqu'à la marque** pour déployer les ailes de KYLEENA (Figure 5). Attendre environ 10 secondes pour permettre le déploiement total des ailes de KYLEENA.

Figure 5 : Déploiement des ailes de KYLEENA



Étape 6 – Atteinte de la position fundique

- Pousser délicatement le dispositif d'insertion vers le fond de l'utérus **jusqu'à ce que la bague touche le col de l'utérus** ou qu'une résistance soit ressentie. KYLEENA devrait maintenant être dans la position fundique voulue ([Figure 6](#)).

Figure 6 : KYLEENA en position fundique



Étape 7 – Libération de KYLEENA et retrait du dispositif d'insertion

- En maintenant le dispositif d'insertion en place, **ramener la glissière vers l'arrière jusqu'à ce qu'elle s'arrête** pour libérer KYLEENA du tube d'insertion ([Figure 7](#)). Les fils sortiront automatiquement du dispositif d'insertion.
- Retirer délicatement le dispositif d'insertion.
- **Couper les fils perpendiculairement**, par exemple avec des ciseaux incurvés stériles, pour qu'ils dépassent le col de l'utérus d'environ 2 ou 3 cm. REMARQUE : Il ne faut pas couper les fils en biseau pour ne pas créer d'extrémités pointues.

4.5 Dose omise

KYLEENA doit être retiré après cinq ans. Si la femme veut éviter de concevoir et désire continuer à utiliser KYLEENA, un autre système peut être inséré immédiatement après le retrait du vieux, à n'importe quel moment pendant le cycle. Si KYLEENA était en place depuis plus de cinq ans, il faut confirmer que la femme n'est pas enceinte avant d'en insérer un autre.

5 SURDOSAGE

Sans objet. KYLEENA est un système intra-utérin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur / composition	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intra-utérine	Système intra-utérin/19,5 mg de lévonorgestrel (LNG)	argent, élastomère de polydiméthylsiloxane, phtalocyanine de cuivre, polyéthylène, polypropylène, silice colloïdale anhydre, sulfate de baryum

KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) est un petit dispositif en polyéthylène en forme de T dont la tige verticale est à l'intérieur d'un réservoir cylindrique qui contient du lévonorgestrel (voir [Figure 9](#)). La tige verticale est munie d'un anneau en argent (près des ailes) qui permet la détection du système par l'échographie. La tige verticale du dispositif en forme de T blanc est munie d'une boucle à une extrémité et de deux ailes à l'autre. Des fils bleus servant au retrait du système sont fixés à la boucle. La tige verticale du SIU est chargée dans un tube d'insertion au bout du dispositif d'insertion.

KYLEENA est présenté dans un emballage stérile. La tige verticale de KYLEENA est chargée dans un tube d'insertion au bout du dispositif EvoInserter ([Figure 10](#)) servant à l'insertion de KYLEENA dans la cavité utérine. Les ailes de KYLEENA sont alignées au préalable en position horizontale.

Le dispositif EvoInserter est composé d'un manche, dont les deux côtés sont symétriques, et d'une glissière qui sont intégrés avec une bague, une échelle graduée bilatérale, un système de blocage, un tube d'insertion incurvé et un piston. Le tube d'insertion est étroit, son diamètre extérieur étant de 3,8 mm. Les fils bleus servant au retrait du système sont à l'intérieur du tube d'insertion et du manche ergonomique, ce qui permet de charger le dispositif d'une main. Une fois KYLEENA inséré, on doit jeter le dispositif d'insertion.

n'avoir jamais allaité et la consommation quotidienne d'alcool. Chez certaines femmes, l'utilisation d'un contraceptif hormonal peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant mais non diagnostiqué. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer s'il y a un lien certain entre les contraceptifs hormonaux et le risque de cancer du sein.

Il faut parler de l'auto-examen des seins aux utilisatrices de contraceptifs hormonaux et leur dire de prévenir leur professionnel de la santé si elles décèlent une masse.

Des cas de cancer du sein ont été signalés spontanément depuis la commercialisation d'un autre SIU libérant du LNG. Au cours de deux études observationnelles, il n'y a pas eu de rapport de causalité entre le cancer du sein et l'autre SIU libérant du LNG, mais la possibilité d'élévation du risque de cancer du sein ne peut être totalement exclue, car ces études ne tiennent pas compte de facteurs confusionnels tels que la prise de contraceptifs hormonaux oraux par les témoins, la génétique et les facteurs liés au mode de vie et au milieu, comme le tabagisme et la consommation d'alcool.

Il n'y a actuellement pas de données probantes évoquant un lien entre l'utilisation de KYLEENA et la survenue d'un cancer du sein ou la progression d'un cancer du sein infraclinique.

Appareil cardiovasculaire

En cas de thrombose artérielle, le professionnel de la santé doit évaluer chez la femme le rapport avantages-risques de la poursuite de l'utilisation de KYLEENA. Il doit en particulier envisager le retrait de KYLEENA en cas d'artériopathie grave, telle qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde. De plus, KYLEENA doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'artériopathie grave, tels qu'un AVC ou un infarctus du myocarde. Les femmes qui ont des antécédents de troubles thromboemboliques doivent savoir qu'il y a un risque de récurrence de ces troubles. Des cas d'accidents cardiovasculaires, dont infarctus du myocarde et AVC, ont été signalés depuis la commercialisation chez des utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG, mais un rapport de causalité n'a pu être clairement établi dans aucun de ces cas.

Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. Les contraceptifs hormonaux augmentent ce risque, surtout avec l'âge.

Les autres facteurs qui exposent d'une manière indépendante les femmes à un risque élevé de maladie cardiovasculaire sont le diabète, l'hypertension et l'anomalie du bilan lipidique, ainsi que les antécédents familiaux de ces troubles.

Hypertension

Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque pendant l'utilisation de KYLEENA chez une patiente normotendue ou hypertendue, il faut envisager le retrait de KYLEENA.

Cardiopathie congénitale ou valvulaire

KYLEENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou valvulaire qui sont exposées à l'endocardite infectieuse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de KYLEENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a pas été étudié. Il faut dire à la patiente de ne pas prendre le volant ni utiliser de machines avant de savoir comme elle réagit à KYLEENA.

KYLEENA n'a pas d'effet connu sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Système endocrinien et métabolisme

Tolérance au glucose

Les œstroprogestatifs et les contraceptifs oraux qui ne contiennent qu'un progestatif, y compris ceux qui contiennent du lévonorgestrel, peuvent modifier la tolérance au glucose chez certaines femmes. On doit suivre de près les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute modification du métabolisme glucidique. Les jeunes patientes dont le diabète est récent, bien équilibré et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, comme des altérations du fond d'œil, doivent aussi être suivies de près. Au cours d'une étude clinique publiée, il n'y a pas eu de changement des besoins quotidiens moyens en insuline chez des femmes atteintes de diabète de type 1 qui avaient utilisé un autre SIU libérant du LNG pendant 12 mois¹.

Appareil digestif

Des troubles digestifs ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Appareil génito-urinaire

Irrégularités des saignements

Comme les saignements menstruels irréguliers ou les microrragies sont courants au cours des quelques premiers mois d'utilisation de KYLEENA, il faut écarter la possibilité de maladie de l'endomètre avant l'insertion du système. Des saignements irréguliers chez les utilisatrices de KYLEENA pourraient masquer les signes et symptômes de cancer du col de l'utérus ou de l'endomètre. Si des saignements irréguliers surviennent chez une femme qui utilise KYLEENA depuis longtemps, il faut prendre les mesures diagnostiques voulues.

Il faut informer les femmes de la possibilité de modification du profil des saignements menstruels. Pendant les trois à six premiers mois d'utilisation de KYLEENA, il pourrait y avoir davantage de jours de saignement et de microrragie, et le profil des saignements pourrait être irrégulier. Par la suite, la fréquence de l'aménorrhée et des saignements peu fréquents augmente et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers et fréquents baisse. Au cours des essais cliniques, environ 12 % des utilisatrices de KYLEENA étaient aménorrhéiques à la fin de la première année d'utilisation. Une réduction de la fréquence des saignements (un ou deux épisodes de saignement ou microrragies par période de référence de 90 jours) et/ou une aménorrhée se sont installées graduellement chez environ 26,4 % et 22,6 % des utilisatrices, respectivement (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)). Au cours des essais cliniques, un total de 81 sujets sur 1 697 (4,8 %) ont abandonné le traitement en raison d'hémorragies utérines. Quand les règles sont moins abondantes, le taux d'hémoglobine dans le sang augmente. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée s'il n'y a

¹ Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, Chen PL, Pierre-Louis B, Prilepskaya V, et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):811-5

pas de règles après au moins six semaines d'aménorrhée chez une femme dont les règles étaient régulières. Il n'est pas nécessaire de faire un nouveau test de grossesse chez les femmes aménorrhéiques, sauf en présence de symptômes qui le justifient.

Système sanguin et lymphatique

En cas de thrombose, le professionnel de la santé doit évaluer chez la femme le rapport avantages-risques de la poursuite de l'utilisation de KYLEENA. Il doit en particulier envisager le retrait de KYLEENA en cas de thromboembolie veineuse (TEV), telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Les femmes qui ont des antécédents de troubles thromboemboliques doivent savoir qu'il y a un risque de récurrence de ces troubles. Des cas de thromboembolie artérielle (TEA) et de TEV ont été signalés depuis la commercialisation chez des utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG, mais un rapport de causalité n'a pu être clairement établi dans ces cas. Selon des études épidémiologiques, le risque de TEV pourrait être légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent un contraceptif oral ne contenant qu'un progestatif, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs^{2,3,4}.

Les mesures diagnostiques et thérapeutiques voulues doivent être prises immédiatement en cas de signes ou symptômes de thrombose chez les utilisatrices de KYLEENA. Les symptômes de thromboembolie sont les suivants : douleur et/ou œdème dans une jambe, douleur thoracique intense et soudaine irradiant ou non dans le bras gauche, essoufflement soudain, soudaine quinte de toux, tout mal de tête intense et prolongé inhabituel, perte partielle ou totale de la vue, diplopie, dysarthrie ou aphasie, vertiges, collapsus avec ou sans crise d'épilepsie focale, survenue soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement très marqué d'un côté ou d'une partie du corps, troubles moteurs et abdomen aigu. Les signes et symptômes de thrombose rétinienne sont perte partielle ou totale inexplicée de la vue, survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, œdème papillaire et lésions vasculaires réiniennes.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

Les autres facteurs de risque généraux de TEV comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter : antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait y être génétiquement prédisposée), obésité grave (indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) et lupus érythémateux aigu disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme. Le risque de TEV peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent être surveillées de près.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée. En présence de troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique, il peut être nécessaire d'interrompre l'utilisation du contraceptif hormonal jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

² Farmer RD, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. J Obstet Gynaecol. 1995;15:195-200

³ Gomes MP, Dietcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164(18):1965-76

⁴ Lewis MA, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens: role of bias in observational research. The Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Contraception. 1996;54(1):5-13

À ce jour, aucune étude n'a été menée pour déterminer si le fait de contourner l'effet de premier passage hépatique, comme c'est le cas avec les contraceptifs hormonaux non oraux, réduit les inquiétudes chez les femmes qui présentent un trouble hépatique ⁵.

Ictère

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les contraceptifs hormonaux doivent être prescrits avec grande prudence et sous surveillance étroite. En cas d'ictère chez une utilisatrice de KYLEENA, il faut envisager le retrait du système. Une cholostase liée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux a été décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholostase de la grossesse. Une telle cholostase peut survenir de nouveau si la femme recommence à utiliser un contraceptif hormonal ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Des essais non cliniques sur un autre SIU libérant du LNG dont l'anneau en argent et le support en forme de T sont de la même taille que ceux de KYLEENA ont démontré que l'IRM était sans danger après l'insertion de KYLEENA (« RM conditionnelle ») dans les conditions suivantes :

- champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins
- champ magnétique à gradient spatial de 36 000 Gauss/cm (T/m) ou moins
- débit d'absorption spécifique (DAS) maximal moyen du corps entier de 4 W/kg en mode
- contrôlé de premier niveau pendant 15 minutes de balayage continu.

Au cours des essais non cliniques, l'autre SIU libérant du LNG mentionné ci-dessus a produit une augmentation de la température de 1,8 °C ou moins à un DAS maximal moyen du corps entier de 2,9 W/kg pendant 15 minutes de balayage à résonance magnétique à 3 Tesla au moyen d'une bobine corps entier de transmission/réception. Il peut y avoir de légers artefacts d'imagerie si la région faisant l'objet de l'examen est la même que celle où se trouve KYLEENA ou est relativement près.

Examen physique et de suivi

Avant d'insérer KYLEENA, il faut expliquer à la patiente son efficacité, ses effets secondaires et les risques qui y sont associés.

Avant l'insertion, le professionnel de la santé doit aussi prendre tous les antécédents de la patiente et faire un examen physique complet comprenant la prise de la tension artérielle. Il doit examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens. Un frottis cervical (test de Papanicolaou) est effectué à la discrétion du professionnel de la santé. Le professionnel de la santé doit confirmer que la femme n'est pas enceinte et ne présente pas d'infection transmissible sexuellement. Toute infection génitale doit être guérie. Pour savoir quand insérer le dispositif et exclure une grossesse, consulter [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insertion, retrait et remplacement](#).

Le professionnel de la santé doit examiner de nouveau la femme de quatre à douze semaines après l'insertion et au moins une fois par année par la suite, voire plus souvent en cas de besoin clinique. À la

⁵ Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception*. 2006;73(2):134-44

consultation annuelle, il doit faire les mêmes examens qu'à la consultation initiale (voir ci-dessus) ou suivre les recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Voir aussi [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Examen médical/consultation médicale](#).

Système nerveux

Mal de tête

KYLEENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui ont des antécédents de maux de tête intenses ou de migraines, y compris de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer (c.-à-d. perte asymétrique de la vision ou autres symptômes évoquant un accident ischémique transitoire). Si des migraines apparaissent ou s'aggravent ou si des maux de tête récurrents, persistants ou intenses surviennent, il faut chercher la cause et envisager le retrait de KYLEENA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

Fonction visuelle

Verres de contact

Il faut évaluer tout trouble ou toute gêne oculaire survenant pendant l'utilisation d'un contraceptif hormonal, dont ceux liés au port de verres de contact. Le cas échéant, la femme doit consulter un ophtalmologue. L'arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact pourrait être souhaitable.

Considérations péri-opératoires

Complications thromboemboliques après une chirurgie

Chez les utilisatrices de KYLEENA qui doivent subir une chirurgie exigeant une immobilisation prolongée, un suivi étroit s'impose pour que les signes et symptômes de thromboembolie puissent être décelés.

Fonctions mentale et psychique

Les femmes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de dépression, peuvent être plus exposées à la récurrence de la dépression pendant l'utilisation de KYLEENA. En cas de dépression grave, il faut envisager le retrait de KYLEENA, car la dépression peut être liée au médicament.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Grossesse ectopique

Il faut envisager sérieusement la possibilité de grossesse ectopique chez les utilisatrices de KYLEENA qui deviennent enceintes. La possibilité relative de grossesse ectopique est plus grande quand une utilisatrice de KYLEENA devient enceinte. Chez les utilisatrices de KYLEENA qui deviennent enceintes, environ la moitié des grossesses sont ectopiques. La possibilité de grossesse ectopique doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, surtout quand une femme n'a pas eu ses règles ou en cas de saignement chez une femme aménorrhéique.

Au cours des essais cliniques sur KYLEENA, l'incidence de la grossesse ectopique a été d'environ 0,2 % par année. Il faut informer les femmes qui optent pour KYLEENA du risque de grossesse ectopique, y compris de la possibilité d'altération ou de perte de la fécondité. Il faut leur apprendre à reconnaître les signes et symptômes de grossesse ectopique et leur dire de les signaler à leur professionnel de la santé.

Les femmes ayant des antécédents de grossesse ectopique ont été exclues des essais cliniques sur KYLEENA. Le risque de grossesse ectopique chez les utilisatrices de KYLEENA qui ont des antécédents de grossesse ectopique est inconnu. Le risque de grossesse ectopique est plus grand chez les femmes qui ont des antécédents de grossesse ectopique, qui ont déjà subi une chirurgie des trompes ou qui ont déjà présenté une infection pelvienne.

Expulsion

L'expulsion partielle ou totale de KYLEENA entraîne une perte d'efficacité. Les symptômes d'expulsion partielle ou totale de KYLEENA peuvent comprendre saignements ou douleur. Toutefois, une expulsion partielle ou totale du système peut survenir sans que la patiente s'en aperçoive. Comme KYLEENA réduit en général le volume des saignements menstruels avec le temps, une augmentation du volume des saignements menstruels peut témoigner de l'expulsion du système (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Expulsion](#)).

Au cours des essais cliniques sur KYLEENA, l'incidence de l'expulsion a été de 3,5 % (59 sujets sur 1 690 pendant cinq ans) et semblable à celle signalée avec d'autres dispositifs intra-utérins (DIU) et SIU.

Au cours d'une grande étude de cohorte rétrospective (durée d'observation moyenne de 2 ans) menée auprès d'utilisatrices du SIU-LNG et de DIU au cuivre (N = 326 658 femmes), l'incidence globale de l'expulsion a été de 2,74 pour 100 insertions d'un SIU/DIU. L'incidence de l'expulsion a été de 7,75 pour 100 insertions chez les femmes dont le SIU/DIU avait été inséré immédiatement après l'accouchement (soit de 0 à 3 jours après l'accouchement) et de 2,95 pour 100 insertions chez les femmes chez qui aucun accouchement n'avait été documenté au cours des 52 semaines précédentes. Les taux d'expulsion à d'autres moments après l'accouchement étaient en général semblables à ceux observés chez les femmes qui n'avaient pas accouché au cours des 52 semaines précédentes.

Une analyse des facteurs de risque d'expulsion chez les femmes qui n'avaient pas accouché dans les 12 mois précédant l'insertion (228 834 femmes) a montré que le risque d'expulsion était accru :

- chez les femmes ayant des antécédents de règles abondantes : L'incidence de l'expulsion a été de 7,37 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents (12 mois ou moins avant l'insertion) et de 9,24 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents ou non (> 12 mois), comparativement aux femmes chez qui une ménorragie n'avait jamais été diagnostiquée (2,10 expulsions pour 100 insertions).
- chez les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion : Ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC. Comparativement aux femmes ayant un IMC normal (2,14 expulsions pour 100 insertions), l'incidence de l'expulsion a été de 5,39 pour 100 insertions chez les femmes présentant une obésité morbide (IMC \geq 40).

Il faut expliquer à la patiente comment reconnaître les signes possibles d'expulsion et lui apprendre à vérifier les fils de KYLEENA. Il faut lui conseiller de communiquer avec un professionnel de la santé si elle ne peut pas trouver les fils et de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser une méthode de contraception de barrière (telle que le condom) jusqu'à ce que la position de KYLEENA puisse être confirmée. Si on soupçonne une expulsion sur la foi de l'échographie, envisager d'effectuer un autre examen d'imagerie diagnostique, par exemple une radiographie.

Si le système KYLEENA est délogé, il doit être retiré; un autre système peut être inséré au même moment, à condition qu'on ait écarté la possibilité de grossesse.

Le risque d'expulsion peut être accru quand l'involution utérine n'est pas complètement terminée au moment de l'insertion. Après un accouchement ou un avortement survenant au deuxième trimestre, il

faut laisser passer au moins six semaines ou attendre que l'involution utérine soit terminée avant d'insérer KYLEENA.

Kystes de l'ovaire/follicules ovariens hypertrophiés

Comme l'action contraceptive de KYLEENA est surtout due à son effet local sur l'utérus, on observe en général des cycles ovulatoires avec rupture des follicules chez les femmes en âge de procréer. Il arrive parfois que l'atrésie folliculaire soit retardée et que la folliculogenèse se poursuive. Les follicules hypertrophiés ainsi formés ne peuvent cliniquement être différenciés des kystes de l'ovaire.

La plupart de ces follicules sont asymptomatiques, mais certains s'accompagnent d'une douleur pelvienne ou d'une dyspareunie. Dans la majorité des cas, les follicules hypertrophiés se résorbent spontanément pendant une période d'observation de deux à trois mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue et d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques peuvent être nécessaires. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

Des kystes de l'ovaire (signalés comme des effets indésirables s'il s'agissait de kystes anormaux non fonctionnels et/ou si leur diamètre était de plus de 3 cm selon l'échographie, que des symptômes connexes soient présents ou non) ont été signalés au moins une fois au cours des essais cliniques chez 22 % des utilisatrices de KYLEENA et 0,6 % de ces dernières ont abandonné le traitement en raison d'un kyste de l'ovaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) – [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Infection pelvienne

KYLEENA est contre-indiqué en présence de syndrome inflammatoire pelvien (SIP) actuel ou récurrent ou de troubles associés à une augmentation du risque d'infections pelviennes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les troubles associés à un risque accru de SIP comprennent le déficit immunitaire établi et les hémopathies malignes aiguës ou leucémies.

Le dispositif d'insertion contribue à prévenir la contamination de KYLEENA par des microorganismes pendant l'insertion, ce qui réduit au minimum le risque d'infection pelvienne. Le système doit être manié de façon aseptique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) – [Directives d'insertion](#)). Les facteurs de risque connus de SIP sont les suivants : partenaires sexuels multiples, infections transmissibles sexuellement, antécédents de SIP et jeune âge. Les causes moins courantes de SIP sont l'actinomyose pelvienne et la tuberculose pelvienne, qui sont toutes deux extrêmement rares.

Il y a un risque accru de SIP lié à l'insertion au cours des 20 jours suivant l'insertion d'un DIU. Par la suite, le risque de SIP pendant l'utilisation d'un DIU ou d'un SIU libérant du LNG est faible. Au cours des essais cliniques, on a observé un SIP chez 0,5 % de l'ensemble des femmes. Il faut dire à la patiente d'avertir sans tarder son professionnel de la santé en cas de symptômes évocateurs de SIP^{6,7,8}. Le SIP peut être asymptomatique, mais peut quand même léser les trompes de Fallope, ce qui peut entraîner des troubles de fécondité.

⁶ ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):223-32

⁷ Gareen IF, Greenland S, Morgenstern H. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: meta-analyses of published studies, 1974-1990. *Epidemiology.* 2000;11(5):589-97

⁸ Black A, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 – Intrauterine Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(2):182-222

En cas d'endométrite ou d'infections pelviennes à répétition ou d'infection aiguë qui ne répond pas au traitement après quelques jours, il faut retirer KYLEENA.

Septicémie

De très rares cas de septicémie à streptocoques du groupe A ayant un lien temporel avec l'insertion d'un CIU ont été signalés depuis la commercialisation. Comme la septicémie à streptocoques du groupe A est plus susceptible d'être mortelle si le traitement est différé, il faut être à l'affût de cette infection rare, mais grave. Le respect des règles de l'asepsie pendant l'insertion de KYLEENA est essentiel afin de réduire au minimum le risque d'infections graves, telles que la septicémie à streptocoques du groupe A.

Perforation utérine

Une perforation partielle (incrustation dans l'utérus) ou totale de la paroi ou du col de l'utérus peut survenir pendant l'insertion d'un contraceptif intra-utérin, bien que la perforation ne puisse être découverte que plus tard. Une perforation partielle ou totale peut entraîner la grossesse. En cas de perforation partielle ou totale, il faut localiser et retirer KYLEENA; une chirurgie pourrait être nécessaire. En cas de perforation partielle (incrustation dans l'utérus), le retrait de KYLEENA peut être difficile. Un retard dans la détection de la perforation peut entraîner une migration du système hors de la cavité utérine, des adhérences, une péritonite, une perforation et une occlusion intestinales, un abcès et une érosion des viscères voisins. Le risque de perforation utérine est lié à l'expérience de la personne qui insère le système⁹. Au cours des essais cliniques, les perforations ont été rares, leur incidence ayant été d'entre 0,1 et 1 pour 1 000 insertions (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les femmes qui allaitaient ne pouvaient participer aux essais cliniques sur KYLEENA.

Au cours d'une importante étude de cohorte prospective, comparative et non interventionnelle (comportant une période de suivi d'un an) menée auprès d'utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG¹⁰ et d'un DIU au cuivre (N = 61 448 femmes), l'incidence de la perforation a été de 1,3 (IC de 95 % de 1,1 à 1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC de 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant le SIU-LNG et de 1,1 (IC de 95 % de 0,7 à 1,6) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre. La période d'observation a été prolongée à cinq ans dans un sous-groupe de cette étude (n = 39 009 utilisatrices du SIU-LNG ou d'un DIU au cuivre), et l'incidence de la perforation décelée à tout moment au cours de la totalité de la période de cinq ans a été respectivement de 2,0 (IC de 95 % de 1,6 à 2,5) pour 1 000 insertions, de 2,1 (IC de 95 % de 1,6 à 2,8) pour 1 000 insertions et de 1,6 (IC de 95 % de 0,9 à 2,5) pour 1 000 insertions.

L'étude a montré que tant l'allaitement au moment de l'insertion que l'insertion jusqu'à 36 semaines après l'accouchement étaient associés à un risque accru de perforation (voir [Tableau 3](#)). On a confirmé ces facteurs de risque dans le sous-groupe suivi pendant cinq ans. Ces deux facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU inséré.

⁹ Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception*. 2003;67(1):53-6

¹⁰ L'autre SIU-LNG est un SIU-LNG légèrement plus grand que KYLEENA et qui contient plus de lévonorgestrel

Tableau 3 : Incidence de la perforation pour 1 000 insertions pendant un an pour l'ensemble de la cohorte de l'étude stratifiée en fonction de l'allaitement et du délai écoulé depuis l'accouchement au moment de l'insertion (femmes ayant déjà eu au moins un enfant)

	Femmes qui allaitaient au moment de l'insertion	Femmes qui n'allaitaient pas au moment de l'insertion
Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC de 95 % de 3,9 à 7,9; n = 6 047 insertions)	1,7 (IC de 95 % de 0,8 à 3,1; n = 5 927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC de 95 % de 0,0 à 9,1; n = 608 insertions)	0,7 (IC de 95 % de 0,5 à 1,1; n = 41 910 insertions)

Le risque de perforation peut être plus grand quand l'anatomie de l'utérus est anormale ou en présence d'un utérus rétroversé fixe.

Pour réduire le risque de perforation dans le postpartum, il ne faut pas insérer KYLEENA moins de six semaines après l'accouchement ou avant que l'involution utérine soit terminée. En cas de retard de l'involution, on doit envisager d'attendre douze semaines après l'accouchement pour insérer le système. L'insertion de KYLEENA immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre n'accroît pas le risque de perforation, mais en cas d'avortement survenant au deuxième trimestre, il faut attendre que l'involution utérine soit terminée avant d'insérer KYLEENA.

Pour réduire le risque de perforation, il faut suivre à la lettre les directives d'insertion (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Directives d'insertion](#)).

Avant l'insertion de KYLEENA, il faut informer la patiente du risque de perforation utérine et lui apprendre à en reconnaître les signes possibles, dont douleur abdominale basse intense pouvant être associée à des saignements après l'insertion et disparition ou changement de la longueur des fils.

Incrustation dans l'utérus

KYLEENA peut s'incruster dans le myomètre, ce qui peut en réduire l'efficacité contraceptive et entraîner une grossesse. En cas d'incrustation, il faut retirer KYLEENA. Le retrait d'un système incrusté peut être difficile et exiger une chirurgie.

- **Fécondité** : KYLEENA n'a pas d'effet sur la fécondité ultérieure de la femme, la fécondité se normalisant dès le retrait de KYLEENA (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)).

Appareil cutané

Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes/grossesse intra-utérine

KYLEENA est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou croient l'être (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La possibilité de grossesse ectopique est plus grande quand une femme devient enceinte pendant l'utilisation de KYLEENA. En cas de grossesse pendant l'utilisation de KYLEENA, le système doit être retiré, car la présence d'un système intra-utérin peut accroître le risque d'avortement ou de travail

avant terme. Le retrait de KYLEENA ou l'exploration de l'utérus peut causer un avortement spontané. En cas de grossesse intra-utérine chez une utilisatrice de KYLEENA, il faut envisager les facteurs ci-dessous.

a) Risque d'avortement septique

b) Poursuite de la grossesse

Si KYLEENA ne peut être retiré ou si la femme décide de ne pas le faire retirer, il faut l'informer que KYLEENA accroît le risque de fausse couche, de septicémie, ainsi que de travail et d'accouchement prématuré. La possibilité de grossesse ectopique doit être écartée. Il faut suivre la femme de près et lui dire de signaler tout symptôme anormal, tel que fièvre, frissons, crampes, douleur abdominale, saignements, pertes vaginales ou fuite de liquides.

c) Effets à long terme et anomalies congénitales

On ne connaît pas les effets à long terme chez l'enfant quand une utilisatrice de KYLEENA poursuit sa grossesse. Chez les utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG, il y a eu peu de cas d'anomalies congénitales chez les enfants nés vivants. Chez des utilisatrices d'un SIU-LNG qui étaient tombées enceintes, il y a eu des cas isolés de masculinisation des organes génitaux externes du fœtus femelle attribuables à l'exposition locale au lévonorgestrel.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation d'un contraceptif hormonal n'est pas la méthode de contraception de prédilection chez les femmes qui allaitent. Une étude publiée a révélé que, pendant l'allaitement par des utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG (52 mg), 0,1 % de la dose quotidienne de LNG pouvait être ingérée par le nourrisson¹¹. Bien que le LNG puisse être retrouvé dans le lait d'utilisatrices d'un SIU libérant du LNG, il ne semble pas avoir eu d'effet défavorable sur la croissance et le développement de nourrissons dont la mère avait commencé à utiliser KYLEENA six semaines après l'accouchement. Les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif ne semblent pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. On a toutefois signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant KYLEENA.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

KYLEENA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez la majorité des femmes, le profil des saignements menstruels est modifié après l'insertion de KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]). Avec le temps, la fréquence de l'aménorrhée et des saignements peu fréquents augmente et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers et fréquents baisse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements](#); et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)).

¹¹ Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1982;25(1):41-9

Il est question des graves effets indésirables que sont la grossesse ectopique, la grossesse intra-utérine, la septicémie, le syndrome inflammatoire pelvien, la perforation, l'expulsion et les kystes de l'ovaire à la rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Des données sur les effets indésirables du médicament ont été recueillies chez un total de 1 697 patientes au cours d'études sur la contraception (étude de phase II de 3 ans et étude de phase III de 3 ans avec prolongation jusqu'à 5 ans); 1 425 patientes ont été exposées au médicament pendant un an et 550 patientes ont terminé l'étude de cinq ans. Les données portent sur environ 68 000 cycles d'exposition, ou plus de 5 225 années-femmes. Les effets indésirables du médicament ont été plus courantes au cours de l'année suivant l'insertion de KYLEENA, puis leur fréquence a graduellement diminué.

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques de phase II et III, n = 1 697 femmes (5 225,52 années-femmes)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très courant (≥ 10 %)	Courant (≥ 1 % à < 10%)	Peu courant (≥ 0,1 % à < 1 %)	Rare (≥ 0,01 % à < 0,1 %)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale/pelvienn	Nausées		
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Migraine		
Troubles psychiatriques		Humeur dépressive/dépression		
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Modifications des saignements, dont augmentation et diminution du volume des saignements menstruels, microrragies, oligoménorrhée et aménorrhée Kyste de l'ovaire ^a Vulvovaginite	Infection des voies génitales supérieures Dysménorrhée Douleur/gêne mammaire Expulsion du dispositif (partielle ou totale) Pertes vaginales	Perforation utérine ^b	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné/séborrhée	Alopécie	Hirsutisme	

- a Les kystes de l'ovaire devaient être signalés comme des effets indésirables s'il s'agissait de kystes anormaux non fonctionnels et/ou si leur diamètre était de plus de 3 cm selon l'échographie, que des symptômes connexes soient présents ou non.
- b Fréquence au cours d'une importante étude de cohorte comparative, prospective et non interventionnelle. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#). Au cours des essais cliniques sur KYLEENA excluant les femmes allaitantes, la perforation a été qualifiée de « rare ».

Parmi l'ensemble des sujets des études de phase II et III, 22 % ont abandonné le traitement prématurément en raison d'une réaction indésirable. Les effets indésirables les plus courants (> 1 %) ayant mené à l'abandon du traitement ont été augmentation des saignements (4,5 %), douleur abdominale/pelvienne (4,2 %), expulsion du dispositif (3,1 %), acné/séborrhée (2,2 %) et dysménorrhée/spasme utérin (1,3 %).

Au cours des essais cliniques sur KYLEENA (N = 1 697), les effets indésirables graves survenus chez plus d'un sujet ont été les suivants : grossesse ectopique/grossesse ectopique rompue (10 sujets), syndrome inflammatoire pelvien (6 sujets); rétention fœtale/avortement spontané incomplet/avortement spontané (4 sujets), kyste de l'ovaire (3 sujets), douleur abdominale (4 sujets), dépression/trouble affectif (4 sujets) et perforation utérine/dispositif incrusté (perforation du myomètre) (4 sujets/5 259 sujets¹²).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Au cours d'une importante étude de cohorte prospective, comparative et non interventionnelle (comportant une période de suivi d'un an) menée auprès d'utilisatrices d'un autre SIU libérant du LNG et d'un DIU au cuivre (N = 61 448 femmes), l'incidence de la perforation a été de 1,3 (IC de 95 % de 1,1 à 1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC de 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant un autre SIU libérant du LNG et de 1,1 (IC de 95 % de 0,7 à 1,6) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre. Cette étude a démontré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion jusqu'à 36 semaines après l'accouchement sont des facteurs de risque indépendants de perforation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction : Perforation utérine](#)).

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après la commercialisation des SIU libérant du LNG. La déclaration de ces effets étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

- Événements thrombotiques artériels et thromboemboliques veineux, dont cas d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde et d'accident vasculaire cérébral
- Bris du dispositif, qui est possible quand on insère ou retire KYLEENA. Il faut localiser et retirer les pièces qui se sont détachées, ce qui peut exiger une chirurgie. Quand on retire KYLEENA, il faut s'assurer que le dispositif est intact.
- Hypersensibilité (dont rash, prurit, urticaire et œdème de Quincke)
- Tension artérielle accrue

¹² Comprend toutes les insertions d'un SIU semblable pratiquées de la même façon et avec un dispositif d'insertion de taille semblable au cours des essais cliniques.

- Depuis la commercialisation, des cas isolés de baisse de la production de lait ont été signalés chez les femmes utilisant un SIU libérant du LNG.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il faut consulter les renseignements posologiques sur les médicaments concomitants pour cerner les interactions possibles.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet de KYLEENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a pas été étudié. Il faut dire à la patiente de ne pas prendre le volant ni utiliser de machines avant de savoir comment elle réagit à KYLEENA.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions entre KYLEENA et d'autres médicaments n'a été menée.

L'effet des contraceptifs hormonaux peut être altéré par les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, en particulier celles du cytochrome P₄₅₀. On n'a pas étudié l'effet de ces médicaments sur l'efficacité de KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]), mais on ne croit pas qu'il soit très important compte tenu de l'action locale de KYLEENA.

Substances qui accroissent la clairance du lévonorgestrel

Les substances qui accroissent la clairance du lévonorgestrel comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits qui contiennent du millepertuis commun.

Substances ayant des effets variables sur la clairance du lévonorgestrel

Quand ils sont administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du progestatif.

Substances qui réduisent la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques)

Les inhibiteurs puissants et modérés des isoenzymes CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. la clarithromycine et l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques du progestatif.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Prélèvements tissulaires

Un pathologiste qui examine un prélèvement chirurgical ou effectue un test de Papanicolaou doit savoir si la patiente utilise KYLEENA.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) est un petit dispositif en polyéthylène en forme de T dont la tige verticale est à l'intérieur d'un réservoir cylindrique qui contient du lévonorgestrel (voir [Figure 9](#)). La tige verticale est munie d'un anneau en argent (près des ailes) qui permet la détection du système par l'échographie. La tige verticale du dispositif en forme de T blanc est munie d'une boucle à une extrémité et de deux ailes à l'autre. Des fils bleus servant au retrait du système sont fixés à la boucle. La tige verticale du SIU est chargée dans un tube d'insertion au bout du dispositif d'insertion.

KYLEENA est une méthode de contraception réversible à longue durée d'action. Une fois inséré dans l'utérus, KYLEENA libère le lévonorgestrel de façon continue pendant au maximum cinq ans. Comme le système est dans l'utérus, la dose du progestatif est très faible (moyenne pendant cinq ans de 9,0 µg par 24 heures), l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible. KYLEENA contient au total 19,5 mg de lévonorgestrel. La courbe de libération *in vivo* est caractérisée par une baisse initiale marquée. La libération ralentit ensuite progressivement, de sorte qu'elle ne change plus beaucoup après un an et jusqu'à la fin de la durée d'utilisation prévue de cinq ans. Le [Tableau 1](#) présente la vitesse de libération *in vivo* estimée à divers moments. KYLEENA ne contient aucun œstrogène.

10.2 Pharmacodynamie

KYLEENA exerce surtout ses effets progestatifs dans la cavité utérine. La forte concentration de lévonorgestrel dans l'endomètre produit une régulation négative des récepteurs endométriaux des œstrogènes et de la progestérone. L'endomètre devient relativement insensible à l'estradiol circulant et on observe un effet antiprolifératif marqué. Pendant l'utilisation, on a observé des modifications morphologiques de l'endomètre et une faible réaction locale à la présence d'un corps étranger. L'épaississement de la glaire cervicale empêche le passage des spermatozoïdes dans le canal cervical. Les conditions dans l'utérus et les trompes de Fallope inhibent la mobilité et la fonction des spermatozoïdes, ce qui empêche la fécondation. On n'a pas élucidé de façon concluante le mécanisme local par lequel la libération continue de LNG contribue à l'efficacité contraceptive de KYLEENA.

KYLEENA n'a pas d'effet sur la fécondité ultérieure de la femme, la fécondité se normalisant dès le retrait de KYLEENA. Au cours d'une étude de cinq ans sur KYLEENA, 116 femmes sur 163 (71,2 %) qui avaient abandonné le traitement parce qu'elles désiraient avoir un enfant et pour lesquelles on avait des données de suivi sont tombées enceintes au cours des douze mois de suivi.

Il y a au départ une augmentation du nombre de jours de saignement et de microrragie et de la fréquence des saignements irréguliers, mais la durée et le volume des saignements menstruels diminuent graduellement au cours des quelques mois suivant l'insertion du système. Par la suite, certaines femmes ont des règles régulières, d'autres ont des saignements irréguliers ou prolongés et

d'autres encore présentent une aménorrhée. Chez la plupart des femmes, la fréquence et la durée des épisodes de saignement ont tendance à diminuer avec le temps.

Les femmes participant aux essais sur KYLEENA ont tenu un journal de leurs saignements menstruels du jour de l'insertion du système à la fin des essais. Les saignements menstruels ont été évalués par la méthode de la période de référence de 90 jours de l'Organisation mondiale de la Santé¹³. Les données présentées pour chaque période de référence reflètent le nombre de femmes inscrites aux essais pendant cette période et ayant remis un journal valide de leurs saignements. Les résultats suivants ont été obtenus.

Tableau 5 : Profil des saignements par période de référence de 90 jours

KYLEENA	1 ^{re} période de 90 jours	2 ^e période de 90 jours	Fin de la 1 ^{re} année	Fin de la 3 ^e année	Fin de la 5 ^e année
Aménorrhée	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Saignements peu fréquents	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Saignements fréquents	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Saignements prolongés*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Saignements irréguliers	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

* Les femmes ayant présenté des saignements prolongés peuvent faire partie d'une des autres catégories (sauf l'aménorrhée)

En général, les femmes ont vu leurs règles diminuer avec KYLEENA. Sur cinq ans, le pourcentage de femmes présentant une aménorrhée est graduellement passé de moins de 1 % à 23 %. Après cinq ans, les taux de saignements fréquents et de saignements prolongés sont passés à 2 % et à 1 % respectivement. L'incidence des saignements irréguliers a été moindre, alors que les saignements peu fréquents ont augmenté au cours de la première année, mais sont demeurés stables par la suite¹⁴.

On parle d'aménorrhée quand il n'y a ni saignement ni microrragie pendant la période de référence de 90 jours; de saignements peu fréquents quand il y a un ou deux épisodes de saignement/microrragie par période de référence de 90 jours; de saignements fréquents quand il y a plus de cinq épisodes de saignement/microrragie par période de référence de 90 jours; de saignements prolongés quand les épisodes de saignement/microrragie durent plus de 14 jours au cours d'une période de référence de 90 jours; et de saignements irréguliers quand il y a trois à cinq épisodes de saignement/microrragie et moins de trois intervalles sans saignement/microrragie de 14 jours ou plus par période de référence de 90 jours.

Au cours de l'étude de phase III, il y a eu en moyenne 17,3 jours de saignement/microrragie pendant les 30 premiers jours, nombre qui n'était plus que de 4,6 après un an (voir [Figure 11](#)).

¹³ Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Contraception. 1986;34(3):253-60

¹⁴ Gemzell-Danielsson K, et al. Evaluation of a New, Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive System Over 5 years of Use. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2016

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : KYLEENA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.
- **Sexe** : KYLEENA est destiné aux femmes en âge de procréer.
- **Grossesse et allaitement**
 - **Grossesse** : KYLEENA n'est pas indiqué chez les femmes enceintes (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1 Populations particulières : 7.1.1 Femmes enceintes/grossesse intra-utérine](#)).
 - **Allaitement** : Les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif ne semblent pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. On a toutefois signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant KYLEENA (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1 Populations particulières : 7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- **Insuffisance hépatique** : KYLEENA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. KYLEENA est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie aiguë ou une tumeur hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance rénale** : KYLEENA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale.
- **Obésité** : Le risque d'expulsion est accru chez les femmes dont l'IMC est supérieur à la normale au moment de l'insertion; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction : Expulsion](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Une fois retiré de l'utérus, le système KYLEENA doit être traité comme un déchet biologique dangereux. Il ne faut pas que la quantité d'hormone qui reste dans le système passe dans le réseau d'alimentation en eau ni dans le réseau d'égouts.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La manipulation de KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]) doit se faire de façon aseptique. Une fois retiré de l'utérus, le système KYLEENA doit être traité comme un déchet biologique dangereux.

Pour évaluer l'efficacité contraceptive de KYLEENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [19,5 mg]), on a mené une étude clinique multicentrique (Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud) ouverte et randomisée de trois ans et avec prolongation de deux ans (total de cinq ans) auprès de 1 452 femmes de 18 à 35 ans; 39,5 % (574) de ces femmes étaient nullipares et 84 % (482) n'avaient jamais été enceintes. Parmi les femmes ayant participé à cette étude, environ 40 % avaient 25 ans ou moins et environ 80 %, 11 %, 5 % et 1 % étaient d'origine blanche, hispanique, noire et asiatique, respectivement. L'indice de masse corporelle moyen était de 25,3 kg/m² (intervalle : 15,2 à 57,6 kg/m²). On a exclu les femmes qui avaient accouché moins de six semaines auparavant, qui avaient des antécédents de grossesse ectopique, qui présentaient des kystes de l'ovaire d'importance clinique, qui étaient atteintes du VIH ou qui étaient à risque élevé d'infections transmissibles sexuellement.

14.2 Résultats des études

L'indice de Pearl était de 0,16 après un an et de 0,29 après cinq ans. Le taux d'échec était d'environ 0,2 % après un an et le taux d'échec cumulatif, d'environ 1,4 % après cinq ans. Le taux d'échec comprend aussi les grossesses attribuables à une expulsion du système ou à une perforation non détectée. L'efficacité de KYLEENA est de plus de 99 % pour chaque année d'utilisation. Ses taux d'échec contraceptif ont été de moins de 0,5 % pour chaque année d'utilisation. Le [Tableau 7](#) ci-dessous présente les taux d'échec de KYLEENA selon la méthode Kaplan-Meier.

Tableau 7 : Taux d'échec et efficacité contraceptive de KYLEENA selon la méthode Kaplan-Meier

Moment de la mesure	Nombre de femmes	Nombre de grossesses	Taux d'échec selon la méthode Kaplan-Meier (%)	Taux d'échec IC de 95 %	Efficacité contraceptive (%)
1 ^{re} année	1 452	2	0,178	0,044–0,709	99,8 %
2 ^e année	1 206	4	0,371	0,139–0,988	99,6 %
3 ^e année	1 010	4	0,423	0,159–1,123	99,6 %
4 ^e année	773	1	0,147	0,021–1,038	99,8 %
5 ^e année	636	2	0,333	0,083–1,324	99,7 %
5 ans	1 452	13	1,445	0,823–2,531	98,5 %

Le taux d'échec selon la méthode Kaplan-Meier reflète la probabilité de grossesse en pourcentage, par année d'utilisation. Avec le risque persistant de grossesse dans le temps, le taux d'échec cumulatif augmente avec la durée de l'analyse. L'efficacité contraceptive est souvent exprimée en tant que 1- le taux d'échec de la contraception. Par exemple, taux d'efficacité contraceptive de KYLEENA au cours de la 1^{re} année d'utilisation : 99,8 % (1- 0,00178 = 0,99822)¹⁵.

¹⁵ Trussell J. Understanding contraceptive failure. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2009;23(2):199-209

On a inséré KYLEENA avec succès chez 1 445 (99,5 %) des 1 452 femmes traitées. La première tentative d'insertion a réussi chez 1 390 femmes sur 1 452 (95,7 %) et la seconde tentative a réussi chez 55 femmes sur 57 (96,5 %). Les chercheurs ont qualifié l'insertion de facile chez 1 302 femmes sur 1 452 (89,7 %). L'insertion a été jugée facile chez 84,3 % des femmes nullipares et 93,2 % des femmes primi ou multipares.

Chez la plupart des femmes, il n'y a eu aucune douleur (18,5 %, soit 268 femmes sur 1 452) ou seulement une douleur légère (47,0 %, soit 683 femmes sur 1 452) pendant l'insertion de KYLEENA. Au total, 400 femmes (27,5 %) ont ressenti une douleur modérée et 100 femmes (6,9 %) ont ressenti une douleur intense. La douleur avait tendance à être moins intense chez les femmes primi ou multipares que chez les femmes nullipares.

Au cours de l'étude pivot, 60 % des femmes (soit 870 femmes sur 1 452) ont utilisé KYLEENA pendant la durée prévue de trois ans¹⁶. Parmi les 707 femmes qui ont participé à la phase de prolongation de deux ans, 78 % (soit 550 femmes sur 707) ont terminé le traitement d'une durée globale de cinq ans¹⁴. Au cours des trois premières années, la majorité des abandons prématurés du traitement ont été attribuables aux effets indésirables (278 sujets, soit 19,1 %). Au cours de la phase de prolongation de deux ans, seulement 5,1 % des abandons prématurés du traitement ont été attribuables à un effet indésirable. Pendant les cinq années, l'abandon du traitement a été attribuable à des effets indésirables liés au progestatif dans 3,1 % des cas et à des troubles/anomalies des saignements (dont l'aménorrhée) dans 5,2 % des cas.

Renseignements généraux

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse typiques associés à diverses méthodes de contraception, ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours de la première année d'utilisation¹⁷.

Tableau 8 : Nombre de grossesses pour 100 femmes au cours de la 1^{re} année d'utilisation

Système intra-utérin (SIU) hormonal	Moins de 1
Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre	Moins de 1
Injection de progestérone	6
Contraceptif hormonal combiné (pilule, timbre ou anneau)	9
Diaphragme	12
Condom masculin	18
Condom féminin	21
Éponge, spermicide	12 à 28
Méthode du retrait	22
Planification familiale naturelle	24
Pas de méthode de contraception	85

¹⁶ Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1205-13

¹⁴ Gemzell-Danielsson K, et al. Evaluation of a New, Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive System Over 5 years of Use. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2016

¹⁷ Black A, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2015;37(10):936-42

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le lévonorgestrel (LNG) est utilisé largement et de diverses façons en gynécologie : comme composante progestative des contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie substitutive ou comme contraceptif unique dans les pilules minidosées, les implants sous-cutanés ou les systèmes intra-utérins. Le profil toxicologique du LNG après l'administration systémique ou locale est bien connu et les données indiquent que l'hormone est sans danger quand elle est utilisée dans les indications mentionnées ci-dessus.

Toxicité générale

Chez le rat et la souris, des études de toxicité à dose unique sur l'administration du LNG par les voies orale, intrapéritonéale et sous-cutanée indiquent que la toxicité aiguë est faible, les doses létales ayant été de l'ordre du gramme par kilogramme de poids corporel ($DL_{50} > 4 \text{ g/kg}$).

Études de biocompatibilité

Les matériaux et composants de KYLEENA ont été soumis à une vaste gamme de tests de biocompatibilité. Beaucoup de ces tests ont été effectués pendant le développement d'autres SIU libérant du LNG (52 mg et 13,5 mg), dont la plupart des matériaux sont les mêmes que ceux de KYLEENA. Par conséquent, les études sur d'autres SIU libérant du LNG (52 mg et 13,5 mg), ou sur des versions modifiées de ces systèmes, sont aussi pertinentes pour KYLEENA. Rien n'a évoqué une quelconque bio-incompatibilité; on n'a entre autres observé aucun potentiel génotoxique des composants de KYLEENA. On n'a pas observé d'intolérance systémique ou locale au cours des études de toxicité chronique chez le rat (administration intramusculaire et sous-cutanée) et chez le macaque de Buffon (insertion intra-utérine). Au cours des études sur le singe, les systèmes intra-utérins modifiés ont produit des modifications de l'endomètre semblables à celles observées au cours des études cliniques.

Il est peu probable que des concentrations cytotoxiques d'ions argent puissent être produites *in vivo* par l'anneau en argent dont est muni KYLEENA. Par ailleurs, comme l'exposition à l'anneau en argent pendant jusqu'à 39 semaines n'a pas mis en évidence de signe de potentiel hémolytique ou de mutagénicité *in vitro* ni d'intolérance locale ou systémique *in vivo*, il n'y a pas lieu de s'inquiéter de l'anneau en argent de KYLEENA, lequel permet la détection et la différenciation du système par l'échographie.

Sur la foi des résultats des études effectuées sur les matériaux de KYLEENA après stérilisation à l'oxyde d'éthylène, et compte tenu des indications de la norme ISO 10993, on considère que la limite de 2 ppm est justifiée d'un point de vue toxicologique et ne pose pas de risque pour la santé humaine.

Toxicité chronique

Des études de tolérance systémique ont été menées chez la souris, le rat, le chien et le singe avec le LNG ou le racémate d,l-norgestrel. Ces études ont donné les résultats prévus, ceux-ci ayant été conformes aux résultats produits chez des animaux de ces espèces par le traitement prolongé par d'autres progestatifs. La plupart des résultats pouvaient être directement liés à l'activité progestative du LNG sur les organes cibles ou sur la régulation endocrinienne. De plus, les résultats cliniques et les données de laboratoire obtenus chez les animaux d'une ou de plusieurs espèces – tels que l'augmentation de la prise de poids, les modifications des taux de lipides sériques (cholestérol ou triglycérides),

l'augmentation du fibrinogène plasmatique, l'augmentation de la vitesse de sédimentation du sang et la réduction des valeurs des paramètres érythrocytaires – sont des effets bien connus de l'administration de doses répétées de progestatifs, y compris de la progestérone, dans les espèces étudiées.

Au cours d'études de toxicité chronique de neuf mois sur des singes, la tolérance locale et systémique de SIU-LNG administrés par voie intra-utérine a été bonne. L'exposition au SIU-LNG a produit les effets pharmacologiques typiques du LNG, tels que l'aménorrhée ou la réduction de l'intensité et de la fréquence des règles. On a jugé que les anomalies histologiques endométriales, observées tant chez les animaux traités par le LNG que chez les animaux témoins ayant reçu le placebo, telles que légère hémorragie superficielle, nécrose superficielle légère ou modérée, légère infiltration cellulaire inflammatoire et hyperplasie focale légère ou modérée, étaient attribuables à l'effet mécanique du SIU. Les autres effets progestatifs, tels qu'une atrophie des glandes endométriales accompagnée d'une décidualisation du stroma endométrial, sont des effets endocriniens typiques du LNG et non des signes d'intolérance locale.

Cancérogénicité

L'effet du LNG sur l'induction de l'hyperplasie mammaire (acineuse et/ou canalaire) chez le chien est considéré comme un effet spécifique à l'espèce. On n'a pas observé d'altérations liées au composé au cours des études sur les effets tumorigènes du LNG sur la souris, le rat et le singe. Chez le chien, l'administration prolongée par voie orale de la plus forte dose quotidienne de LNG, soit 0,5 mg/kg, a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires bénignes. On suppose que cet effet bien connu des progestatifs chez le chien est causé par la stimulation de la sécrétion d'hormones de croissance, qui a un effet mammothrophique dans cette espèce. On sait que la régulation endocrinienne et la sensibilité de la glande mammaire aux progestatifs et à l'hormone de croissance sont particulières au chien et qu'elles n'ont aucune valeur prédictive pour l'évaluation du risque chez l'humain. Par conséquent, compte tenu de la biocompatibilité et de l'absence de génotoxicité du SIU libérant du LNG et de ses composants, de l'absence d'effets prolifératifs ou néoplasiques au cours des études de tolérance locale et systémique chez le rat et le singe et de la vaste expérience clinique de l'utilisation du LNG et d'un autre SIU libérant du LNG (52 mg), on considère que KYLEENA n'a pas de potentiel carcinogène.

Génotoxicité

Des tests de mutagénicité ont été effectués sur le LNG pour déterminer s'il produisait des mutations géniques et des aberrations chromosomiques. Selon les résultats des tests *in vitro* et *in vivo*, le LNG ne semble pas avoir de potentiel mutagène. On a aussi effectué des tests pour déterminer si le LNG pouvait produire une réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rat *in vitro* (test de synthèse d'ADN non programmée) et entraîner la formation d'adduits à l'ADN dans des coupes de foie humain *in vitro*. Aucun de ces tests n'a donné à penser que le LNG avait un potentiel génotoxique.

Le SIU libérant du LNG et ses composants n'ont pas semblé avoir de pouvoir génotoxique *in vitro* ou *in vivo*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Une version préliminaire du système KYLEENA a été étudiée chez le lapin après son administration intra-utérine. L'absence de toxicité maternelle, d'embryotoxicité, de tératogénicité et d'effets sur le développement fœtal liés au composé chez des lapines gravides donne à penser que KYLEENA n'est pas toxique pour la reproduction.

Le LNG ou le norgestrel ont fait l'objet de tests de toxicité pour la reproduction visant à évaluer les effets sur la fertilité et la toxicité péri-/postnatale chez le rat et sur l'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. On ne s'attend pas à observer d'effets indésirables aux doses cliniquement pertinentes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr KYLEENA®

Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **KYLEENA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre trouble médical et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KYLEENA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Les contraceptifs hormonaux, y compris **KYLEENA**, **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour vous protéger contre les ITS, vous pouvez utiliser des condoms avec **KYLEENA**.
- La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Parlez à votre professionnel de la santé des risques du tabagisme.
- **KYLEENA** peut s'incruster dans la paroi de l'utérus ou encore la percer. En cas de graves douleurs abdominales ou pelviennes, accompagnées ou non de saignements vaginaux, communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on KYLEENA?

KYLEENA est utilisé pour prévenir la grossesse pendant au maximum cinq ans.

Comment KYLEENA agit-il?

KYLEENA est un système intra-utérin (SIU) qui est inséré dans l'utérus par un professionnel de la santé. **KYLEENA** agit en libérant lentement une petite quantité d'une hormone appelée « lévonorgestrel » directement dans l'utérus chaque jour. Le lévonorgestrel est semblable à une hormone sexuelle produite par l'organisme. De nombreuses pilules anticonceptionnelles contiennent du lévonorgestrel.

KYLEENA peut prévenir la grossesse de diverses façons :

- en réduisant l'épaississement mensuel de la muqueuse de l'utérus
- en épaississant le mucus du col de l'utérus (ce qui entrave le passage des spermatozoïdes dans le col de l'utérus)
- en entravant le mouvement et la fonction des spermatozoïdes.

Ensemble, ces effets empêchent les spermatozoïdes d'entrer en contact avec l'ovule, ce qui prévient la grossesse.

KYLEENA ne contient aucun œstrogène.

Des essais cliniques ont révélé qu'il y avait moins d'une grossesse par année pour 100 utilisatrices de KYLEENA.

KYLEENA est une méthode de contraception réversible à longue durée d'action (MCRAP). Ces méthodes sont très efficaces pour prévenir la grossesse. Elles peuvent être utilisées pendant longtemps et sont faciles d'emploi.

Autres méthodes de contraception

Il existe d'autres méthodes de contraception. Utilisées correctement, ces autres méthodes sont assez efficaces pour beaucoup de femmes.

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse typiques associés à diverses méthodes de contraception ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours de la première année d'utilisation.

Nombre de grossesses pour 100 femmes au cours de la 1^{re} année d'utilisation

Système intra-utérin (SIU) hormonal	moins de 1
Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre	moins de 1
Injection de progestérone	6
Contraceptif hormonal combiné (pilule, timbre ou anneau)	9
Diaphragme	12
Condom masculin	18
Condom féminin	21
Éponge, spermicide	12 à 28
Méthode du retrait	22
Planification familiale naturelle	24
Aucune méthode	85

Les taux de grossesse donnés dans le tableau varient beaucoup, parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes de contraception avec autant de soin ni de régularité. Chez les femmes qui utilisent régulièrement une méthode de contraception, le taux de grossesse peut être plus faible, tandis que chez d'autres, il se situe vers le milieu de l'intervalle. Cette observation ne s'applique pas aux SIU et aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus et ne dépendent pas de la fidélité des utilisatrices au traitement.

Quels sont les ingrédients de KYLEENA?

Ingrédient médicamenteux : lévonorgestrel

Ingrédients non médicinaux : argent, élastomère de polydiméthylsiloxane, phtalocyanine de cuivre, polyéthylène, polypropylène, silice colloïdale anhydre, sulfate de baryum

KYLEENA se présente sous la forme posologique suivante :

Système intra-utérin (SIU) : 19,5 mg de lévonorgestrel

N'utilisez pas KYLEENA :

- si vous...
 - êtes allergique au lévonorgestrel ou à un des autres ingrédients de KYLEENA ou des composants du contenant
 - êtes ou croyez être enceinte.
- si vous présentez ou avez déjà présenté...
 - un syndrome inflammatoire pelvien (SIP)
 - une infection non traitée du vagin et/ou du col de l'utérus
 - une infection de l'utérus après un accouchement
 - des saignements vaginaux inexpliqués
 - un trouble de l'utérus qui déforme l'intérieur de l'utérus, telles de grosses masses anormales (fibromes)
 - des anomalies des cellules du col de l'utérus (votre professionnel de la santé vous le dira)
 - une tumeur connue ou soupçonnée qui est causée par des progestatifs (des hormones), dont le cancer du sein
 - une maladie, un trouble ou une tumeur du foie
 - une infection de l'utérus après un avortement au cours des trois derniers mois
 - un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus
 - un SIU ou un DIU est déjà présent dans votre utérus
 - des tumeurs liées à la grossesse
 - une infection des valvules du cœur ou de la membrane qui tapisse les cavités cardiaques (endocardite bactérienne).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KYLEENA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous allaitez
- vous avez accouché au cours des 36 dernières semaines
- vous avez déjà eu une grossesse ectopique (développement à l'extérieur de l'utérus d'un ovule fécondé); le risque de grossesse ectopique est plus élevé si vous utilisez KYLEENA mais tombez quand même enceinte
- vous avez subi une chirurgie des trompes de Fallope
- vous avez des antécédents de kystes de l'ovaire; KYLEENA accroît le risque de kystes de l'ovaire
- vous avez des saignements menstruels inhabituels ou des antécédents de saignements menstruels abondants
- vous avez des pertes vaginales inhabituelles ou désagréables (p. ex. malodorantes) ou des démangeaisons vaginales

- vous avez des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, de crises cardiaques ou d'autres troubles cardiaques
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'hypertension ou de taux anormaux de lipides (corps gras) dans le sang
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang (thrombose)
- vous présentez une anomalie cardiaque ou des troubles des valvules cardiaques
- vous êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète
- vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes du foie ou de jaunisse (coloration jaune de la peau, du blanc des yeux et/ou des ongles)
- vous prenez d'autres médicaments
- vous avez des antécédents de migraines, d'étourdissements ou de vision trouble
- vous souffrez de maux de tête intenses
- vous avez des antécédents de troubles émotionnels, tels que la dépression
- vous fumez
- vous présentez un surpoids ou avez un indice de masse corporelle supérieur à la normale (IMC ≥ 40 kg/m²)
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, une maladie auto-immune.

Autres mises en garde

KYLEENA n'a pas été étudié chez les femmes de moins de 18 ans.

Si vous consultez un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous utilisez KYLEENA. Si vous devez subir un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), vous devez le dire à votre professionnel de la santé. Cet examen est sans danger chez les utilisatrices de KYLEENA dans la plupart des conditions habituelles.

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, vous devez le dire à votre professionnel de la santé. La contraception hormonale peut modifier les résultats de certaines épreuves. Si vous devez subir une intervention chirurgicale exigeant que vous gardiez le lit pendant une longue période, dites-le aussi à votre professionnel de la santé.

KYLEENA ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé de quatre à douze semaines après l'insertion de KYLEENA. Il doit y avoir une consultation de suivi au moins une fois par année. Au cours des consultations, le professionnel de la santé pourrait prendre votre pression sanguine et vous faire un examen des seins, un examen pelvien (y compris un test de Papanicolaou) et un examen de l'abdomen. Suivez à la lettre les directives qui vous sont données, sans quoi vous pourriez tomber enceinte.

Si vous et votre professionnel de la santé décidez que pour vous, les avantages de KYLEENA l'emportent sur les risques, vous devez connaître les renseignements ci-dessous

1 Troubles sanguins et cardiaques (dont caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque de caillot de sang et d'autres troubles cardiaques.

Informez sans tarder votre professionnel de la santé en cas...

- de douleur vive à la poitrine, de toux avec expectoration de sang ou d'essoufflement soudain, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon
- de douleur et/ou d'enflure de la jambe, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe
- de douleur thoracique constrictive ou de sensation d'oppression, symptômes pouvant témoigner d'une crise cardiaque
- de mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, de vomissements, d'étourdissements ou d'évanouissement, de troubles de la vue ou de la parole ou de faiblesse ou d'engourdissement d'un bras ou d'une jambe, symptômes pouvant témoigner d'un accident vasculaire cérébral
- de vision trouble ou de perte totale soudaine de la vue ou de douleur ou de pression dans l'œil, symptômes pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Dans de rares cas, un caillot peut aussi se former dans l'œil, ce qui cause de graves troubles visuels. Un caillot peut aussi se former dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, ce qui porte atteinte au membre ou en entraîne l'amputation.

2 Cancer du sein

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez des utilisatrices d'un autre SIU libérant du lévonorgestrel. Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'apparition des premières règles avant 12 ans, le fait de n'avoir pas eu d'enfant, une première grossesse à terme après 30 ans, le fait de n'avoir jamais allaité et la consommation quotidienne d'alcool.

Si vous observez une masse dans vos seins, dites-le à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé devrait vous apprendre à effectuer l'auto-examen des seins quand vous utilisez KYLEENA.

3 Diabète

Si vous êtes atteinte de diabète et utilisez KYLEENA, votre glycémie (taux de sucre dans le sang) doit être surveillée de près.

4 Infections

Au cours des trois semaines suivant l'insertion d'un SIU/DIU, le risque d'une grave infection pelvienne appelée syndrome inflammatoire pelvien (SIP) est accru. Les autres facteurs de risque connus de SIP sont les multiples partenaires sexuels, les rapports sexuels fréquents, les infections transmissibles sexuellement (ITS) et le jeune âge.

Le SIP peut causer de graves problèmes tels que difficulté à concevoir, grossesse hors de l'utérus (grossesse ectopique) ou douleur pelvienne qui ne disparaît pas. Le SIP est en général traité au moyen d'antibiotiques. Dans les cas graves, le SIP peut exiger une chirurgie.

Si vous présentez des signes de SIP, dites-le à votre professionnel de la santé sans tarder. Ces signes comprennent saignements prolongés ou abondants, pertes vaginales inhabituelles, douleur de la partie inférieure de l'estomac, rapports sexuels douloureux, frissons ou fièvre.

5 Grossesse ectopique

Le risque de grossesse est faible pendant l'utilisation de KYLEENA. Toutefois, si vous utilisez KYLEENA et tombez enceinte, le risque de grossesse ectopique (grossesse hors de l'utérus) est accru. La grossesse ectopique est un état grave. Si vous avez une douleur de la partie inférieure de l'abdomen, surtout si vous n'avez pas eu vos règles et/ou si vous avez des saignements inattendus, vous devez le dire sans tarder à votre professionnel de la santé, car ce sont des signes de grossesse ectopique possible.

6 Kystes de l'ovaire

Les kystes (poches remplies de liquide) de l'ovaire sont courants chez les utilisatrices de KYLEENA. Ces kystes disparaissent en général d'eux-mêmes après quelques mois, mais peuvent parfois être douloureux et exiger des soins médicaux.

7 Perforation utérine

KYLEENA peut s'incruster dans la paroi de l'utérus ou encore la percer. C'est ce qu'on appelle une perforation. Elle survient rarement, mais habituellement au cours de l'insertion. En cas de perforation, KYLEENA doit être retiré.

Le risque de perforation est plus grand chez les femmes qui allaitent au moment de l'insertion de KYLEENA. Le risque est aussi plus grand quand KYLEENA est inséré jusqu'à 36 semaines après un accouchement. Le risque de perforation peut être plus grand chez les femmes dont l'utérus a une forme différente ou est fixe et incliné vers l'arrière.

8 Utilisation pendant l'allaitement

Vous pouvez utiliser KYLEENA pendant l'allaitement. De petites quantités de l'hormone que contient KYLEENA ont été retrouvées dans le lait d'utilisatrices d'un SIU différent, mais elles ne semblent pas avoir d'effet défavorable sur la santé du bébé quand la mère commence à utiliser KYLEENA six semaines après l'accouchement. Le lévonorgestrel ne semble pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. On a toutefois signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant KYLEENA.

9 Utilisation pendant la grossesse

En cas de grossesse pendant l'utilisation de KYLEENA, il faut retirer le système dès que possible, faute de quoi les risques de fausse couche ou d'accouchement avant terme sont plus élevés. On ne sait pas si KYLEENA peut avoir des effets à long terme chez le bébé s'il demeure en place pendant la grossesse. Le retrait de KYLEENA peut entraîner une fausse couche. Si KYLEENA ne peut être retiré, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les avantages et les risques de la poursuite de la grossesse et les effets possibles sur l'enfant à naître.

10 Utilisation après la grossesse et l'avortement

Après un accouchement, KYLEENA doit être inséré seulement une fois que la taille de l'utérus est de nouveau normale. KYLEENA ne doit pas être inséré moins de six semaines après un accouchement.

KYLEENA peut être inséré immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre de la grossesse. En cas d'avortement survenant au deuxième trimestre, le professionnel de la santé doit laisser passer au moins six semaines ou attendre que l'utérus ait repris sa taille normale avant d'insérer KYLEENA.

11 Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de KYLEENA

Si vous désirez concevoir, demandez à votre professionnel de la santé de retirer KYLEENA. Vous retrouverez votre degré de fécondité habituel après le retrait du système.

12 Bris de KYLEENA

Le bris de KYLEENA est possible, surtout au cours d'un retrait difficile. Il faut localiser et retirer les pièces qui se sont détachées, ce qui peut exiger une chirurgie.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines

On n'a pas étudié l'effet de KYLEENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Vous ne devez pas prendre le volant ni utiliser une machine avant de savoir comment vous réagissez à KYLEENA.

Quel sera l'effet de KYLEENA sur mes règles?

KYLEENA pourrait modifier votre cycle menstruel. Au cours des trois à six premiers mois, vos règles pourraient devenir irrégulières et il pourrait y avoir une augmentation du nombre de jours où vous avez des saignements. Il se pourrait aussi que vous ayez souvent de petites pertes de sang ou de légers saignements vaginaux. Chez certaines femmes, les saignements sont abondants ou prolongés pendant cette période. Le cas échéant, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

Il y aura probablement une réduction graduelle globale de l'importance des pertes de sang mensuelles et du nombre de jours où vous avez des saignements. Certaines utilisatrices de KYLEENA finissent par ne plus avoir de règles.

Une fois KYLEENA retiré, les règles devraient se normaliser.

Et si je cesse d'avoir des règles?

Avec le temps, l'utilisation de KYLEENA peut faire cesser les règles, en raison de l'effet de l'hormone sur la muqueuse utérine. La muqueuse cesse de se gorger de sang chaque mois, ce qui élimine ou réduit beaucoup les saignements par rapport aux règles normales. Cela ne veut pas nécessairement dire que vous êtes ménopausée ou enceinte.

Toutefois, si vous aviez des règles régulières puis cessez d'en avoir pendant six semaines ou plus, il se peut que vous soyez enceinte. Vous devez alors en parler à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

dans votre utérus, puis coupera les fils du système à la longueur voulue. L'insertion du système ne prend que quelques minutes.

Chez la plupart des femmes, il n'y a aucune douleur ou seulement une légère douleur pendant l'insertion de KYLEENA, mais certaines femmes peuvent éprouver une sensation gênante. Vous pourriez discuter avec votre professionnel de la santé de la prise d'un analgésique ou de l'utilisation d'un anesthésique local.

Certaines femmes peuvent se sentir étourdies après l'insertion de KYLEENA, mais un court repos permet d'y remédier. Chez les femmes qui souffrent d'épilepsie, l'insertion du système peut déclencher une crise d'épilepsie. Vous pourriez aussi avoir des saignements pendant ou immédiatement après l'insertion de KYLEENA. Après l'insertion, vous pourriez ressentir des douleurs ressemblant à des crampes menstruelles, mais ces douleurs disparaissent généralement en quelques jours.

Il est peu fréquent que KYLEENA perce la paroi de l'utérus pendant son insertion, mais, le cas échéant, il doit être retiré.

À quel moment faut-il insérer KYLEENA?

KYLEENA doit être inséré au cours des sept jours suivant le début des règles. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. Si vous êtes sûre de ne pas être enceinte, KYLEENA peut aussi être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel. Veuillez indiquer à votre professionnel de la santé si vous avez eu des relations sexuelles non protégées depuis vos dernières règles. Si l'insertion est effectuée plus de sept jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des sept jours suivants. KYLEENA ne doit pas servir de contraceptif d'urgence.

Quand KYLEENA doit être remplacé, il n'est pas nécessaire d'attendre le début des règles : un autre système KYLEENA peut être inséré à tout moment pendant le cycle.

En combien de temps KYLEENA commence-t-il à agir?

KYLEENA commence à agir sur-le-champ quand il est inséré au cours des sept jours suivant le début des règles. Il est préférable d'attendre de 24 à 48 heures avant d'avoir des rapports sexuels en cas de malaise. Si l'insertion est effectuée plus de 7 jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme pendant les 7 jours suivants, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 jours suivants.

À quelle fréquence dois-je faire vérifier KYLEENA?

Vous devez faire vérifier KYLEENA environ quatre à douze semaines après l'insertion, après douze mois, puis une fois par année jusqu'à ce qu'il soit retiré. KYLEENA peut demeurer en place pendant jusqu'à cinq ans avant de devoir être retiré. Votre professionnel de la santé vous remettra une fiche de rappel après avoir inséré KYLEENA. Conservez cette fiche jusqu'au retrait de KYLEENA et apportez-la avec vous à tous vos rendez-vous.

Comment puis-je m'assurer que KYLEENA est en place?

Après chaque menstruation, ou environ une fois par mois, vérifiez par le toucher que les fils du système sont toujours en place. Votre professionnel de la santé vous dira comment faire. Ne tirez pas sur les fils pour éviter de retirer accidentellement KYLEENA.

Si vous ne pouvez pas trouver les fils, il se peut que KYLEENA ait été expulsé ou ait percé l'utérus (perforation). Consultez votre professionnel de la santé et, dans l'intervalle, utilisez une méthode de contraception sans hormones (comme un condom). Vous devez aussi consulter votre professionnel de la santé si vous pouvez toucher à l'extrémité de KYLEENA lui-même.

Sent-on KYLEENA pendant les rapports sexuels?

On recommande d'attendre de 24 à 48 heures après l'insertion de KYLEENA pour avoir des rapports sexuels. Ni vous ni votre partenaire ne devriez pouvoir sentir KYLEENA pendant les rapports sexuels. Dans le cas contraire, ou si vous ressentez des douleurs, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avant que votre professionnel de la santé ait vérifié que KYLEENA est toujours dans la bonne position.

Votre partenaire pourrait sentir les fils du système pendant les rapports sexuels

Puis-je utiliser des tampons ou des coupes menstruelles?

L'utilisation de serviettes hygiéniques est recommandée. Si vous utilisez des tampons ou des coupes menstruelles, assurez-vous de ne pas tirer sur les fils de KYLEENA quand vous les remplacez.

KYLEENA peut-il sortir de l'utérus?

KYLEENA peut sortir de lui-même de l'utérus, mais cela est peu probable. Pendant les règles, KYLEENA pourrait être expulsé totalement ou partiellement, surtout si vous présentez un surpoids ou avez des antécédents de règles abondantes. Si KYLEENA est délogé, il pourrait ne pas produire l'effet voulu. Le cas échéant, il ne confère pas de protection contre la grossesse.

Certains des symptômes d'expulsion sont les douleurs et les saignements anormaux, mais KYLEENA peut aussi être expulsé sans que vous vous en aperceviez. L'augmentation inhabituelle du flux menstruel pourrait être un signe d'expulsion de KYLEENA.

Si vous croyez que KYLEENA est sorti de l'utérus (totalement ou partiellement), évitez les rapports sexuels ou utilisez une méthode de contraception non hormonale (comme un condom) et consultez votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait effectuer une échographie et une radiographie pour déterminer si KYLEENA est sorti de l'utérus. KYLEENA doit être retiré s'il a été partiellement expulsé. Un nouveau système KYLEENA peut être inséré une fois que la possibilité de grossesse a été écartée. Votre professionnel de la santé déterminera ce qu'il convient de faire chez vous.

Retrait de KYLEENA

KYLEENA ne doit pas demeurer en place pendant plus de cinq ans. Votre professionnel de la santé peut facilement retirer KYLEENA si vous désirez concevoir.

Vous pourriez concevoir après le retrait de KYLEENA si vous avez eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente. Comme vous pourriez concevoir dès que KYLEENA est retiré, vous devez utiliser une autre méthode de contraception si vous ne voulez pas que cela se produise. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux, car vous pourriez devoir commencer à utiliser votre nouvelle méthode sept jours avant le retrait de KYLEENA pour ne pas concevoir. Si vous avez eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente, dites-le à votre professionnel de la santé.

Dose omise

Si vous désirez continuer d'utiliser KYLEENA après cinq ans, votre professionnel de la santé peut insérer un autre système après avoir retiré le vieux. Si KYLEENA était en place depuis plus de cinq ans, vous pourriez être enceinte. Le professionnel de la santé doit s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant d'insérer un autre système.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KYLEENA?

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de KYLEENA n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».

- acné/peau grasse
- nausées
- chute des cheveux
- infection des ovaires, des trompes de Fallope ou de l'utérus
- règles douloureuses
- douleur/gêne mammaire
- pertes vaginales
- pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, le ventre ou les jambes
- bris du SIU
- pression sanguine accrue.

Les effets secondaires de KYLEENA sont plus fréquents au cours des premiers mois d'utilisation et s'atténuent graduellement par la suite. Les changements des saignements menstruels sont les effets secondaires les plus courants de KYLEENA au cours des premiers mois suivant son insertion, mais ces effets devraient s'atténuer avec le temps.

Peu de femmes utilisant KYLEENA après l'accouchement ont signalé une baisse de production de lait.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Modifications des saignements vaginaux : augmentation ou diminution du volume des saignements menstruels, petites pertes de sang, saignements peu fréquents et absence de saignements	✓		
Infection vaginale (inflammation du vagin ou de la région voisine) : démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles ou abondantes		✓	
Maux de tête	✓		
Douleur abdominale/douleur pelvienne	✓		
Kystes de l'ovaire : douleur pelvienne, rapports sexuels douloureux, ballonnement ou gonflement abdominal et selles douloureuses. (Les kystes disparaissent en général d'eux-mêmes en quelques mois et peuvent ne pas causer de symptômes. Les kystes graves sont peu courants.)	✓		
FRÉQUENT			
Expulsion (KYLEENA est sorti de l'utérus) : augmentation inhabituelle du flux menstruel		✓	
Migraine	✓		
Humeur dépressive/dépression : humeur triste persistante. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Infection pelvienne : douleur constante de la partie inférieure de l'estomac accompagnée de fièvre ou de pertes vaginales inhabituelles		✓	
Grossesse intra-utérine, fausse couche ou grossesse ectopique : douleur constante de la partie inférieure de l'estomac accompagnée de nausées ou d'une sensibilité des seins et/ou de saignements vaginaux		✓	
Perforation de l'utérus (KYLEENA est incrusté dans la paroi de l'utérus ou l'a percée) : douleur intense de la partie inférieure de l'abdomen parfois accompagnée de saignements		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Réaction allergique dont démangeaisons et éruption cutanée, et enflure du visage, des lèvres, des joues, de la langue et/ou de la gorge			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les veines profondes des jambes ou des bras) : enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chaud au toucher ou sembler rouge			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur thoracique qui peut être aggravée par l'inspiration profonde, toux, toux avec crachat sanglant, essoufflement			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang au cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotement soudain du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un côté du corps, mal de tête, vision floue ou difficulté à avaler ou à parler apparaissant soudainement, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

Gardez KYLEENA hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur KYLEENA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>) ou peut être obtenu en communiquant avec Bayer au 1-800-265-7382.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

Dernière révision : 01 Novembre 2021

© 2021, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc