

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kyleena 19,5 mg intrauterinný inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Intrauterinný inzert obsahuje 19,5 mg levonorgestrelu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Podrobné informácie o rýchlosti uvoľňovania, pozri časť 5.2.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intrauterinný inzert (IUS).

Liek sa skladá z belavého až bledožltého jadra s liečivom pokrytého takmer nepriehľadnou membránou, ktoré je umiestnené na vertikálnej časti telieska v tvare T. Ďalej sa na vertikálnej časti telieska nachádza strieborný krúžok umiestnený v blízkosti horizontálnych ramienok. Biele teliesko v tvare T má na jednom konci vertikálnej časti slučku a na druhom konci dve horizontálne ramienka. Modro sfarbené vlákna slúžiace na odstránenie inzertu sú pripojené k slučke. Vertikálna časť intrauterinného inzertu je umiestnená v zavádzacej trubičke na konci zavádzača. Zavádzač sa skladá z držiaka a posúvača, ktoré sú vybavené indikátorom, zámkom, ohybnou zavádzacou trubičkou a piestom. Vlákna na odstránenie inzertu sa nachádzajú vo vnútri zavádzacej trubičky a držiaku.

Rozmery Kyleeny: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoncepcia na až 5 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Kyleena sa zavedie do dutiny maternice a je účinná počas až piatich rokov.

Zavedenie a odstránenie / výmena

Odporúča sa, aby Kyleenu zaviedli iba lekári, ktorí majú skúsenosti so zavedením IUS a/alebo absolvovali školenie o postupe zavedenia Kyleeny.

Kyleena sa zavedie do dutiny maternice do siedmich dní od začiatku menštruácie. Kyleenu možno nahradiť novým inzertom kedykoľvek počas cyklu. Kyleenu možno tiež zaviesť okamžite po potrate v prvom trimestri.

Po pôrode sa má zavedenie odložiť, až kým nie je maternica úplne zavinutá, no nie pred ukončením šestonedelia. Ak je zavinutie významne spomalené, treba zvážiť odloženie zavedenia až na 12. týždeň po pôrode.

V prípade komplikácie pri zavedení a/alebo nezvyčajnej bolesti či krvácaní počas alebo po zavedení sa má zvážiť možnosť perforácie a majú sa prijať vhodné kroky, ako je fyzikálne vyšetrenie a ultrazvuk. Samotné lekárske vyšetrenie nemusí byť na vylúčenie čiastočnej perforácie maternice postačujúce.

Ultrazvukom možno Kyleenu odlíšiť od iných IUS pomocou kombinácie viditeľného strieborného krúžku a modro sfarbených vlákien na odstránenie inzertu. Teliesko Kyleeny v tvare T obsahuje síran bárnatý, ktorý zabezpečuje jeho viditeľnosť pri röntgenovom vyšetrení.

Kyleena sa odstraňuje jemným ťahom vlákien lekáskymi kliešťami. Ak nie sú vlákna viditeľné a pri vyšetrení ultrazvukom sa zistí, že sa inzert nachádza v dutine maternice, možno ho odstrániť pomocou úzkeho peánu. Toto si môže vyžadovať dilatáciu kanála krčka maternice alebo chirurgický zákrok.

Inzert sa má odstrániť najneskôr do konca piateho roka. Ak si pacientka praje túto metódu antikoncepcie používať aj naďalej, okamžite po odstránení pôvodného inzertu sa môže zaviesť nový inzert.

Ak si pacientka neželá otehotnieť, odstránenie inzertu sa má vykonať do 7 dní od začiatku menštruácie, za predpokladu, že pacientka má pravidelnú menštruáciu. Ak sa inzert odstráni v inom čase počas cyklu alebo pacientka nemá pravidelnú menštruáciu a mala počas posledného týždňa pohlavný styk, potom je u nej riziko otehotnenia.

Pre zachovanie nepretržitej antikoncepcnej ochrany sa má ihneď zaviesť nový inzert alebo sa má zahájiť alternatívna metóda antikoncepcie.

Po odstránení Kyleeny sa má inzert skontrolovať, či je intaktný.

Staršie pacientky

Kyleena nie je indikovaná na používanie u žien po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Kyleena sa neskúmala u žien s poruchou funkcie pečene. Kyleena je kontraindikovaná u žien s akútnym ochorením alebo nádorom pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Kyleena sa neskúmala u žien s poruchou funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Používanie tohto lieku pred menarché nie je indikované. Údaje o bezpečnosti a účinnosti použitia u adolescentiek, pozri časť 5.1.

Spôsob podávania

Zavedenie má vykonať iba kvalifikovaný lekár za aseptických podmienok.

Kyleena sa dodáva v sterilnom obale spolu s integrovaným zavádzačom, ktorý umožňuje zavedenie jednou rukou. Balenie sa má otvoriť až bezprostredne pred zavedením. Opätovne nesterilizujte. Kyleena je určená len na jednorazové použitie. Nepoužívajte, ak je blister porušený alebo otvorený. Nezavádzajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kyleena sa dodáva spolu s informačnou kartou pre pacientku, ktorá je vložená vo vonkajšej škatuľke.

Po zavedení informačnú kartu pre pacientku vyplňte a odovzdajte ju používateľke.

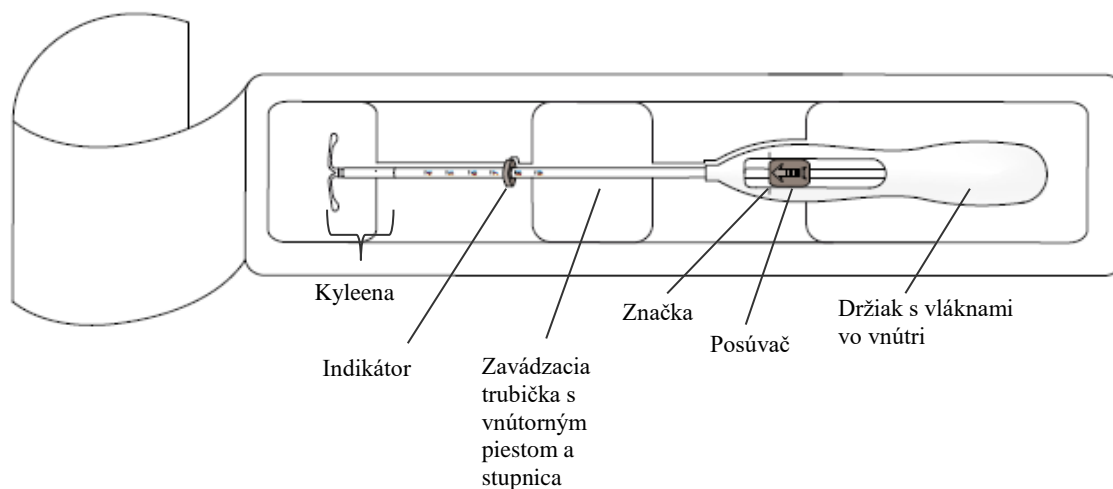
Príprava na zavedenie

- Vyšetrite pacientku, aby ste určili veľkosť a polohu maternice s cieľom zistiť akékoľvek prejavy akútnych infekcií pohlavných orgánov alebo iné kontraindikácie na zavedenie Kyleeny. Ak nie je možné vylúčiť graviditu, je nutné vykonať tehotenský test.
- Na vizualizáciu cervixu zaveďte pošvové zrkadlo a potom dôkladne dezinfikujte cervix a pošvu vhodným antiseptickým roztokom.
- V prípade potreby využite pomoc zdravotnej sestry.
- Predný pysk cervixu zachyťte do peánu alebo iných klieští na stabilizáciu maternice. Ak je fixovaná retroverzia maternice môže byť vhodnejšie zachytiť zadný pysk cervixu. Môže sa použiť jemný ťah na kliešte, aby sa vyrovnal cervikálny kanál. Kliešte majú zostať v tejto polohe a má sa udržiavať jemný vyvažujúci ťah počas celého priebehu zavedenia.
- Cez cervikálny kanál zaveďte uterinnú sondu do dutiny maternice až po fundus na zmeranie hĺbky a potvrdenie smeru dutiny maternice a na vylúčenie akýchkoľvek známok intrauterinných abnormalít (napr. septa, submukózných myómov) alebo predtým zavedenej intrauterinnej antikoncepcie, ktorá sa neodstránila. Ak sa objavia ťažkosti, zvážte dilatáciu kanála. Ak sa vyžaduje dilatácia kanála krčka maternice, zvážte použitie analgézie a/alebo paracervikálneho bloku.

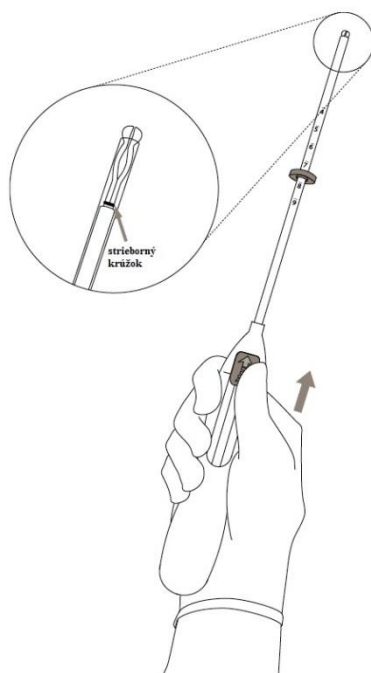
Zavedenie

1. Najprv úplne otvorte sterilné balenie (Obrázok 1). Potom použite aseptický postup a sterilné rukavice.

Obrázok 1



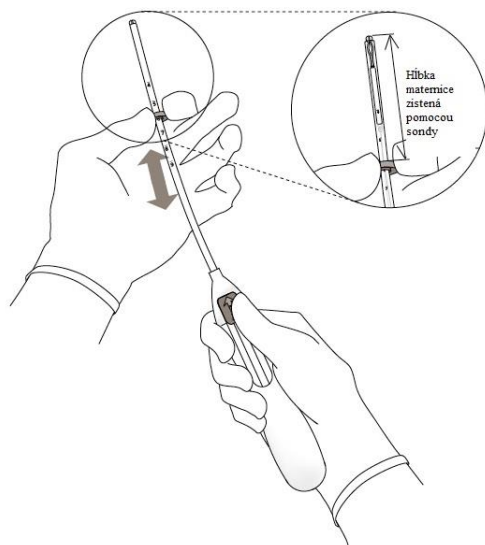
2. Zatlačte posúvač **dopredu** v smere šípky do najvzdialenejšej polohy, aby ste umiestnili Kyleenu do zavádzacej trubičky (Obrázok 2).



Obrázok 2

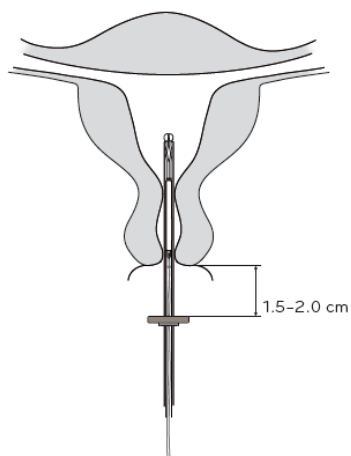
UPOZORNENIE! Nezatláčajte posúvač smerom nadol, pretože to môže predčasne uvoľniť Kyleenu. Ak sa Kyleena uvoľní, nebude možné ju zaviesť.

3. Držte posúvač v najvzdialenejšej polohe, nastavte **horný koniec** indikátora, aby zodpovedal hĺbke maternice zistenej pomocou sondy (Obrázok 3).



Obrázok 3

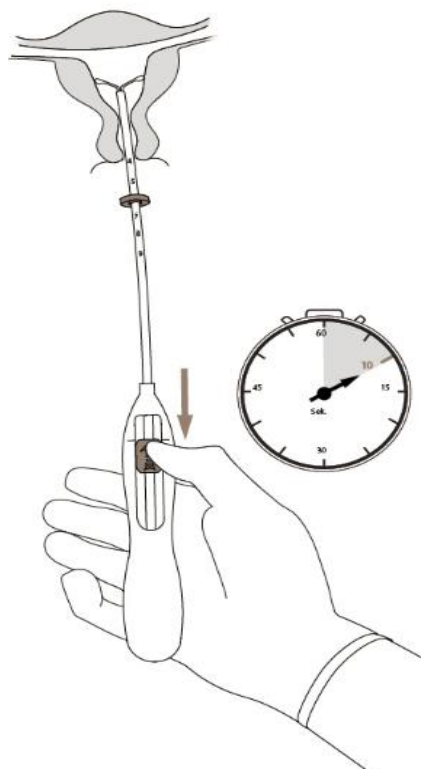
4. Počas držania posúvača v **najvzdialenejšej** polohe, zasuňte zavádzač cez kanál krčka maternice do maternice, až kým indikátor nie je vo vzdialenosti asi 1,5-2 cm od krčka maternice (Obrázok 4).



Obrázok 4

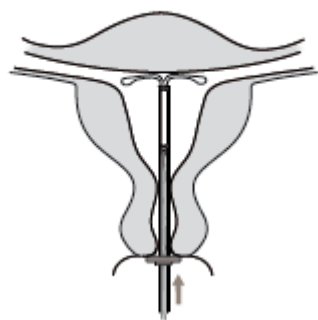
UPOZORNENIE! Zavádzač nezasúvajte nasilu! V prípade potreby dilatujte kanál krčka maternice.

5. Počas držania zavádzača v stabilnej polohe **stiahnite posúvač po značku**, aby sa otvorili horizontálne ramienka Kyleeny (Obrázok 5). Počkajte 5-10 sekúnd, aby sa horizontálne ramienka úplne otvorili.



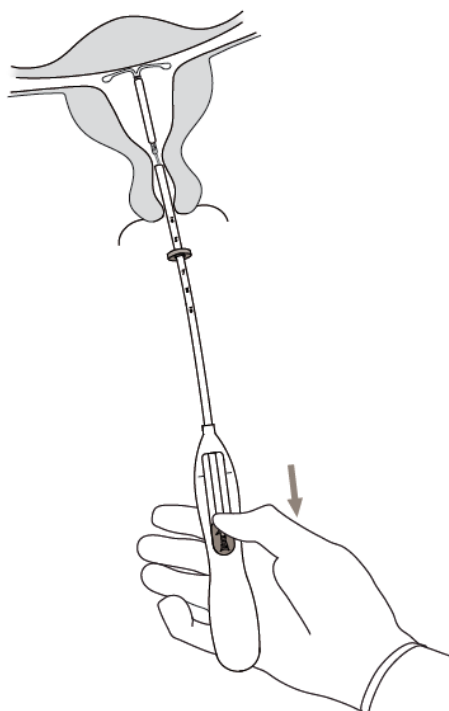
Obrázok 5

6. Jemne zasuňte zavádzač smerom k fundu maternice, kým sa indikátor nedotkne krčka maternice. Kyleena sa teraz dotýka dna maternice (Obrázok 6).



Obrázok 6

7. Držiac zavádzač v tejto polohe, uvoľnite Kyleenu zatiahnutím posúvača úplne nadol (Obrázok 7). Pokým držíte posúvač zatiahnutý úplne nadol, zavádzač jemne vytiahnite von. **Vlákna odstrihnite** a ponechajte asi 2-3 cm viditeľné mimo krčka maternice.



Obrázok 7

UPOZORNENIE! Ak máte podozrenie, že inzert nie je v správnej polohe, skontrolujte polohu (napr. pomocou ultrazvuku). Ak inzert nie je správne umiestnený v dutine maternice, odstráňte ho. Odstránený systém sa nesmie opätovne zaviesť.

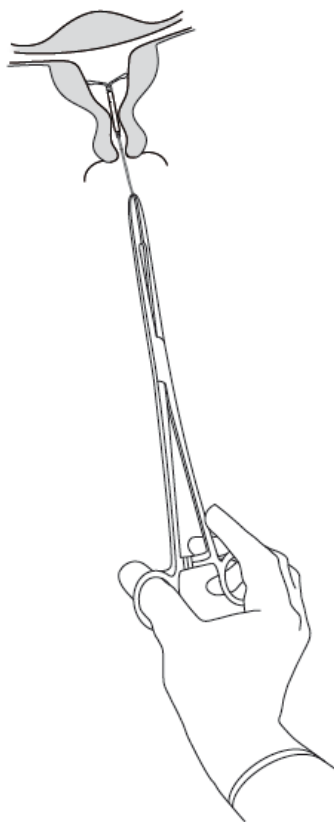
Odstránenie/výmena

Odstránenie/výmenu pozrite v časti 4.2 *Zavedenie a odstránenie / výmena*.

Kyleena sa odstraňuje ťahom za vlákna kliešťami (Obrázok 8).

Novú Kyleenu môžete zaviesť okamžite po odstránení.

Po odstránení Kyleeny treba skontrolovať, či je inzert neporušený.



Obrázok 8

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita (pozri časť 4.6);
- Akútne alebo opakujúce sa zápalové ochorenie panvy alebo stavy súvisiace so zvýšeným rizikom vzniku infekcií panvy;
- Akútne cervicitída alebo vaginitída;
- Popôrodná endometritída alebo infikovaný potrat v priebehu posledných troch mesiacov;
- Cervikálna intraepiteliálna neoplázia, pokiaľ sa nevylieči;
- Zhubný nádor maternice alebo krčka maternice;
- Nádory citlivé na gestagén, napr. rakovina prsníka;
- Diagnosticky neobjasnené abnormálne krvácanie z maternice;
- Vrodené alebo získané anomálie maternice vrátane myómov, ktoré môžu prekážať pri zavedení a/alebo udržaní intrauterinného inzertu (napr. ak deformujú dutinu maternice);
- Akútne ochorenie pečene alebo nádor pečene;
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri ktoromkoľvek z nasledovných stavov alebo ak sa tieto stavy objavia po prvýkrát, sa má Kyleena použiť s opatrnosťou po konzultácii so špecialistom alebo sa má zvážiť odstránenie inzertu:

- migréna, fokálna migréna s asymetrickou stratou zraku alebo iné symptómy indikujúce prechodnú cerebrálnu ischémiu,
- nezvyčajne silné bolesti hlavy
- žltacka
- výrazné zvýšenie krvného tlaku
- závažné arteriálne ochorenie, ako je cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu

Nízka dávka levonorgestrelu môže ovplyvniť znášanlivosť glukózy a u pacientok s *diabetes mellitus*, ktoré používajú Kyleenu, sa má sledovať koncentrácia glukózy v krvi. Vo všeobecnosti sa však nevyžaduje zmeniť terapeutický režim u pacientok s *diabetes mellitus*, ktoré používajú IUS s obsahom levonorgestrelu.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred zavedením musí byť pacientka informovaná o prínosoch a rizikách Kyleeny, zahŕňajúcich prejavy a príznaky perforácie a riziko ektopickej gravidity, pozri nižšie. Má sa vykonať lekárske vyšetrenie vrátane vyšetrenia panvy a vyšetrenia prsníkov. V prípade potreby, podľa uváženia zdravotníckeho pracovníka, sa má vykonať ster z krčka maternice. Má sa vylúčiť gravidita a choroby prenosné pohlavným stykom. Pred zavedením sa majú úspešne vyliečiť infekcie pohlavných orgánov. Má sa určiť poloha maternice a veľkosť dutiny maternice. Dôležité je správne umiestnenie Kyleeny na dne maternice, aby sa maximalizovala účinnosť a znížilo sa riziko vypudenia. Pokyny na zavedenie sa majú dôsledne dodržiavať.

Dôraz sa má klásť na nácvik správnej techniky zavedenia.

Zavedenie a odstránenie sa môže spájať s určitou bolesťou a krvácaním. Postup môže vyvolať vazovagálnu reakciu (napr. mdloby alebo u pacientok s epilepsiou záchvat).

Pacientka sa má opätovne vyšetriť 4 až 6 týždňov po zavedení, aby sa skontrolovali vlákna a na ubezpečenie, že inzert je na správnom mieste. Kontrolné vyšetrenia sa potom odporúčajú raz ročne, alebo častejšie, ak je vyšetrenie klinicky indikované.

Kyleena nie je vhodná na použitie ako postkoitálna antikoncepcia.

Použitie Kyleeny na liečbu silného menštruačného krvácania alebo na ochranu pred hyperpláziou endometria, počas substitučnej liečby estrogénmi sa nestanovilo. Preto sa neodporúča jej použitie pri týchto stavoch.

Mimomaternicová gravidita

V klinických skúšaniach bol celkový výskyt mimomaternicovej gravidity pri používaní Kyleeny približne 0,20 na 100 ženských rokov. Približne polovica gravidít, ktoré nastanú počas používania Kyleeny budú pravdepodobne mimomaternicové gravidity.

Ženy, ktoré zvažujú používanie Kyleeny majú byť poučené ohľadom prejavov, príznakov a rizík mimomaternicovej gravidity. U žien, ktoré otehotnejú počas používania Kyleeny, je potrebné zvážiť a zhodnotiť možnosť výskytu mimomaternicovej gravidity.

Ženy s anamnézou mimomaternicovej gravidity, chirurgického zákroku na vajcovodoch alebo infekcie panvových orgánov majú zvýšené riziko mimomaternicovej gravidity. Možnosť výskytu mimomaternicovej gravidity je potrebné zvážiť v prípade bolesti v hypogastriu, hlavne v súvislosti s vynechaním menštruácie, alebo ak žena s amenoreou začne krváčať.

Keďže mimomaternicová gravidita môže mať dopad na fertilitu v budúcnosti, je potrebné na individuálnom podklade starostlivo zvážiť prínosy a riziká používania Kyleeny.

Vplyv na charakter menštruačného krvácania

U väčšiny používateľiek Kyleeny sa očakáva vplyv na charakter menštruačného krvácania. Tieto zmeny sú výsledkom priameho účinku levonorgestrelu na endometrium a nemusia súvisieť s činnosťou vaječníkov.

Počas prvých mesiacov používania sa často vyskytuje nepravidelné krvácanie a špinenie. Následne má silná supresia endometria za následok skrátenie dĺžky a zníženie intenzity menštruačného krvácania počas používania Kyleeny. Slabé krvácanie vedie často až k oligomenorey alebo amenorey.

V klinických skúšaní sa postupne vyvinulo zriedkavé krvácanie a/alebo amenorea. Do konca piateho roku sa u približne 26,4 % používateľiek vyvinulo zriedkavé krvácanie a/alebo u približne 22,6 % amenorea. Ak sa menštruácia nedostaví počas šiestich týždňov od začiatku predchádzajúcej menštruácie, má sa zvažovať, či nedošlo k otehotneniu. Opakovaný tehotenský test nie je nevyhnutný u pacientok s pretrvávajúcou amenoreou, ak o gravidite nesvedčia ďalšie prejavy.

Ak sa krvácanie zosilní a/alebo sa postupom času stane nepravidelnejšie, majú sa vykonať náležité diagnostické opatrenia, keďže nepravidelné krvácanie môže byť symptómom endometriálnych polypov, hyperplázie alebo rakoviny a silné krvácanie môže byť prejavom nepozorovaného vypudenia IUS.

Infekcia panvy

Infekcie panvy sa hlásili počas používania ktoréhokoľvek IUS alebo IUD (intrauterine device, intrauterinné teliesko). I keď Kyleena a zavádzač ako také, sú sterilné, z dôvodu bakteriálnej kontaminácie počas zavedenia sa môžu stať nosičom baktérií do horného pohlavného traktu. V klinických skúšaní sa zápalové ochorenie panvy (pelvic inflammatory disease - PID) pozorovalo častejšie na začiatku používania Kyleeny, čo je v súlade s publikovanými údajmi pre medené IUD, pri ktorých sa najvyššia miera PID vyskytuje počas prvých 3 týždňov po zavedení a následne klesá.

Pred rozhodnutím sa pre Kyleenu je treba u pacientok dôkladne zhodnotiť rizikové faktory súvisiace s infekciou panvy (napr. viacerí sexuálni partneri, infekcie prenosné pohlavným stykom, PID v predchádzajúcej anamnéze). Infekcie panvy, ako je PID môžu mať závažné následky a môžu narušiť fertilitu a zvýšiť riziko ektopickej gravidity.

Rovnako ako u iných gynekologických alebo chirurgických zákrokov, môže sa po zavedení IUD objaviť (hoci mimoriadne zriedkavo) závažná infekcia alebo sepsa (vrátane sepsy, spôsobenej streptokokmi skupiny A).

Ak sa u ženy opätovne objavuje endometritída alebo zápalové ochorenie panvy alebo ak je akútna infekcia závažná alebo neodpovedá na liečbu, Kyleena sa musí odstrániť.

Indikujú sa bakteriologické vyšetrenia a odporúča sa sledovanie, dokonca aj pri miernych symptómoch naznačujúcich infekcie.

Vypudenie inzertu

V klinických skúšaní s Kyleenou bol výskyt vypudenia inzertu nízky a v rovnakom rozsahu ako výskyt, ktorý sa hlásil pri iných IUD a IUS. Symptómy čiastočného alebo úplného vypudenia Kyleeny môžu zahŕňať krvácanie alebo bolesť. K čiastočnému alebo úplnému vypudeniu inzertu však môže dôjsť aj bez vedomia ženy, čo vedie k poklesu alebo k strate antikoncepcnej ochrany. Keďže Kyleena zvyčajne postupom času zmierňuje menštruačné krvácanie, môže zvýšenie menštruačného krvácania nasvedčovať vypudeniu.

Čiastočne vypudená Kyleena sa má odstrániť. Súčasne sa môže zaviesť nový inzert, pod podmienkou, že sa vylúčila gravidita.

Žena má byť poučená ako kontrolovať vlákna Kyleeny a aby kontaktovala svojho lekára, ak vlákna nemôže nahmatať.

Perforácia

Aj keď nemusí byť ihneď spozorovaná, môže nastať perforácia alebo penetrácia tela alebo krčka maternice intrauterinnou antikoncepciou, najčastejšie počas zavedenia, čím sa môže znížiť účinnosť Kyleeny.

V prípade ťažkostí pri zavedení a/alebo nezvyčajnej bolesti či krvácania počas alebo po zavedení sa majú okamžite vykonať náležité kroky, ako je fyzikálne vyšetrenie a ultrazvuk, aby sa vylúčila perforácia. Takýto inzert sa musí odstrániť a môže byť potrebný chirurgický zákrok.

Vo veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenečnej kohortovej štúdií, ktorá sa uskutočnila na používateľkách iných IUD (N=61 448 žien), s obdobím sledovania 1 rok, bola incidencia perforácií na 1 000 zavedení pre celú študovanú kohortu 1,3 (95 % interval spoľahlivosti, 1,1-1,6), na 1 000 zavedení pre kohortu iných IUS s obsahom levonorgestrelu 1,4 (95 % interval spoľahlivosti, 1,1-1,8) a na 1 000 zavedení pre kohortu medených IUD 1,1 (95 % interval spoľahlivosti, 0,7-1,6).

Štúdia preukázala, že dojčenie v čase zavedenia aj zavedenie do 36 týždňov od pôrodu sa spájajú so zvýšeným rizikom perforácie (pozri Tabuľku 1). Oba rizikové faktory boli nezávislé od typu použitého IUD.

Tabuľka 1: Incidencia perforácií na 1 000 zavedení pre celú kohortu štúdie, sledovanej počas 1 roka, rozčlenená podľa dojčenia a obdobia uplynulého od pôrodu v čase zavedenia (ženy po pôrode)

	Dojčenie prebiehajúce v čase zavedenia	Dojčenie ukončené v čase zavedenia
Zavedenie ≤ 36 týždňov po pôrode	5,6 95 % IS: 3,9-7,9, n=6 047 zavedení)	1,7 95 % IS: 0,8-3,1, n=5 927 zavedení)
Zavedenie > 36 týždňov po pôrode	1,6 (95 % IS: 0,0-9,1, n=608 zavedení)	0,7 (95 % IS: 0,5-1,1, n=41 910 zavedení)

Po predĺžení obdobia sledovania na 5 rokov v podskupine tejto štúdie (N = 39 009 žien, ktorým bol zavedený iný IUS s obsahom levonorgestrelu alebo medený IUD, 73 % týchto žien malo informácie dostupné počas celých 5 rokov sledovania) bol zistený výskyt perforácie kedykoľvek počas celého 5-ročného obdobia 2,0 (95 % IS: 1,6 - 2,5) na 1 000 inzercií. Dojčenie v čase zavedenia a zavedenie do 36 týždňov po pôrode boli potvrdené ako rizikové faktory aj v podskupine, ktorá bola sledovaná 5 rokov.

Riziko vzniku perforácie môže byť vyššie u žien s fixovanou retroverziou maternice.

Kontrolné vyšetrenie po zavedení sa má vykonať v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti „Lekárske vyšetrenie/konzultácia“, ktoré sa v prípade klinickej indikácie u žien s rizikovými faktormi pre perforáciu môžu upraviť.

Stratené vlákna

Ak počas kontrolných vyšetrení nie sú na krčku maternice viditeľné vlákna, ktoré slúžia na odstránenie inzertu, musí sa vylúčiť nespozorované vypudenie a gravidita. Vlákna mohli byť vtiahnuté do maternice alebo cervikálneho kanála a môžu sa znovu objaviť počas ďalšej menštruácie. Ak sa vylúčila gravidita, zvyčajne sa vlákna nájdu pri jemnej sondáži cervikálneho kanála pomocou vhodného nástroja. Ak sa vlákna nenájdu, je potrebné zvážiť možnú expulziu alebo perforáciu. Na zistenie správnej polohy inzertu možno

použiť ultrazvukovú diagnostiku. Ak vyšetrenie ultrazvukom nie je dostupné, alebo úspešné, možno na lokalizáciu Kyleeny použiť röntgen.

Ovariálne cysty/zväčšené ovariálne folikuly

Keďže antikoncepcný účinok Kyleeny je založený prevažne na lokálnych účinkoch v rámci maternice, vo všeobecnosti nenastáva žiadna zmena funkcie ovárií vrátane pravidelného vývoja folikulov, uvoľňovania oocytov a folikulárnej atrézie u žien vo fertiltom veku. Atrezia folikulov je niekedy oneskorená a folikulogenéza môže pokračovať. Tieto zväčšené folikuly sa nedajú klinicky odlíšiť od ovariálnych cyst. Ovariálne cysty (vrátane hemoragických ovariálnych cyst a prasknutých ovariálnych cyst) sa ako nežiaduce udalosti hlásili v priebehu klinických skúšaní aspoň raz u približne 22,2 % žien používajúcich Kyleenu. Väčšina týchto cyst je asymptomatická, niekedy však môžu byť sprevádzané bolesťou panvy alebo dyspareuniou.

Vo väčšine prípadov zväčšené folikuly spontánne vymiznú počas dvoj- až trojmesačného pozorovania. Ak zväčšené folikuly spontánne nevymiznú, môže byť vhodné aj naďalej vykonávať kontroly ultrazvukom a urobiť ďalšie diagnostické/terapeutické opatrenia. Zriedkavo môže byť potrebné vykonať chirurgický zákrok.

Psychické poruchy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú vziať do úvahy odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

- Účinky ďalších liekov na používanie Kyleeny

Interakcie sa môžu vyskytnúť pri liekoch, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov.

Látky, ktoré zvyšujú klírens levonorgestrelu, napr.:

Fenytoín, barbituráty, primidón, karbamazepín, rifampicín a pravdepodobne aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný. Vplyv týchto liekov na antikoncepcnú účinnosť Kyleeny nie je známy, ale z dôvodu miestneho pôsobenia sa nepredpokladá závažnejší význam.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens levonorgestrelu, napr.:

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, môže v prípade súbežného podávania s pohlavnými hormónmi zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie gestagénu.

Látky, ktoré znižujú klírens levonorgestrelu (inhibitory enzýmov):

Silné a stredne silné inhibitory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu gestagénu.

Zobrazenie magnetickou rezonanciou (Magnetic resonance imaging, MRI)

Neklinické testovanie iného IUS s obsahom levonorgestrelu so strieborným krúžkom rovnakej veľkosti a tvarom T preukázalo, že pacientky môžu bezpečne podstúpiť vyšetrenie po zavedení Kyleeny (bezpečná pri zachovaní špecifických podmienok MR) za nasledovných podmienok:

- statické magnetické pole o intenzite 3T alebo menej,
- priestorový gradient magnetického poľa 36 000 gauss/cm (360 T/m) alebo menej,
- maximálna celotelová priemerná špecifická miera absorpcie (specific absorption rate, SAR) s hodnotou 4,0 W/kg v nastavení „First Level Controlled mode“ počas 15 minút nepretržitého snímkovania.

V mimoklinickom testovaní, vyššie uvedené IUS s obsahom levonorgestrelu spôsobilo teplotný nárast rovný alebo nižší 1,8°C pri maximálnej celotelovej priemernej špecifickej miere absorpcie (SAR) s hodnotou 2,9W/kg, počas 15 minút snímkovania s použitím systému MR s hodnotou 3T a vysielacej/prijímacej telovej cievky.

Ak je skúmané miesto na tom istom mieste alebo relatívne blízko umiestnenia Kyleeny môže sa objaviť malé množstvo obrazových artefaktov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Používanie levonorgestrel uvoľňujúceho vnútro maternicového inzeru neovplyvňuje ďalšiu fertilitu. Po odstránení vnútro maternicového inzeru sa fertilita ženy vráti do normálu (pozri časť 5.1).

Gravidita

Zavedenie Kyleeny je u gravidných žien kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ak žena otehotnie počas používania Kyleeny, treba vylúčiť ektopickú graviditu a odporúča sa včasné odstránenie inzeru, pretože akákoľvek intrauterinná antikoncepcia ponechaná *in situ* môže zvýšiť riziko potratu a predčasného pôrodu. Odstránenie Kyleeny alebo sondáž maternice môže spôsobiť spontánny potrat. Ak si žena želá pokračovanie v gravidite a inzer nemožno odstrániť, má byť informovaná o rizikách a možných dôsledkoch predčasného pôrodu pre dieťa. Priebeh takejto gravidity sa má dôkladne sledovať. Ženu je potrebné poučiť, aby hlásila všetky príznaky, ktoré by mohli znamenať komplikácie gravidity, napr. kŕčovitá bolesť brucha s horúčkou.

Vzhľadom na vnútro maternicové podanie a lokálne vystavenie účinkom levonorgestrelu sa má zohľadniť možný výskyt virilizačných účinkov na plod ženského pohlavia. Klinické skúsenosti s výsledkami gravidít pri zavedenej Kyleene sú obmedzené z dôvodu jej vysokej antikoncepčnej účinnosti. Ženy majú byť informované, že doteraz nie je dôkaz o vrodených chybách spôsobených používaním levonorgestrel uvoľňujúceho vnútro maternicového inzeru (LNG-IUS) v prípadoch, keď gravidita pokračovala do predpokladaného termínu spolu s LNG-IUS v maternici.

Dojčenie

Vo všeobecnosti sa zdá, že nie sú známe žiadne škodlivé účinky na rast alebo vývin dojčiat, ak sa po šiestich týždňoch po pôrode používa akákoľvek antikoncepcia obsahujúca len gestagén. Vnútro maternicový inzer uvoľňujúci levonorgestrel neovplyvňuje množstvo ani kvalitu materského mlieka. Do materského mlieka dojčiacich žien prechádzajú malé množstvá gestagénu (približne 0,1 % dávky levonorgestrelu).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyleena nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U väčšiny žien sa po zavedení Kyleeny objavili zmeny v charaktere menštruačného krvácania. Postupom času sa frekvencia amenorey a zriedkavého krvácania zvyšuje a frekvencia predĺženého, nepravidelného a častého krvácania sa znižuje. V klinických skúšaní sa pozorovali nasledovné typy menštruačného krvácania:

Tabuľka 2: Typy menštruačného krvácania hlásené v klinických skúšaníach s Kyleenou

Kyleena	Prvých 90 dní	Druhých 90 dní	Koniec 1. roku	Koniec 3. roku	Koniec 5. roku
Amenorea	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Zriedkavé krvácanie	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Časté krvácanie	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Predĺžené krvácanie*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Nepravidelné krvácanie	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Pacientky s predĺženým krvácaním môžu byť zaradené aj do jednej z ďalších kategórií (okrem amenorey).

Tabuľkový súhrn nežiaducich udalostí

Frekvencie nežiaducich liekových reakcií hlásených pri Kyleene sú zhrnuté do tabuľky uvedenej nižšie. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Psychické poruchy		Depresívna nálada/ Depresia	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Migréna	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna bolesť /bolesť panvy	Nauzea	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné/Seborea	Alopécia	Hírzutizmus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zmeny charakteru menštruačného krvácania vrátane zvýšeného a zníženého menštruačného krvácania, špinenia, zriedkavého krvácania a amenorey Ovariálne cysty* Vulvovaginitída	Infekcia horného pohlavného traktu, Dysmenorea, Bolesť/pocit napätia v prsníkoch, Vypudenie inzertu (úplné a čiastočné), Výtok z pohlavných orgánov	Perforácia matrice**

* V klinických skúšaníach sa ovariálne cysty museli hlásiť ako nežiaduce udalosti, ak boli abnormálne, cysty bez funkcie a/alebo mali pri ultrazvukovom vyšetrení priemer >3 cm.

** Táto frekvencia sa zakladá na veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenčnej kohortovej štúdií uskutočnenej na ženách používajúcich iný IUS s obsahom levonorgestrelu a medený IUD, ktorá preukázala,

že dojčenie v čase zavedenia inzertu a zavedenie do 36 týždňov po pôrode sú nezávislé rizikové faktory pre vznik perforácie (pozri časť 4.4 Perforácia). V klinických skúšaníach s Kyleenou, z ktorých boli vylúčené dojčiacie ženy, bola frekvencia výskytu perforácie "zriedkavá".

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pri používaní IUS s obsahom levonorgestrelu sa hlásili prípady precitlivenosti vrátane vyrážky, urtikárie a angioedému.

Ak počas používania Kyleeny žena otehotnie, je zvýšená relatívna pravdepodobnosť, že táto gravidita bude mimomaternicová (pozri v časti 4.4 časť Mimomaternicová gravidita)

Partner môže počas pohlavného styku cítiť vlákna na odstránenie inzertu.

Nasledovné nežiaduce účinky sa hlásili v súvislosti so zavedením alebo odstránením Kyleeny: bolesť počas výkonu, krvácanie počas výkonu, vazovagálna reakcia súvisiaca so zavedením sprevádzaná závratom alebo synkopou. Výkon môže u pacientok s epilepsiou vyvolať záchvat.

Po zavedení IUD boli hlásené prípady sepsy (vrátane sepsy, spôsobenej streptokokmi skupiny A) (pozri časť 4.4 „Infekcia panvy“).

Pediatrická populácia

Pre adolescentky mladšie ako 18 rokov sa predpokladá rovnaký profil bezpečnosti Kyleeny ako pre používateľky vo veku 18 rokov a staršie.

Pre údaje o bezpečnosti u adolescentiek, pozri časť 5.1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Nevzťahuje sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, vnútromaternicové kontraceptíva.
ATC kód: G02BA03

Farmakodynamické účinky

Kyleena má predovšetkým lokálne gestagénne účinky v dutine maternice.

Vysoká koncentrácia levonorgestrelu v endometriu inhibuje endometriálnu syntézu estrogénových a gestagénových receptorov. Endometrium sa stáva relatívne necitlivé na cirkulujúci estradiol a pozoruje sa silný antiproliferatívny účinok. Počas používania sa v endometriu pozorovali morfológické zmeny a slabá lokálna reakcia na cudzie teleso. Zahusťovanie cervikálneho hlienu bráni pohybu spermii cervikálnym kanálom. Lokálne prostredie vo vnútri maternice a vajcovodov inhibuje motilitu a funkciu spermii, čím zabráňuje oplodneniu. V klinických skúšaníach s Kyleenou sa ovulácia pozorovala u väčšiny používateľiek

v sledovanej podskupine. Prítomnosť ovulácie sa pozorovala u 23 z 26 žien v prvom roku, u 19 z 20 žien v druhom roku a u všetkých 16 žien v treťom roku. Vo štvrtom roku sa ovulácia pozorovala u jednej zostávajúcej ženy v sledovanej podskupine a v piatom roku nebola v podskupine žiadna sledovaná žena.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Antikoncepčná účinnosť Kyleeny sa hodnotila v klinickej štúdii s 1 452 ženami vo veku 18-35 rokov vrátane, z ktorých 39,5 % (574) nerodilo a z nich 84 % (482) boli ženy, ktoré nikdy pred zavedením Kyleeny neboli gravidné. 1-ročný Pearllov Index bol 0,16 (95 % interval spoľahlivosti 0,02-0,58) a 5-ročný Pearllov Index bol 0,29 (95 % interval spoľahlivosti 0,16-0,50). Miera zlyhania v 1. roku bola približne 0,2 % a miera kumulatívneho zlyhania bola približne 1,4 % po 5 rokoch. Miera zlyhania zahŕňa aj gravidity v dôsledku nezisteného vypudenia inzertu a perforácie. Používanie levonorgestrel uvoľňujúceho vnútromaternicového inzertu neovplyvňuje ďalšiu fertilitu. V 5-ročnej štúdii s Kyleenou sa 116 z 163 (71,2 %) ženám, ktoré prestali používať Kyleenu z dôvodu želanej gravidity, podarilo otehotnieť počas obdobia 12 mesiacov.

Profil bezpečnosti iného IUS s nižším obsahom levonorgestrelu pozorovaný v štúdii s 304 adolescentkami sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých. Očakáva sa rovnaká účinnosť u adolescentiek do 18 rokov ako u používateľiek vo veku 18 rokov a starších.

Pri Kyleene sú zmeny menštruačného cyklu výsledkom priameho pôsobenia levonorgestrelu na endometrium a nemusia odrážať ovariálny cyklus. U žien s rozdielnym charakterom menštruačného krvácania nie je zrejme odlišnosť vo vývoji folikulov, v ovulácii alebo v tvorbe estradiolu a gestagénu. V procese inhibície proliferácie endometria sa môže v prvých mesiacoch používania počiatočne zvýšiť počet dní špinenia. Následne silná supresia endometria spôsobí skrátenie trvania a zníženie intenzity menštruačného krvácania počas používania Kyleeny. Slabé krvácanie sa často vyvinie až do oligomenorey alebo amenorey. Ovariálne funkcie zostávajú normálne a hladiny estradiolu sa udržiavajú dokonca aj u používateľiek Kyleeny s amenoreou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel sa uvoľňuje lokálne do dutiny maternice. Krivka uvoľňovania *in vivo* je charakterizovaná úvodným prudkým poklesom, ktorý sa postupne spomaľuje a vyústi do minimálnej zmeny po prvom roku až do konca zamýšľaného 5 - ročného obdobia použitia. Odhadované rýchlosti dodávania *in vivo* v rôznych časoch sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odhadované rýchlosti uvoľňovania *in vivo* na základe pozorovaných údajov o reziduálnom obsahu *ex vivo*.

Time	Odhadovaná rýchlosť uvoľňovania <i>in vivo</i> [mikrogramov/24 hodín]
24 dní po zavedení	17,5
60 dní po zavedení	15,3
1 rok po zavedení	9,8
3 roky po zavedení	7,9
5 rokov po zavedení	7,4
Priemer počas 1 roku	12,6
Priemer počas 5 rokov	9,0

Absorpcia

Po zavedení sa z IUS uvoľňuje levonorgestrel do dutiny maternice okamžite. Viac ako 90 % uvoľneného levonorgestrelu je systémovo dostupného. Maximálne sérové koncentrácie levonorgestrelu sa dosiahnu počas prvých dvoch týždňov po zavedení Kyleeny. Sedem dní po zavedení sa stanovila priemerná koncentrácia levonorgestrelu 162 pg/ml (5. percentil: 81 pg/ml – 95. percentil: 308 pg/ml). Následne sérové koncentrácie levonorgestrelu postupne klesajú a dosahujú priemerné koncentrácie 91 pg/ml (5. percentil: 47 pg/ml – 95. percentil: 170 pg/ml) po 3 rokoch a 83 pg/ml (5. percentil: 45 pg/ml – 95. percentil: 153 pg/ml) po 5 rokoch

používania. Pri používaní levonorgestrel uvoľňujúceho vnútro maternicového inzeru vedie vysoké lokálne vystavenie účinkom lieku v dutine maternice k výraznému koncentračnému gradientu smerom z endometria do myometria (>100-násobný gradient smerom z endometria do myometria) a k nízkym sérovým koncentráciám levonorgestrelu (>1 000-násobný gradient smerom z endometria do séra).

Distribúcia

Levonorgestrel sa nešpecificky viaže na sérový albumín a špecificky na SHBG (sex hormone binding globulin, globulín viažuci pohlavné hormóny). Menej ako 2 % cirkulujúceho levonorgestrelu sú prítomné vo forme voľného steroidu. Levonorgestrel sa viaže s vysokou afinitou na SHBG. Zmeny v sérovej koncentrácii SHBG následne vedú k zvýšeniu (pri vyšších koncentráciách SHBG) alebo k poklesu (pri nižších koncentráciách SHBG) celkovej sérovej koncentrácie levonorgestrelu. Počas prvých troch mesiacov po zavedení Kyleeny klesne koncentrácia SHBG priemerne o približne 30 % a pretrváva relatívne stabilná počas 5-ročného obdobia používania. Priemerný zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je približne 106 litrov.

Biotransformácia

Levonorgestrel sa vo veľkej miere metabolizuje. Najdôležitejšie metabolické dráhy sú redukcia $\Delta 4 - 3$ oxo skupiny a hydroxylácie na pozíciách 2α , 1β a 16β , nasledované konjugáciou. Enzým CYP3A4 je hlavným enzýmom podieľajúcim sa na oxidačnom metabolizme levonorgestrelu. Dostupné *in vitro* údaje naznačujú, že biotransformačné reakcie sprostredkované enzýmom CYP v prípade levonorgestrelu môžu v porovnaní s redukciami a konjugáciami byť menšieho významu.

Eliminácia

Celkový klírens levonorgestrelu z plazmy je približne 1,0 ml/min/kg. V nezmenenej forme sa vylučujú len stopové množstvá levonorgestrelu. Metabolity sa vylučujú stolicou a močom v exkretionom pomere približne 1. Počas vylučovania je približne 1 deň.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika levonorgestrelu závisí od koncentrácie SHBG, ktorá je pod vplyvom estrogénov a androgénov. Pokles koncentrácie SHBG vedie k poklesu celkového levonorgestrelu v sére, čo naznačuje nelinearitu vo farmakokinetike levonorgestrelu s ohľadom na čas. Na základe predovšetkým lokálneho účinku Kyleeny sa neočakáva žiadny vplyv na jej účinnosť.

Pediatrická populácia

V jednoročnej štúdií fázy III u adolescentiek po menarché (priemerný vek 16,2, rozsah 12 až 18 rokov) používajúcich iný IUS s nižším obsahom levonorgestrelu ukázala farmakokinetická analýza 283 jedincov odhadované sérové koncentrácie levonorgestrelu mierne vyššie (približne 10 %) u adolescentov v porovnaní s dospelými. Toto súvisí so všeobecne nižšou telesnou hmotnosťou u adolescentiek. Rozsahy odhadované pre adolescentky sú však v rámci rozsahov odhadovaných pre dospelých, javiac vysokú podobnosť. Vo farmakokinetike sa pre Kyleenu nepredpokladajú u adolescentiek a dospelých používateľiek žiadne rozdiely.

Etnické rozdiely

V ázijsko-tichomorskej oblasti (93 % žien ázijského pôvodu, 7 % žien inej etnickej príslušnosti) sa vykonala trojročná klinická štúdia fázy III s použitím iného IUS s nižším obsahom levonorgestrelu. Porovnanie farmakokinetických vlastností levonorgestrelu z ázijskej populácie v tejto štúdií a údajov z inej štúdie fázy III s kaukazskou populáciou nepreukázalo klinicky významný rozdiel v systémovej expozícii a iných farmakokinetických charakteristikách. Okrem toho, denná rýchlosť uvoľňovania IUS s obsahom levonorgestrelu bola u oboch populácií zhodná.

Farmakokinetické rozdiely sa u žien s inou etnickou príslušnosťou pri používaní Kyleeny nepredpokladajú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe štúdií farmakologickej bezpečnosti, farmakokinetiky a toxicity vrátane genotoxicity a karcinogénneho potenciálu levonorgestrelu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie na opiciach s intrauterinne podávaným levonorgestrelom počas 9 až 12 mesiacov potvrdili lokálny farmakologický účinok s dobrou lokálnou znášanlivosťou bez prejavov systémovej toxicity. U králikov sa po intrauterinnom podaní levonorgestrelu nepozorovala žiadna embryotoxicita.

Hodnotenie bezpečnosti elastomérových súčastí rezervoáru hormónu, polyetylénových a polypropylénových materiálov, ako aj strieborného krúžku inzertu a kombinácie elastoméru a levonorgestrelu, na základe hodnotenia genetickej toxikológie v štandardných testovacích systémoch *in vivo* a *in vitro* a na základe testov biologickej kompatibility u myši, potkanov, morčiat, králikov v testovacích systémoch *in vitro*, neodhalilo biologickú inkompatibilitu.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotiace environmentálne riziko preukázali, že levonorgestrel môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polydimetylsiloxánový elastomér
bezvodý koloidný oxid kremičitý
polyetylén
síran bárnatý
polypropylén
ftalocyanín medi
striebro

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek je zabalený jednotlivo v teplom formovanom blistrovom balení (PETG) s odlepovacou fóliou (PE).

Veľkosti balenia:

1 x 1 intrauterinný inzert

5 x 1 intrauterinný inzert

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek sa dodáva v sterilnom obale, ktorý sa má otvoriť až tesne pred zavedením. S každým inzertom sa má manipulovať aseptickým spôsobom. Ak je sterilný obal porušený, inzert vo vnútri sa má zlikvidovať v súlade

s miestnymi nariadeniami o manipulácii s biologicky nebezpečným odpadom. Rovnakým spôsobom sa má zlikvidovať odstránená Kyleena a zavádzač.

Inzert má zaviesť zdravotnícky pracovník pomocou aseptickéj metódy (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 17/0500/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).