

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klimonorm, 2 mg; 2 mg + 0,15 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 żółta tabletko drażowana zawiera jako substancję czynną: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) (co odpowiada 1,53 mg estradiolu).

1 brązowa tabletko drażowana zawiera jako substancje czynne: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) (co odpowiada 1,53 mg estradiolu) oraz 0,15 mg lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Produkt zawiera laktozę i sacharozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletko drażowana

Żółte i brązowe połyskliwe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.

Profilaktyka osteoporozy w następstwie menopauzy u kobiet, u których występuje potencjalne ryzyko złamań kości, kiedy leki stosowane w zapobieganiu osteoporozy są przeciwwskazane lub nie są dobrze tolerowane przez pacjentkę.

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Klimonorm jest produktem przeznaczonym do cyklicznego stosowania w ramach hormonalnej terapii zastępczej.

Przez pierwszych 9 dni przyjmuje się po 1 żółtej tabletkce na dobę, a następnie przez 12 dni po 1 brązowej tabletkce na dobę.

Po upływie 3 tygodni wszystkie tabletki powinny być zażyte i następuje 7-dniowa przerwa w przyjmowaniu produktu. W tym czasie powinno wystąpić regularne krwawienie przypominające krwawienia miesięczkowe.

Po 7 dniach przerwy przyjmowanie produktu kontynuuje się od następnego blistra, niezależnie od tego, czy pojawiło się lub czy utrzymuje się jeszcze krwawienie.

- Jak rozpocząć stosowanie produktu Klimonorm

U kobiet, które wcześniej nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej

Przyjmowanie produktu Klimonorm można rozpocząć dowolnego dnia.

Zmiana po poprzednim stosowaniu innego produktu w ramach hormonalnej terapii zastępczej

U kobiet, u których przyjmowanie produktu rozpoczyna się po wcześniejszym stosowaniu ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej, leczenie należy rozpocząć w dniu następującym po zakończeniu cyklu leczenia dotychczasowym produktem leczniczym.

Kobiety, u których dokonuje się zmiany leczenia ze stosowania innego rodzaju cyklicznej hormonalnej terapii zastępczej, przyjmowanie produktu Klimonorm powinno zacząć się w dniu następującym po przewidywanej przerwie w stosowaniu leku.

- W razie pominięcia tabletki

W przypadku zapomnienia o przyjęciu tabletki o wybranej godzinie należy ją przyjąć w ciągu następnych 12 godzin. Jeżeli nie będzie to możliwe, należy kontynuować przyjmowanie produktu z pominięciem zapomnianej tabletki o zwykłej porze w następnym dniu.

Pominięcie przyjęcia tabletki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z odstawienia lub plamienia.

Sposób podawania

Zaleca się, aby produkt Klimonorm przyjmować w miarę możliwości zawsze o tej samej godzinie. Produkt należy połknąć bez rozgryzania, popijając go wystarczającą ilością płynu. W celu uniknięcia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego zalecane jest przyjmowanie produktu wieczorem.

Okres stosowania produktu jest ustalany przez lekarza.

Zarówno na początku, jak również podczas kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy rozpoczynać stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), jeżeli występuje którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeżeli jakikolwiek stan wystąpi w trakcie stosowania HTZ, produkt należy natychmiast odstawić.

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- czynny lub przebyty rak piersi, bądź też podejrzenie tego nowotworu;
- zależny od estrogenów nowotwór złośliwy lub podejrzenie takiego nowotworu (np. rak endometrium);
- krwawienia z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii;
- nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- przebyta lub występująca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zwłaszcza zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej);
- znana skłonność do zakrzepów, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4);
- czynne lub niedawno występujące zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał serca);
- ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do normy;
- porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hormonalną terapię zastępczą w leczeniu objawów wypadowych należy rozpocząć tylko wówczas, jeśli niekorzystne objawy wpływają na jakość życia. W każdym przypadku należy przynajmniej raz w roku starannie określić indywidualny bilans korzyści i ryzyka. HTZ należy kontynuować wyłącznie do czasu, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

Leczenie produktem Klimonorm nie chroni przed zajściem w ciążę i przed zakażeniem wirusem HIV ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Badanie lekarskie / późniejsza obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ, należy przeprowadzić pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie fizykalne (w tym narządów miednicy i piersi) należy przeprowadzić z uwzględnieniem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących tej terapii. Podczas leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych kontroli, których częstość i zakres powinien być dostosowany do indywidualnej sytuacji pacjentki. Kobiety należy poinformować o jakich zmianach stwierdzanych w piersiach powinny powiadomić lekarza albo pielęgniarkę (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania, włączając mammografię, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb klinicznych.

Sytuacje, które wymagają szczególnej obserwacji pacjentki

Pacjentka wymaga ścisłej obserwacji, jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, wystąpił w przeszłości i/albo zaostrzył się w czasie ciąży lub uprzedniego leczenia hormonalnego. Należy wziąć pod uwagę, że może dojść do nawrotu lub pogorszenia niżej wymienionych stanów w czasie stosowania produktu Klimonorm:

- mięśniak gładkokomórkowy (mięśniak macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo zatorowych (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenów, np. rak piersi u krewnej pierwszej stopnia
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez
- kamica żółciowa
- migrena lub (silne) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
- rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz poniżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza
- mastopatia włóknisto-torbielowata
- wrodzone ciężkie zaburzenia metaboliczne
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Należy natychmiast przerwać leczenie, jeśli pojawiają się przeciwwskazania lub w niżej wymienionych stanach:

- żółtaczka albo zaburzenia czynności wątroby
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- wystąpienie po raz pierwszy bólu głowy typu migrenowego
- ciąża

Hiperplazja endometrium i rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą występować krwawienia śródcykliczne i plamienia. Jeżeli pojawiają się po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii, albo będą utrzymywać się pomimo jej zaprzestania, należy ustalić ich przyczynę, co może wymagać biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia zmian złośliwych w endometrium.

Rak piersi

Ogólne dowody sugerują zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Women's Health Initiative Study (dalej nazywanym badaniem WHI) i w badaniach epidemiologicznych zawierały spójne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które staje się widoczne po około 3 latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8).

Terapia estrogenowa

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących same estrogeny w HTZ. W badaniach obserwacyjnych najczęściej odnotowywano niewielki wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi, który jest znacznie niższy niż w przypadku kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

W przypadku wszystkich wariantów hormonalnej terapii zastępczej stwierdza się podwyższone ryzyko po kilku latach stosowania, wzrastające wraz z wydłużaniem się okresu leczenia, które jednak po kilku (najpóźniej po pięciu) latach od zaprzestania leczenia ponownie zmniejsza się do odpowiedniego ryzyka wyjściowego.

HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Rak jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów, i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków.

Z niektórych innych badań, w tym badanie WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ jest związana z 1,3 do 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża i (lub) okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak. Nie uzgodniono potencjalnej roli żyłaków w rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie po zabiegach planowych, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznawiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych, w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

W przypadku kobiet stale przyjmujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako, że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

Terapia estrogenowa

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ.

Udar niedokrwienny

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5- krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów; w związku z tym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy poddawać ścisłej obserwacji. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy poddawać ścisłej obserwacji, ponieważ stan ten wiąże się z podwyższeniem stężenia osoczowego krążących substancji czynnych produktu Klimonorm.

Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, co oceniano na podstawie pomiarów jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) albo stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmienione. Mogą zwiększać się stężenia innych białek wiążących w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie czynnych hormonów pozostają niezmienione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (angiotensynogen / substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane na temat większego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Produktu Klimonorm nie powinny przyjmować pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, w przypadku niedoboru laktazy, niedoboru sacharazy i izomaltazy, czy zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Informacje nt. jednocześnie przepisywanych leków powinny być konsultowane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji:

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Klimonorm.

Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów), np.:

Równoczesne stosowanie substancji czynnych o stwierdzonym działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, przede wszystkim enzymy cytochromu P450, może nasilać metabolizm estrogenów i progestagenów; do tych substancji czynnych należą: leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, , fenytoina, karbamazepina, , prymidon) i leki przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata, e i preparaty roślinne zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Klinicznie nasilony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia działania tych hormonów oraz do zmian rytmu krwawień z macicy.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po paru dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu paru tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:

W przypadku podawania równocześnie z HTZ kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, włączając kombinacje z inhibitorami HCV, wiele z nich może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu [lub progestagenu albo obu tych składników] w osoczu. W niektórych przypadkach efekt końcowy tych zmian może mieć znaczenie kliniczne

W związku z tym, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje na temat potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciw HIV/ HCV oraz związane z tym zalecenia.

Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne):

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia estrogenu [lub progestagenu albo obu tych składników] w osoczu.

Inne formy interakcji

Testy laboratoryjne

Stosowanie sterydów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośników) w osoczu, np. globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcji lipidowych / lipidowoproteinowych, oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie referencyjnym. Więcej informacji, patrz punkt 4.4 „Inne stany”.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie produktu Klimonorm nie jest wskazane w ciąży. W przypadku zajścia przez pacjentkę w ciążę produkt należy natychmiast odstawić.

Większość przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na działanie estrogenów i progestagenów nie wskazuje na to, aby leki te wywierały działania teratogenne lub fetotoksyczne.

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby przypadków stosowania leku u kobiet w ciąży nie wskazują na wywieranie przez lewonorgestrel działań niepożądanych na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Klimonorm nie jest wskazane w trakcie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących produkt Klimonorm nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obejmujących 588 kobiet i w badaniach obserwacyjnych obejmujących 10 115 kobiet stwierdzono następujące działania niepożądane o przypuszczalnym związku ze stosowaniem produktu Klimonorm:

Układ narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Infekcje układu oddechowego / zapalenie oskrzeli	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości / alergię	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia nastroju, w tym zaburzenia lękowe i nastroje depresyjne	Zmiany libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy/ migrena	Zaburzenia pamięci*, zawroty głowy	Zaburzenia snu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Tachykardia / kołatanie serca, żylaki, hemoroidy, zaburzenia krążenia	Zakrzepica#, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności/wymioty, wzdęcia, bóle brzucha, zaparcia*, objawy dyspeptyczne	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zapalenie dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik/łojotok, świąd	Wypadanie włosów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiany nowotworowe piersi (łagodna mastopatia), zwiększone napięcie piersi/ bóle piersi	Krwawienia śródcykliczne/nieprawidłowe krwawienia, zapalenie piersi*, zapalenie pochwy*, rozrost szyjki macicy* / dysplazja szyjki macicy*, rozrost błony śluzowej trzonu macicy*, dolegliwości ze strony sromu i pochwy, rak piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uderzenia gorąca, osłabienie, obrzęk/uczucie ciężkości nóg#, bóle w okolicy miednicy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, niedokrwistość, zmiany masy ciała, bilirubinemia	

*Ze względu na niewielką liczebność próby statystycznej objętej badaniami klinicznymi (n=588) pojedyncze zgłoszone działanie niepożądane o prawdopodobnym związku przyczynowym ze stosowaniem leku zalicza się co najmniej do kategorii „niezbyt często” ($\geq 1/1\ 000$).

#Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub żył miednicy oraz zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u kobiet niestosujących tego rodzaju leczenia. Dalsze informacje na ten temat podano w punktach 4.3 i 4.4.

Ryzyko wystąpienia raka piersi

- Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.
- U pacjentek stosujących wyłącznie terapię estrogenową ryzyko to wzrasta w znacznie mniejszym stopniu niż u tych pacjentek, które stosowały produkty estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).
- Poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS – szacunkowe dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ*	Ryzyko względne & 95% CI [#]	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

* Na podstawie przeciętnej zapadalności w krajach rozwiniętych.
[#] Całkowite ryzyko względne. Stosunek ryzyka nie jest stały, lecz zwiększy się wraz z czasem stosowania HTZ.
 Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) *
Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA)^{&}			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

* Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.
[&] Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogenu, wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki u 1000 kobiet stosujących HTZ
		Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ*	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii.

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5 – krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru* przy ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet stosujących HTZ
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

Inne działania niepożądane, związane z zastosowaniem terapii skojarzonej (estrogen + progestagen):

- estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy.
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, t.j. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy, zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących HTZ, niż u tych, które jej nie stosują. Więcej informacji w punkcie 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu
- choroby pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa
- możliwa demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować nudności, wymioty i krwawienie z odstawienia u niektórych kobiet. Nie ma specyficznego antidotum i należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, lewonorgestrel i estrogen

Kod ATC: G03F B09

Estradiolu walerianian

Substancją czynną jest estradiolu walerianian, syntetyczny 17β -estradiol, chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje on braki w produkcji estrogeny w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu. Estrogeny zapobiegają zmniejszaniu masy kostnej u kobiet po menopauzie lub po wycięciu jajników.

Norgestrel / Lewonorgestrel

Substancją czynną jest norgestrel / lewonorgestrel, syntetyczny progestagen.

Jako, że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodatek progestagenu, norgestrelu / lewonogestrelu znacząco zmniejsza indukowane działaniem estrogenów ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

U kobiet z zachowaną macicą cykl miesięczny jest uregulowany, pod warunkiem, że produkt jest przyjmowany regularnie. Dzieje się tak dzięki terapii sekwencyjnej złożonej, obejmującej fazę

przyjmowania samego estrogenu przez 9 dni, fazę estrogenowo-progestagenową przez kolejnych 12 dni oraz 7-dniową przerwę w przyjmowaniu produktu, tak jak to jest w przypadku produktu Klimonorm.

Owulacja nie jest zahamowana w czasie przyjmowania produktu Klimonorm, jak również prawie nie jest zmienione endogenne wytwarzanie hormonów. Produkt można stosować u młodszych kobiet w celu wywołania i uregulowania cykli miesięczkowych, jak również u kobiet w wieku okołomenopauzalnym w celu leczenia nieregularnych krwawień.

Dane z badań klinicznych

Złagodzenie objawów związanych z niedoborem estrogenów oraz wpływ na krwawienia:

- W okresie klimakterium, zmniejszenie i ostateczny zanik wydzielania estradiolu przez jajniki, może dać w rezultacie niestabilność termoregulacji powodującą uderzenia gorąca powiązane z zaburzeniami snu i nadmiernym poceniem się oraz atrofię w układzie moczowo-płciowym z oznakami suchości pochwy, bolesnością w czasie stosunku płciowego i nietrzymaniem moczu. Mniej specyficzne, ale często wymieniane jako część zespołu klimakterycznego są takie objawy jak: dolegliwości dławicowe, palpacje, drażliwość, nerwowość, brak energii i zdolności koncentracji, zaburzenia pamięci, utrata libido oraz bóle stawów i mięśni. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) łagodzi wiele z objawów niedoboru estrogenu u kobiet w okresie menopauzy.
- HTZ wpływa korzystnie na zawartość kolagenu w skórze oraz jej grubość i może opóźnić proces tworzenia się zmarszczek.
- Zmniejszenie dolegliwości menopauzy uzyskano już w pierwszych tygodniach leczenia.
- Dodatek progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej, tak jak w produkcie Klimonorm przez co najmniej 10 dni w cyklu zmniejsza ryzyko rozrostu endometrium oraz towarzyszące mu ryzyko wystąpienia gruczolakoraka w grupie kobiet z zachowaną macicą. Nie wykazano, by dodanie progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej kolidowało ze skutecznością estrogenu dla jego dowiedzionych wskazań.

Zapobieganie osteoporozie

- Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i zmniejszeniem masy kostnej. HTZ zmniejsza resorpcję kości i spowalnia lub zatrzymuje pomenopauzalną utratę masy kostnej. Nie ma dowodów, że HTZ przywraca stan masy kostnej do wartości sprzed menopauzy.
- Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od podanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuuje się terapię. Po przerwaniu HTZ następuje utrata masy kostnej z szybkością podobną do występującej u kobiet nieleczonych.
- Dane z badania WHI oraz badań poddanych metaanalizie wykazują, że aktualnie stosowana HTZ za pomocą samych estrogenów bądź w skojarzeniu z progestagenami – prowadzona u na ogół zdrowych kobiet – zmniejsza ryzyko złamań kości udowej, kręgow oraz innych złamań osteoporotycznych. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością tkanki kostnej i (lub) stwierdzoną osteoporozą, jednak dowody potwierdzające to działanie są ograniczone.]

Badania obserwacyjne oraz badanie WHI (Women's Health Initiative) nad skoniugowanymi estrogenami końskimi oraz octanem medroksyprogesteronu wskazują na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka okrężnicy u kobiet po menopauzie stosujących HTZ. W badaniu WHI nad octanem medroksyprogesteronu stosowanym w monoterapii nie zaobserwowano takiej zależności. Nie wiadomo, czy te wyniki odnoszą się również do innych produktów stosowanych w HTZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walerianian estradiolu

Wchłanianie

Walerianian estradiolu wchłania się w pełni z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym walerianianu estradiolu estradiol osiąga maksymalne stężenie po upływie od dwóch do czterech godzin. Podczas doustnego podawania 2 mg estradiol maksymalne stężenie estradiolu przekracza 100 pg/ml. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny. Estradiol jest częściowo związany z białkami osocza.

Metabolizm

Estradiol podany doustnie ulega zmetabolizowaniu w ponad 90% podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, przede wszystkim do estronu, siarczanu estronu i estriolu, a także do wolnych i metylowanych estrogenów katecholowych. Rozkład następuje przede wszystkim w wątrobie, jednak poza tym również w innych tkankach.

Eliminacja

Estradiol i jego metabolity (estron i estriol) są wydalane z moczem w ciągu 48 godzin w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym i kwasem glukuronowym, łącznie z niewielką ilością niezmiennego estradiolu. Część jest eliminowana z kałem.

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Lewonorgestrel wchłania się szybko i w pełni z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy po upływie od 1 do 2 godzin od podania doustnego. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 2 godziny, a okres półtrwania w fazie eliminacji – od 10 do 24 godzin. Lewonorgestrel wiąże się w osoczu w 93-95% z albuminami oraz swoiście z SHBG.

Metabolizm

Nie stwierdzono efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Eliminacja

Klirens osoczowy wynosi 106 ml/h/kg.

Lewonorgestrel jest wydalany w postaci zredukowanych i (lub) hydroksylowanych metabolitów, przede wszystkim związanych z kwasem glukuronowym i siarkowym. Lek jest wydalany w przybliżeniu po połowie z moczem i z kałem.

Niewielkie ilości lewonorgestrelu przechodzą do mleka matki.

Dostępność biologiczna

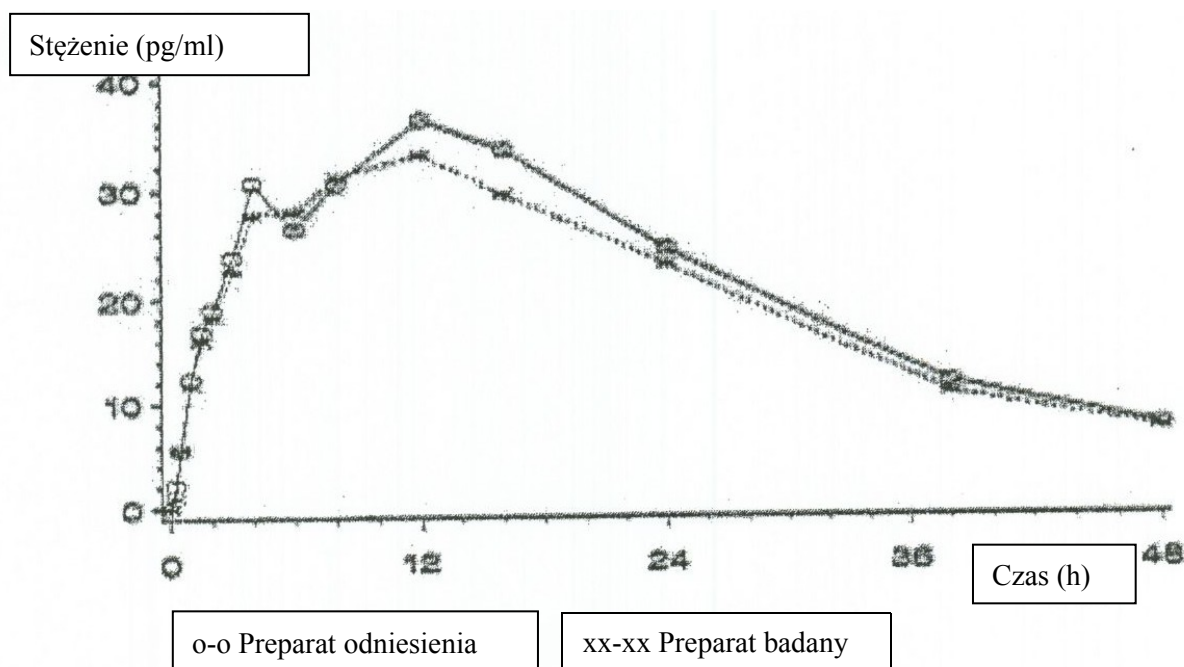
Badanie równoważności biologicznej przeprowadzone w 1994 r., obejmujące podawanie walerianianu estradiolu w dawce 4 mg (co odpowiada 2 żółtym tabletkom 1. fazy produktu Klimonorm) 32 zdrowym kobietom, dało następujące wyniki w porównaniu do produktu odniesienia:

Estradiol

	Produkt badany	Produkt odniesienia
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max} [pg/ml])	39,78 ± 17,72	42,89 ± 20,99
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max} [h])	8,17 ± 4,47	9,98 ± 5,94
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ($AUC_{0 \rightarrow 48}$ [h x pg/ml])	1 006,65 ± 479,40	1 015,21 ± 555,18

Wartości podano w postaci średnich i przedziałów wyników.

Przebieg zmian średniego stężenia osoczowego estradiolu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:



Badanie równoważności biologicznej przeprowadzone w 1995 r., obejmujące podawanie 4 mg walerianianu estradiolu i 0,30 mg lewonorgestrelu (co odpowiada 2 brązowym tabletkom 2. fazy produktu Klimonorm) 16 zdrowym kobietom, dało następujące wyniki w porównaniu do produktu odniesienia:

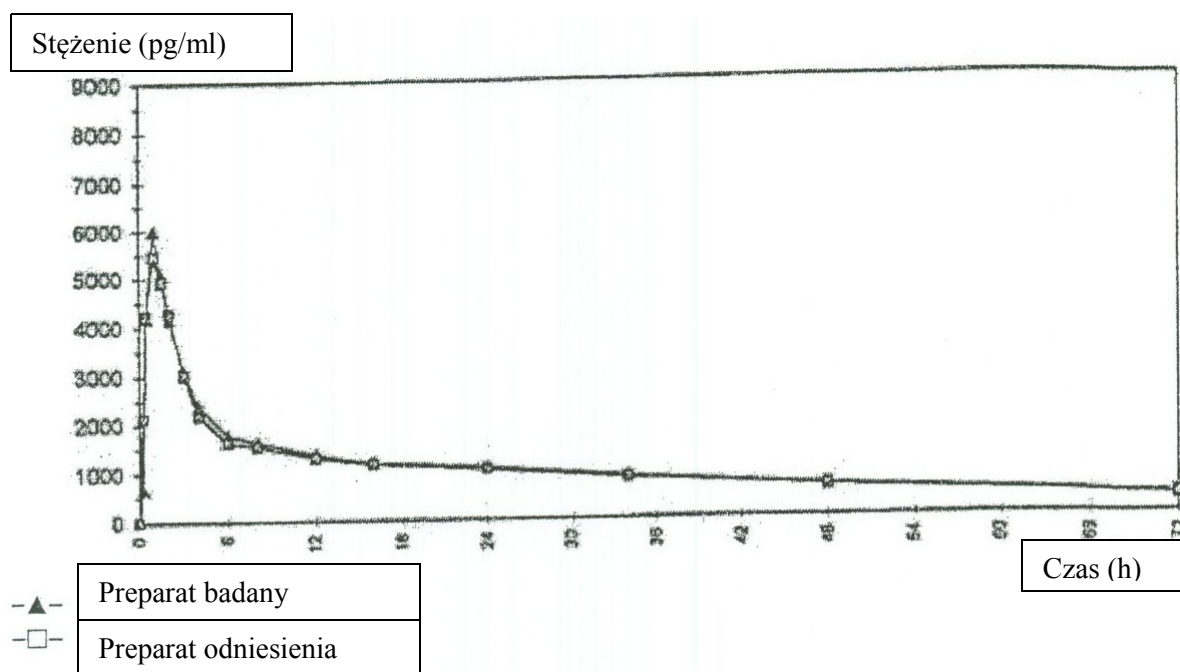
	<u>Lewonorgestrel</u>		<u>Estradiol</u>	
	Produkt badany	Produkt odniesienia	Produkt badany	Produkt odniesienia
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max} [pg/ml])	6 158,9 ± 1 651,6	5 773,3 ± 1 722,0	52,36 ± 9,55	48,83 ± 6,22
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max} [h])	1,03 ± 0,13	1,31 ± 0,36	11,87 ± 5,58	10,60 ± 3,74
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [h x pg/ml])	91 352,82 ± 32 683,30	91 179,59 ± 34 447,74	1 875,36 ± 576,69	1 782,53 ± 672,24

Wartości podano w postaci średnich i przedziałów wyników.

Lewonorgestrel

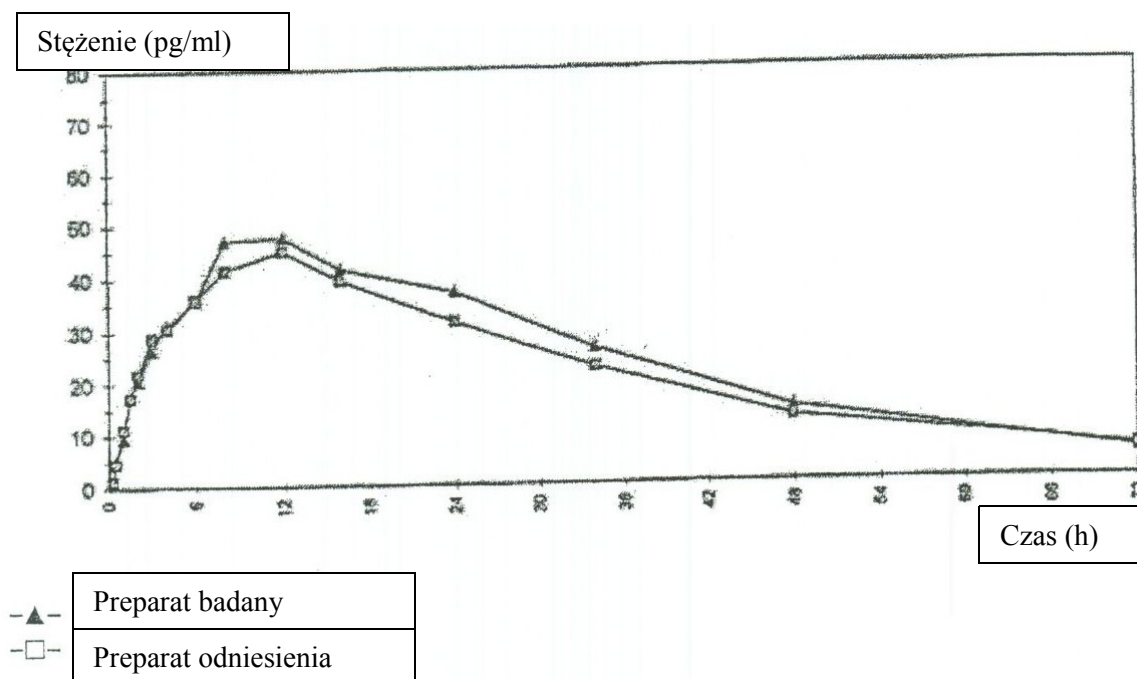
Przebieg zmian średniego stężenia osoczowego lewonorgestrelu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:

Stężenie (pg/ml)



Estradiol

Przebieg zmian średniego stężenia osoczowego estradiolu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:



5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na znaczne różnice pomiędzy różnymi gatunkami zwierząt oraz pomiędzy zwierzętami a człowiekiem wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach mają jedynie ograniczoną wartość predykcyjną w odniesieniu do stosowania leku u człowieka.

U zwierząt doświadczalnych estradiol i walerianian estradiolu wykazywały, nawet we względnie niewielkich dawkach, działanie embrioletalne; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów męskich.

W badaniu doświadczalnym na zwierzętach lewonorgestrel wywoływał śmierć płodów, a w dużych dawkach działał maskulinizująco na płody płci żeńskiej. Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach nie wskazywały na istnienie właściwości teratogennych leku.

Dane z badań przedklinicznych nad walerianianem estradiolu i lewonorgestrelem, pochodzące z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały istnienia szczególnych zagrożeń u ludzi poza tymi, które zostały już opisane w pozostałych częściach niniejszej charakterystyki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żółta tabletką drażowana (tabletką I fazy):

Laktoza, skrobia ziemniaczana, talk, żelatyna, magnezu stearynian, woda oczyszczona

Otoczka tabletki

Sacharoza, talk, magnezu węglan lekki, zasadowy, wapnia węglan, glukoza ciekła, żelatyna, wosk Carnauba, makrogol 35000, powidon K25, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).

Brązowa tabletki drażowana (tabletki II fazy):

Laktoza, skrobia ziemniaczana, talk, żelatyna, magnezu stearynian, woda oczyszczona

Otoczka tabletki

Sacharoza, talk, magnezu węglan lekki, zasadowy, wapnia węglan, glukoza ciekła, żelatyna, wosk Carnauba, makrogol 35000, powidon K25, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek brązowy (E 172).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek drażowanych (9 żółtych i 12 brązowych) w blistrze PVC/Al.
1, 2 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5360
R/0597

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.09.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**