

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Climara 50  
50 µg/24 hodin

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Estradiolový transdermální systém

12,5 cm<sup>2</sup> náplasti obsahuje Estradiolum hemihydricum 3,9 mg (odpovídá Estradiolum 3,8 mg)

Průměrná absorbovaná dávka je 50 µg/den.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální systém je tvořen náplastí obsahující estradiol v akrylátové adhesivní matrix. Transdermální průnik estradiolu z náplasti je zajištěn po dobu 7 dnů. Aktivní složkou systému je estradiol. Ostatní složky systému jsou farmakologicky inaktivní.

Popis přípravku:

Osmihranná průsvitná náplast s oválnou účinnou plochou 12,5 cm<sup>2</sup> skládající se ze tří vrstev

- a) krycí průsvitná polyethylenová vrstva
- b) vrstva obsahující účinnou látku v acrylátové pojivové formě
- c) ochranná vrstva potažená propustným polystyrenem

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční léčba při známkách nedostatku estrogenů u postmenopauzálních žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### 4.2.1 Způsob podání

Transdermální náplast.

##### 4.2.2 Dávkování

*Kontrola příznaků klimakteria*

Léčba se zahajuje náplastí Climara s nejnižším obsahem hormonů. Je-li to nezbytné, lze použít náplast s vyšším obsahem hormonu. Jakmile je léčba již zavedena, použije se náplast s nejnižší účinnou dávkou hormonu nezbytnou pro úlevu od obtíží.

#### *Prevence osteoporózy*

Léčba určená k prevenci postmenopauzální kostní ztráty by se měla zahájit co nejdříve po menopauze. Léčba je založena na individuálním hodnocení. Doporučuje se dlouhodobá léčba.

#### *Jak začít léčbu přípravkem Climara*

Léčba může být kontinuální nebo cyklická.

Pacientky, které přecházejí z kontinuálního sekvenčního režimu nebo cyklického režimu, by měly začít s léčbou den po ukončení předchozího režimu.

#### ***Dávkování***

##### Pro kontinuální použití:

Náplasti se aplikují jedenkrát týdně nepřetržitě, použitá náplast se odstraní vždy po 7 dnech a nová náplast se aplikuje na jiné místo.

##### Pro cyklické použití:

Léčbu lze rovněž zvolit v cyklickém režimu. Je-li zvolena tato možnost, náplast se každý týden aplikuje 3 po sobě jdoucí týdny, před dalším cyklem následuje 7-denní interval bez použití náplasti.

#### *Přidání progestagenu*

Pokud se nejedná o ženu po hysterektomii, samotný estrogen by neměl být podáván.

U žen s intaktní dělohou musí být k přípravku Climara přidán progestagen po dobu nejméně 10 – 14 dní každý měsíc. U žen po hysterektomii, které dříve neměly diagnostikovanou endometriózu, se nedoporučuje přidávat progestogen. U náplasti, které uvolňují více než 50 µg/den se při přidání progestagenu neprokázal ochranný účinek na endometrium.

Krvácení podobné menstruačnímu se obvykle vyskytuje 2 – 3 dny po ukončení užívání progestagenu.

#### ***Způsob podání***

Při zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a při jejím pokračování je třeba užívat nejvyšší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz rovněž bod 4.4).

Po odstranění ochranného potahu adhesivní vrstvy se Climara nalepí na čisté suché místo na kůži trupu nebo hýždí. Climara nesmí být nalepena na nebo poblíž prsou. Kůže na zvoleném místě nesmí být mastná, poraněná nebo podrážděná. Je třeba se vyhnout aplikaci v oblasti pasu, protože těsné oblečení by mohlo náplast odlepit. Mělo by se předejít aplikaci na místa, kde se sedí, neboť by se náplast mohla uvolnit.

Náplast je třeba nalepit ihned po otevření sáčku a odstranění ochranného potahu. Náplast se pevně přitiskne na kůži po dobu asi 10 vteřin. Je třeba zkontrolovat, zda náplast dobře přilnula, a to zvláště na okrajích. Pokud se náplast odlepuje, je třeba náplast přitlačit, aby zůstala přilnutá.

Místo aplikace se musí střídát s intervalem minimálně jeden týden mezi aplikacemi na stejné místo.

Je-li náplast správně nalepena, pacientka se může bez omezení koupat nebo sprchovat. Ve velmi horké lázni nebo v sauně se však náplast může odlepit.

### *Vynechaná nebo ztracená náplast*

Jestliže náplast odpadne dříve, než uplyne 7 dní, měla by být znovu nalepena. Je-li nezbytné, musí být použita nová náplast na dobu zbývající do konce 7denního intervalu.

Pokud pacientka zapomene náplast vyměnit, měla by tak učinit, jakmile si na vyměnění vzpomene. Následující náplast by měla být použita po uplynutí doby normálního 7denního intervalu.

Pokud nedojde k nahrazení novou náplastí, existuje po několika dnech zvýšená pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

### **4.2.3 Další informace o použití u speciální populace**

#### **4.2.3.1 Děti a dospívající**

Climara není určena pro použití u dětí a dospívajících.

#### **4.2.3.2 Starší osoby**

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4.

#### **4.2.3.3 Pacientky s poškozením jater**

Použití přípravku Climara nebylo u pacientek s poškozením jater zvláště studováno. U žen s poškozenou funkcí jater viz bod 4.4.

#### **4.2.3.4 Pacientky s poškozením ledvin**

Použití přípravku Climara nebylo u pacientek s poškozením ledvin zvláště studováno. Dostupné údaje nenaznačují potřebu upravit dávkování u pacientek s poškozením ledvin.

### **4.3 Kontraindikace**

Pokud se vyskytne jakýkoliv stav uvedený níže, nesmí se hormonální substituční terapie začít užívat. Pokud se kterýkoliv z těchto stavů vyskytne během užívání hormonální substituční terapie, přestaňte přípravek okamžitě používat.

- Prokázaný karcinom prsu nebo podezření na něj;
- Známé nebo suspektní estrogeny podmíněné maligní tumory (např. endometriální karcinom);
- Krvácení z genitálií, jehož příčina není objasněna;
- Neléčená endometriální hyperplazie;
- Předchozí či současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní či nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater po dobu, dokud testy jaterních funkcí nevykazují normální hodnoty;
- Porfýrie;
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Těhotenství a kojení
- 

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pokud se objeví nebo zhorší některý ze stavů/rizikových faktorů uvedených níže, musí se před začátkem nebo pokračováním léčby individuálně zhodnotit poměr rizika a benefitu.

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by se HRT měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutno provést pečlivé zhodnocení rizik a výhod, a to nejméně jednou ročně a v HRT by se mělo pokračovat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladých žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

### **Důvody pro okamžité ukončení léčby:**

Léčbu je nutno přerušit v případech zjištěných kontraindikací a v následujících případech:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

- **Žilní tromboembolismus**

HRT je doprovázena vyšším 1,3-3 násobným rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy či plicní embolie. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE. HRT může k tomuto riziku přispívat. U těchto pacientek je HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematodes (SLE) a onkologické onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, lék by měl být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaku potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dušnost).

- **Arteriální tromboembolismus**

Dvě rozsáhlé klinické studie s kontinuálními kombinovanými konjugovanými koňskými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) ukázaly možné zvýšené riziko onemocnění věnčitých tepen během prvního roku užívání a žádný následný prospěch. Jedna rozsáhlá klinická studie se samotným CEE ukázala možné snížení výskytu onemocnění věnčitých tepen u žen ve věku 50-59 let a žádný celkový přínos pro celkovou studovanou populaci. Jako sekundární výsledek bylo ve dvou rozsáhlých klinických studiích se samotným CEE nebo kombinovaným s MPA nalezeno zvýšené riziko mozkové příhody o 30 – 40%. Není známo, zda lze toto zvýšené riziko rozšířit také na jiné HRT nebo na podání jinou než perorální cestou.

- **Endometriální hyperplazie a karcinom**

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplazie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelé samostatných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšeno po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přídavek progestagenu nejméně po dobu 12 dnů v každém měsíčním/28 denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Nebyla prokázána endometriální bezpečnost přidaných progestagenů u perorálních dávek estradiolu >2 mg, konjugovaného koňského estrogenu > 0,625 mg a náplastí >50 µg/denně.

Během prvních měsíců léčby může docházet k intermenstruačnímu krvácení a špinění. Jestliže se intermenstruační krvácení či špinění objevují po určité době léčby nebo přetrvávají i po přerušení léčby, je třeba zjistit důvod. Takové vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria, aby se endometriální malignita.

Stimulace samotných estrogenů může vést k premaligní nebo maligní transformaci ve zbytkových ložiskách endometriózy. U žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy a nebo pokud je známo, že mají reziduální endometriózu, by mělo být zváženo přidání progestagenů k substituční terapii estrogeny.

## **Karcinom prsu**

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

### *Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba*

Randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení (studie Women's Health Initiative, WHI) a epidemiologické studie shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT, které se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8).

### *Léčba samotnými estrogeny*

WHI studie neprokázala zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívají HRT samotnými estrogeny. Observační studie většinou uváděly mírně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu, které je podstatně nižší než riziko nalezené u uživatelů estrogen-progestagenových kombinací (viz bod 4.8).

Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

HRT, zvláště estrogen - progestagen kombinovaná léčba, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

- Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně klinického hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

- **Onemocnění věnicových tepen (coronary artery disease - CAD)**

Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající onemocněním věnicových tepen nebo bez něj, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

### *Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba*

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

- **Ischemická mozková příhoda**

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

- Nádory jater

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v náplastech Climara, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví bolesti v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie, je třeba vzít v rámci diferenciální diagnózy v úvahu tumor jater.

### Stavy vyžadující dohled

Jestliže se již dříve vyskytl kterýkoliv z následujících stavů a/nebo se zhoršil během těhotenství či předchozí hormonální léčby, pacientku je třeba pečlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že se tyto stavy mohou během léčby přípravkem Climara znovu vyskytnout nebo se zhoršit, což zvláště platí u:

- Leiomyomů (děložních fibroidů) nebo endometriózy
- Rizikových faktorů pro tromboembolická onemocnění (viz dále)
- Rizikových faktorů pro výskyt estrogen-dependentních tumorů (např. dědičnost prvního stupně u karcinomu prsu)
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s postižením cév či bez něj
- Cholelithiázy
- Migrény nebo (silné) bolestí hlavy
- Systémového lupus erythematoses
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astmatu
- Otoklerózy
- Benigního onemocnění prsou
- Chorey minor
- Dědičného angioedému
  
- Jiná onemocnění

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdečním onemocněním nebo onemocněním ledvin by měly být pečlivě sledovány.

Obecné spojení mezi užíváním HRT a rozvojem klinické hypertenze nebylo prokázáno. U žen užívajících HRT bylo zaznamenáno slabé zvýšení krevního tlaku, ale klinicky relevantní vzestup je vzácný. V individuálních případech se však během užívání HRT klinicky významná hypertenze rozvine a pak je třeba zvážit ukončení léčby HRT.

Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (sloupcovou analýzou či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovené radioimunoanalýzou).

Vychytávání T3 pryskyřicí je sníženo, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázící globulin (CBG), pohlavní hormony vázící globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů

a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů nejsou změněny. Jiné plasmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Pokud se poprvé vyskytnou migrenózní nebo časté a neobvykle silné bolesti hlavy nebo pokud se vyskytnou jiné příznaky, které jsou možnými varovnými příznaky cerebrovaskulární okluze, léčba se musí okamžitě ukončit.

Pokud se opakovaně vyskytuje trvající kožní podráždění (např. úporný erytém nebo svědění v místě aplikace) navzdory tomu, že se místo aplikace mění podle pokynů, mělo by se zvážit ukončení transdermální léčby.

U pacientů s poškozenou funkcí jater se mohou pohlavní steroidy špatně metabolizovat. Ačkoliv se transdermálně podávaná HRT vyhýbá prvnímu průchodu játry, je třeba opatrnosti při podávání HRT těmto pacientům.

Při rekurenci cholestatické žloutenky nebo cholestatického pruritu, které se prvně objevilo během těhotenství nebo předchozího užívání pohlavních steroidů je třeba okamžitě ukončit užívání HRT.

U některých pacientek se mohou rozvinout vlivem HRT nežádoucí projevy estrogenní stimulace, jako např. abnormální uterinní krvácení. Časté nebo přetrvávající abnormální uterinní krvácení během léčby je indikací k vyšetření endometria.

Pod vlivem estrogenů se mohou zvětšovat uterinní myomy. Léčba musí být v těchto případech přerušena.

Přerušování léčby se rovněž doporučuje, je-li příčinou reaktivace endometriózy.

V případě, že má pacientka prolaktinom, je zapotřebí pečlivého lékařského dohledu (včetně pravidelného měření hladiny prolaktinu).

Někdy se může objevit chloasma, především u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které mají sklon k jeho vzniku, by se během léčby HRT měly vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

#### **4.4.1 Lékařské vyšetření / konzultace**

Před zahájením nebo opakovaným zahájením užívání HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevní oblasti a prsů) s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Během léčby musí být toto vyšetření pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být založena na obvyklých zavedených postupech a uzpůsobena pro pacientky individuálně. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny na prsech mají hlásit svému lékaři či zdravotní sestře (viz bod „Karcinom prsu“). Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie se musí provádět ve shodě se současně platnými screeningovými postupy, přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých pacientek.



#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při zahájení léčby přípravkem HRT je nutné ukončit užívání hormonálních kontraceptiv. Pokud pacientka kontracepci potřebuje, musí jí být doporučena nehormonální metoda.

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

##### Působení jiných léčivých přípravků na přípravek Climara

###### *Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snižují účinnost enzymovou indukcí)*

Metabolismus estrogenů může být zvýšen současným podáváním léčiv, o nichž je známo, že indukují enzymy podílející se na metabolizování léčiv, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a možná také felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Při transdermálním podání je zabráněno efektu prvotního průchodu v játrech, a tudíž transdermálně podávané estrogény mohou být dle enzymových induktorů méně rizikové než perorálně podané hormony.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

###### *Látky s různým účinkem na clearance pohlavních hormonů:*

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestagenu nebo obou hormonů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení.

###### *Látky snižující clearance pohlavních hormonů (inhibitory enzymů)*

Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu, progestagenu nebo obou hormonů.

##### Jiné formy interakce

### Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Další informace viz bod 4.4 “Jiná onemocnění”.

•

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Přípravek Climara není určen k léčbě během těhotenství. Pokud dojde během používání přípravku Climara k otěhotnění, léčba musí být okamžitě přerušena.

Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií, neprokázaly žádný teratogenní ani fetotoxický účinek při neúmyslné expozici plodu estrogeny.

### Kojení

Přípravek Climara není určen k léčbě během kojení. Malé množství pohlavních hormonů může být vylučováno do mateřského mléka.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl u uživatelů přípravku Climara pozorován.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Vážné nežádoucí účinky spojené s užíváním HRT jsou uvedeny také v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Níže uvedená tabulka (klasifikace dle MedDRA tříd orgánových systémů a preferovaného termínu) uvádí četnosti u nežádoucích účinků přípravku Climara. Četnost je založena na údajích z klinických studií. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem Climary během klinických studií bylo podráždění kůže v místě aplikace a bolest prsou (>10%). Příznaky v místě aplikace jsou většinou mírné a mohou zahrnovat erytém, svědění a pocit píchání nebo tvorbu puchýřků. Shrnutí nejčastějších nežádoucích účinků přípravku Climara poskytuje níže uvedená tabulka:

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nadýmání, nauzea	

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	
Vyšetření	Změny tělesné hmotnosti	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, závratě	Migréna
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Napětí prsou, změny děložního krvácení (včetně krvácení z průniku a špinění)	Zvětšení prsou

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami estrogenové substituční terapie, ale u kterých nelze souvislost s přípravkem Climara potvrdit ani vyvrátit, jsou:

	Nežádoucí účinek
Vrozené, familiární a genetické vady	Zhoršení porfyrie
Gastrointestinální poruchy	Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Cholestatická žloutenka
Psychiatrické poruchy	Změny libida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zvětšení děložních leiomyomů, změny v množství cervikální sekrece
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Chloasma nebo melasma, která může přetrvávat po ukončení užívání léčivého přípravku, alergická kontaktní dermatitida, pozánětlivý pruritus, generalizovaný exantém

### **Riziko karcinomu prsu**

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobné riziko diagnózy karcinomu prsu.

Jakékoli zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).

Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání.

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly v 5ti letém období*	Poměr rizik a 95%CI**	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50 - 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

\*vzato ze základní incidence v rozvinutých zemích

\*\*celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

<b>Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání</b>			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen, ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) *
<b>Estrogen+progestagen (CEE + MPA)**</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

\*WHI studie u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

\*\*Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

### **Riziko karcinomu endometria**

#### *Postmenopauzální ženy s dělohou*

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplnění léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii MWS nevyšlo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Karcinom ovarií**

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

### **Riziko žilního tromboembolismu**

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

<b>WHI Studies – dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání</b>			
<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95%CI</b>	<b>Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT</b>
<b>Samotný perorální estrogen*</b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Perorální kombinace estrogen-progestagen</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

\* Studie u žen bez dělohy

### **Riziko choroby věnčitých tepen**

Riziko choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

### **Riziko ischemické mozkové příhody**

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

<b>WHI Studies – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody* při pětiletém užívání</b>			
<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95%CI</b>	<b>Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let</b>
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní stav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

U tohoto způsobu aplikace je předávkování nepravděpodobné. Předávkování může vyvolat nevolnost, zvracení a u některých žen může dojít ke krvácení z vysazení. Neexistuje žádné specifické antidotum, léčba je symptomatická. Náplast(i) je třeba odstranit.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Přírozený a semisyntetický estrogen

ATC: G03CA03

#### **Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky**

Přípravek Climara obsahuje 17 $\beta$ -estradiol, který je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Estrogeny brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

#### **Klinická účinnost a bezpečnost**

- Úleva od symptomů při nedostatku estrogenu

Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

- Prevence osteoporózy
- Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty.
- Účinek estrogenů na kostní minerální denzitu je závislý na dávce. Nicméně v řadě klinických studií nebyla prokázána výrazně lepší účinnost přípravku Climara 100 než u přípravku Climara 50

při prevenci postmenopauzální osteoporózy. Zdá se, že ochrana je efektivní po dobu pokračování léčby. Po přerušení HRT je míra ztráty kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

- Důkaz ze studie WHI a meta analyzovaných studií ukazuje, že současné používání HRT, samotná HRT či v kombinaci s progestagenem - podávaná převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může rovněž zabránit vzniku fraktur u žen s nízkou kostní hustotou a/nebo existující osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Byla provedena dvě klinická hodnocení osteoporózy s přípravkem Climara jedna v USA a jedna v Evropě.

#### Climara 50

Po dvou letech léčby došlo ke zvýšení kostní denzity bederní páteře, (BMD) byl 6,91% (95% interval spolehlivosti (CI) 4,90 - 8,91) a 4,09% (95% -CI 01/02-17/6) v evropské i americké studii. V americké studii také vyhodnotili odpovídající hodnoty. Procento žen, které během léčby potvrzuje a nebo získává BMD v zóně bederní páteře, bylo 94%.

Climara 50 by měla mít také vliv na BMD krčku stehenní kosti. Zvýšení v krčku stehenní kosti bylo po 2 letech používání 5,73% (95% -CI 4,25 - 7,21) a 1,61% (95% -CI 0,09-3,13) v evropské i americké studii. V americké studii také vyhodnotili odpovídající hodnoty. Procento žen, které během léčby potvrzuje a nebo získává BMD v krčku stehenní kosti v průběhu léčby byla 78%.

#### - Climara 100

Po dvou letech léčby došlo ke zvýšení kostní denzity bederní páteře, 8,43% (95% CI 6,93-9,93) a 4,70% (95% -CI 2,98-6,42) v evropské i americké studii. V americké studii také vyhodnotili odpovídající hodnoty. Procento žen, které během léčby potvrzuje a nebo získává BMD v zóně bederní páteře, bylo 90%.

Climara 100 by měla mít také vliv na BMD krčku stehenní kosti. Zvýšení v krčku stehenní kosti bylo po 2 letech používání 5,63% (95% -CI 3,87-7,38) a 1,53% (95% -CI 0,66-3,72) v evropské i americké studii. V americké studii také vyhodnotili odpovídající hodnoty. Procento žen, které během léčby potvrzuje a nebo získává BMD v krčku stehenní kosti v průběhu léčby byla 68%.

Ztráta ovariální funkce doprovázená úbytkem produkce estrogenů vede k menopausálnímu syndromu, charakterizovaným vasomotoricko-vegetativními a orgánovými příznaky. HRT se zaměřuje na eliminaci těchto potíží. Ze všech fyziologických estrogenů je estradiol ten nejsilnější s nejvyšší afinitou k estrogenovému receptoru.

Estradiol účinkuje v estrogen citlivých cílových orgánech, zvláště v děloze, hypotalamu, hypofýze, vagině, močové trubici, prsou, kostech (osteoklasty), stejně tak jako ostatní steroidní hormony regulací transkripce omezeného počtu genů. Po difuzi přes buněčnou membránu se s vysokou afinitou estradiol váže na estrogenové receptory. Po aktivaci estradiolovým ligandem je hormon-receptorový komplex translokován do jádra, kde se váže na specifické DNA sekvence (hormone response elements), které podporují transkripci sousedních genů. Celkový počet proteinů indukovaných estrogenem není znám, ale odhaduje se na 50 – 100.

Po menopauze se produkce estradiolu u žen podstatně snižuje. Zbývající estradiol se syntetizuje hlavně z prekurzorů produkovaných kůrou nadledvinek, aromatizací z androstendionu a z menší části z testosteronu enzymatickou aromatázou, čímž se vytvoří estron, respektive estradiol. Estron se konvertuje na estradiol enzymem 17-hydroxysteroiddehydrogenázou. Oba enzymy byly nalezeny v játrech, tuku a svalové tkáni. Poměr estradiol/estron u postmenopauzálních žen je přibližně 0,2 ve srovnání s poměrem >1 u premenopauzálních žen.

Klimakterické potíže mohou být léčeny estrogenovou substituční terapií s průměrnými transdermálními dávkami mezi 25 až 100 µg estradiolu za den.

Nezávisle na cestě podání, estrogenové dávky, které jsou nezbytné pro zlepšení menopauzálních potíží, vykazují na dávce závislý stimulační efekt na mitózu a proliferaci endometria. Monoterapie estrogeny zvyšuje četnost endometriální hyperplázie a tak riziko karcinomu endometria. Aby se předešlo endometriální hyperplázii, doporučuje se u pacientek po menopauze bez hysterektomie postupně podávání progestagenu po dobu 10 – 14 dní.

Observační studie a studie WHI (Women's Health Initiative) s konjugovanými koňskými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukci morbidity rakoviny tlustého střeva u postmenopauzálních žen užívajících HRT. Ve studiích WHI s CEE v monoterapii nebylo snížení tohoto rizika pozorováno. Není jisté, zda se tato zjištění týkají také ostatních HRT přípravků.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po dermální aplikaci přípravku Climara se estradiol kůže dobře absorbuje. Nominální průměrný absorpční poměr pro přípravek Climara 50 je 50 µg/den.

Distribuce Aplikace náplastí Climara jednou za týden je srovnatelná s kontinuální intravenózní infuzí nízké dávky, což má za cíl plynulé, stabilní sérové hladiny estradiolu ve tvaru platů podobným těm, které se objevují během časně/střední folikulární fáze během reprodukčního období života.

Transdermální aplikací se předchází velkému kolísání hladin estradiolu a metabolitů v séru, pozorovanému po substituci orálním estradiolem a také zaplavení jater velkým množstvím estradiolu a jeho metabolitů kvůli vysoké presystémové metabolizaci látky („first-pass effect“) po perorálním podání. Tudíž nebyl po transdermálním podání estradiolu pozorován žádný účinek na syntézu proteinů v játrech.

Jedno-týdenní aplikací náplastí Climara se dosáhne plynulých a konzistentních sérových hladin estradiolu a estronu v požadovaném rozmezí. Absolutní výška profilu sérových hladin estradiolu je přímo úměrná ploše náplasti. Průměrné rovnovážné hladiny estradiolu v séru jsou přibližně 18 pg/ml (náplast 6,5cm<sup>2</sup>), 35 pg/ml (náplast 12,5 cm<sup>2</sup>), 53 pg/ml (náplast 18,8 cm<sup>2</sup>) a 70 pg/ml (náplast 25 cm<sup>2</sup>).

Okolo 61 % estradiolu se nespecificky váže na sérový albumin a okolo 37 % se specificky váže na SHBG. Zdánlivý distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je okolo 1 l/kg.

### Metabolismus

Po transdermální aplikaci biotransformace estradiolu vede k takovému rozmezí koncentrací estronu a odpovídajících konjugátů, jaké je možno pozorovat během časně folikulární fáze během reprodukčního období života, charakterizovaných poměrem sérových hladin estradiol/estron přibližně 1,93. Nedochozí k nefyziologicky vysokým hladinám estronu jako výsledku intenzivního metabolismu prvního průchodu, ke kterému dochází při orální estradiolové HRT s hodnotami poměru estradiol/estron 0,1.

Biotransformace transdermálně podaného estradiolu je stejná jako u endogenního hormonu: Estradiol je metabolizován hlavně v játrech, ale i extrahepatálně např. ve střevu, v ledvinách, kosterním svalstvu a cílových orgánech. Tyto procesy zahrnují tvorbu estronu, estriolu, katecholestrogenů a sulfátových a glukuronidových konjugátů těchto sloučenin, které jsou výrazně méně estrogenní nebo dokonce nemají estrogenní aktivitu vůbec.

### Vylučování

Celková sérová clearance estradiolu po jednorázovém intravenózním podání vykazuje velkou variabilitu v rozmezí 10 – 30 ml/min/kg. Určitá část metabolitů estradiolu je vylučována žlučí a podléhá tzv.



enterohepatální cirkulaci. Podstatná část metabolitů estradiolu je však vylučována ve formě sulfátů a glukuronidů močí.

#### Rovnovážný stav

Po opakované jednotýdenní aplikaci náplasti nebyla pozorována kumulace estradiolu ani estronu. V souladu s tím rovnovážná hladina obou látek v séru odpovídá hladinám po jednorázové aplikaci.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Studie sledující podráždění kůže po aplikaci přípravku Climara potvrdily možnost lehkého podráždění, které je možno přičíst mechanickému traumatu při odstranění náplasti. Climara náplasti neměly žádný senzibilizační potenciál na kůži.

Složky adhesivní matrix přípravku Climara (monomer a polymer) byly rozsáhle studovány a po mnoha expozicích bylo prokázáno nízké riziko u lidí. Ostatní pomocné látky použité v adhesivní matrix jsou buď obecně považovány za bezpečné pro použití jako potravinové složky, nebo jsou považovány za přijatelné jako inaktivní součásti při předepisování a v topických transdermálních přípravcích.

Adhesivní vrstva a uvolňující potah přípravku Climara byly testovány biologickými testovacími metodami a jsou považovány za kompatibilní s biologickými systémy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Akrylátový kopolymer IOA/AAA/VAC  
Ethyl-oleát  
Izopropyl-myristát  
Glycerol- monolaurát  
Polyethylén nízké hustoty

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Náplasti uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po otevření ochranného sáčku musí být náplast okamžitě nalepena.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ochranný sáček obsahuje náplast o ploše 12,5 cm<sup>2</sup>. Estradiolový transdermální systém je tvořen dvěma vrstvami. Směrem od vrchní viditelné vrstvy k vrstvě přiléhající ke kůži jsou to průhledný polyethylenový film a estradiol v akrylátové adhesivní matrix. Na adhesivní povrch je přiložen polyesterový ochranný potah, který je třeba před použitím systému odstranit.

Každý systém je umístěn samostatně v zataveném sáčku (polyester/Al-folie/Barex 210), na jedné z vnitřních stran sáčku je vlepena dvouvrstvá folie se sušidlem umístěným mezi perforovanou krycí a spodní lepicí vrstvou, krabička.

Velikost balení: 4 náplasti

#### **6.6 Návod k použití**

Náplasti se používají podle návodu bod 4.2 „Dávkování a způsob použití“.  
Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/683/96-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

13. 11. 1996 / 13.2.2013

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12.7.2017