

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLIMARA® FORTE 7.8 mg/25 cm² transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 24 saatte nominal 100 mikrogram salgılayan, 7,6 mg estradiol (7,8 mg estradiol hemihidrat'a eşdeğer) içeren 25 cm²'lik flaster

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yapışkan akrilat matriksinde estradiol içeren flasterden oluşan transdermal taşıma sistemi.

Flasterden transdermal salım 7 gün devam eder.

Sistemin aktif maddesi estradioldür. Sistemin diğer bileşenleri farmakolojik olarak aktif değildir.

Oval transdermal flaster; aktif maddeyi transparan taşıyıcı bir film tabakasında içeren yarı saydam homojen matrikslidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 1 yıldan fazla bir süredir menopozdaki kadınlarda östrojen eksikliğinin hormon replasman tedavisinde (HRT)
- Osteoporozun önlenmesi konusunda onaylanmış tıbbi ürünlere tolerans gösterilememesi veya kontrendike olması durumunda kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

HRT başlatıldığında hormonal kontrasepsiyon durdurulmalı ve hastaya, gerekirse, hormonal olmayan kontraseptif önlemleri alması önerilmelidir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Klimakterik semptomların kontrolü

Tedavi en düşük CLIMARA dozu ile başlamalıdır. Gerekli görülürse daha yüksek doz kullanılmalıdır. Tedaviye başlandıktan sonra semptomların düzelmesi için gerekli olan en düşük etkin doz en kısa süre boyunca kullanılmalıdır.

Osteoporozun önlenmesi

Postmenopozal kemik kaybının önlenmesi için tedaviye menopozdan sonra mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Tedavi bireysel gereksinimlere göre ayarlanmalıdır. Uzun süreli tedavi önerilir.

CLIMARA FORTE tedavisine başlama:

Tedavi kesintisiz ya da siklik olarak verilebilir.

Sürekli ardışık ya da siklik tedavinin değiştirilmesi:

Önceki tedavi rejiminin bitiminin ertesi günü tedaviye başlanır.

Doz

Sürekli kullanım için:

Flasterler kesintisiz olarak haftada bir uygulanmalı, 7 günün sonunda çıkarılmalı ve bir yenisi farklı bir uygulama yerine yapıştırılmalıdır.

Periyodik kullanım için:

Flasterler sıklık olarak da kullanılabilir. Bu tercih edildiğinde flasterler birbirini izleyen 3 hafta boyunca uygulanmalı, bunu yeni bir sıklusa başlamadan önce 7 günlük bir ara izlemelidir.

Bir progestajen eklenmesi

Hasta histerektomi geçirmediyse dışarıdan alınan östrojen kullanılmamalıdır. Uterusu sağlam olan kadınlarda CLIMARA FORTE tedavisine her ayın en az 12-14 günü boyunca kullanılmak üzere bir progestajen eklenmelidir. Önceden endometriozis tanısı konmadıysa, histerektomili kadınlarda progestajen ilavesi tavsiye edilmemektedir.

Normal olarak progestajen uygulanma periyodu tamamlandıktan 2-3 gün sonra menstrüasyona benzer bir kanama görülür.

Uygulama şekli:

CLIMARA FORTE flasterin yüzeyini örten koruyucu şeffaf plastik tabaka kaldırıldıktan sonra flaster gövde ya da kalçada kuru, temiz deriye yapıştırılmalıdır. CLIMARA FORTE meme üzerine ya da yakınına yapıştırılmamalıdır. Flasterin yapıştırıldığı deri alanı, yağlı, tahriş olmuş ya da herhangi bir şekilde hasarlı olmamalıdır. Flaster bel hizasına yapıştırılmamalıdır, zira giysilerin sürtünmesiyle düşebilir. Otururken flasterin yer değiştireceği bölgelere uygulamadan kaçınılmalıdır.

Flaster, ambalajın açılması ve koruyucu folyonun kaldırılmasından hemen sonra yapıştırılmalıdır. Flaster, yaklaşık 10 saniye boyunca, özellikle kenarlarda iyi bir temas sağlandığından emin olunarak bastırılmalıdır. Flaster kalkarsa yapışkanlığı korumak için basınç uygulanmalıdır.

Uygulama yerleri en az bir haftalık aralarla değişecek şekilde rotasyona tabi tutulmalıdır.

Flaster doğru uygulandığında her zamanki gibi duş veya banyo almanız mümkündür. Flaster ancak çok sıcak banyo ya da saunada deriden kalkabilir.

Unutulan ya da kaybolan flasterler

- Flasterin 7 gün tamamlanmadan önce düştüğü durumlarda flaster tekrar uygulanabilir. Gerekteğinde 7 günlük doz aralığının geri kalan kısmı için yeni bir flaster uygulanmalıdır.

- Hasta flasteri yapıştırmayı unuttuğunda hatırladığı zaman hemen uygulamalıdır. Daha sonraki flaster normal olarak 7 günlük doz aralığı ardından kullanılmalıdır.

Eğer flaster düşerse veya birkaç gün kullanımı unutulursa, düzensiz kanama oluşabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

CLIMARA FORTE özel olarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Karaciğer işlevleri bozuk olan kadınlarda kullanım için bkz. Bölüm 4.4.

Böbrek yetmezliği:

CLIMARA FORTE özel olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasını gerektirecek veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

CLIMARA FORTE'un çocuklarda ve ergenlerde kullanım endikasyonu yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasını gerektirecek veri bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kullanım için bkz. Bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki koşulların varlığında HRT'ye başlanmamalıdır. HRT kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda tedavi derhal kesilmelidir:

- Gebelik ve laktasyon
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Tanı konmamış anormal genital kanama
- Meme kanseri ya da şüphesi, ya da geçmişte geçirilmiş olması
- Seks hormonlarından etkilenen premalign durumlar veya malign hastalık ya da şüphesi, (örn. endometrial kanser)
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign veya malign), akut karaciğer hastalığı
- Aktif ya da akut arteriyel tromboembolizm (örn. miyokard enfarktüsü, inme, angina)
- Aktif derin ven trombozu, tromboembolik bozukluklar veya bunlara ilişkin belgelendirilmiş öykü
- Yüksek venöz ve arteriyel tromboz riski
- CLIMARA FORTE flaster bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Porfiriya
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği; bkz. Bölüm 4.4.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda belirtilen koşullar/risk faktörleri mevcutsa ya da kötüleşirse, HRT başlanmadan ya da devam edilirken bireysel bir yarar/risk analizi en azından her yıl yapılmalı ve faydaları risklerinden fazla olduğu sürece kullanılmalıdır.

Risk faktörleri kombinasyonu olan veya tekil bir risk faktörünü daha yüksek şiddette sergileyen kadınlarda artan sinerjik tromboz riski potansiyeli dikkate alınmalıdır. Bu artan risk basit bir kümülatif faktör riskinden daha yüksek olabilir. HRT negatif risk fayda değerlendirmesi halinde reçetelendirilmemelidir.

Venöz tromboemboli

Gerek randomize kontrollü, gerek epidemiyolojik çalışmalar, venöz tromboembolizm (VTE) (derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişmesine ilişkin rölatif bir risk (RR) artışını işaret etmektedir. Venöz tromboemboli riski taşıyan kadınlarda HRT tedavisi önerilirken yarar/risk oranı hasta ile dikkatle değerlendirilmelidir.

VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri; bireysel öykü, aile öyküsü (birinci derece akrabalarda nisbeten erken yaşlarda ortaya çıkan VTE, genetik bir dispoziyona işaret edebilmektedir), sistemik lupus eritematozus, aşırı şişmanlık (VKI >30 kg/m²), uzun süreli immobilizasyon, gebelik / postpartum dönemi ve kanserdir. VTE riski yaşla birlikte de artmaktadır. VTE'de variköz venlerin olası rolü ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır.

VTE riski uzun süreli immobilizasyon, majör elektif veya travma sonrası cerrahi girişim ya da majör travma ile geçici olarak artabilir. Olayın durumuna ve immobilizasyonun süresine bağlı olarak HRT uygulamasına geçici olarak ara verilebilir.

Trombotik bir olaya ilişkin bulgular ya da şüphesi söz konusu olduğunda tedavi derhal durdurulmalıdır.

VTE kişisel öyküsü olmayan, ancak birinci derece akrabasında erken yaşta tromboz öyküsü olan kadınlarda, kısıtlamaları (trombofilik kusurların sadece bir bölümü taramayla belirlenebilmektedir) hususunda dikkatli bir danışmanlıktan sonra tarama önerilebilir. Aile bireylerinde trombozla ayrılan bir trombofilik kusur belirlenirse veya kusur 'ciddi' ise (örn., antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri ya da kusurların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü araştırmalarda önceden KAH bulunan ya da bulunmayan ve kombine östrojen-progestajen veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda miyokard enfarktüsüne karşı koruma sağlanmasıyla ilgili kanıt elde edilmemiştir.

Kombine östrojen-progestajen tedavisi

Kombine östrojen-progestajen HRT kullanımı sırasında bağıl KAH riski hafif artış göstermektedir. Temel mutlak KAH riski önemli ölçüde yaşa bağlı olduğu için, östrojen-progestajen kullanımına bağlı fazladan KAH vakalarının sayısı menopoz dönemine yaklaşan sağlıklı kadınlarda çok düşüktür, ancak yaş ilerledikçe artacaktır.

Sadece östrojen içeren tedavi

Randomize kontrollü çalışmalarda sadece östrojen içeren tedavi alan histerektomi yapılmış kadınlarda KAH bakımından herhangi bir risk artışı saptanmamıştır.

Arteriyel tromboemboli

Kesintisiz konjuge kısrak östrojenleri (KKE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonu ile yapılmış büyük iki klinik çalışma, kullanımın ilk yılında koroner kalp hastalığı için olası bir risk artışı göstermiş, sonraki kullanım süresince ise herhangi bir fayda belirlenmemiştir. Sadece KKE'in kullanıldığı diğer bir klinik çalışmada ise 50-59 yaşları arasındaki kadınlardaki koroner kalp hastalığı oranlarında potansiyel bir azalma görülmesine karşın, çalışmaya katılan tüm popülasyon değerlendirildiğinde ek yarar sağladığı gösterilmemiştir. KKE'in tek başına veya MPA ile kombine uygulandığı iki büyük klinik çalışmada sekonder bir bulgu olarak inme riskinde %30-40 artış bulunmuştur. Bu bulguların diğer hormon replasman tedavisi ürünleri veya oral olmayan uygulama yolları için geçerli olup olmadığı belli değildir.

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

- Uterusu sağlam olan kadınlarda uzun süreli östrojen uygulamasıyla endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artmaktadır. Yalnızca östrojen kullananlarda endometriyal kanser bakımından kullanmayanlara kıyasla bildirilen artış, tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olmak üzere 2 ila 12 kat daha fazladır (bkz. Bölüm 4.8). Tedavinin kesilmesinden sonra risk en az 10 yıl süreyle yüksekliğini koruyabilmektedir.
- En az ayda 12 gün/28 günlük döngü şeklinde siklik olarak progestajen eklenmesi veya sürekli olarak kombine östrojen-progestajen tedavisi uygulanması, histerektomi

uygulanmamış olan kadınlarda yalnızca östrojen içeren HRT ile ilişkili risk artışını önlemektedir.

- Oral doz olarak 2 mg'den fazla estradiol, 0,625 mg'den fazla konjuge kısrak östrojenler ve 50 mikrogram/gün'den fazla bantlar için eklenen progestajenlerin endometriyal güvenliliği belirlenmemiştir.
- Tedavinin ilk aylarında beklenmeyen kanama ve lekelenme olabilmektedir. Beklenmeyen kanama veya lekelenmenin tedavide belli bir süre geçtikten sonra ortaya çıkması ya da tedavi bırakıldıktan sonra devam etmesi halinde, bu durumun nedeni endometriyal malignitenin dışlanması için endometriyal biyopsi dahil olabilecek şekilde araştırılmalıdır.
- Progestajen ile karşılanmayan östrojen stimülasyonu rezidüel endometriyozis odaklarında premalign veya malign dönüşüme yol açabilmektedir. Bu nedenle, endometriyozis nedeniyle histerektomi uygulanmış olan kadınlarda rezidüel endometriyozis varsa, östrojen replasman tedavisine progestajen eklenmesi düşünülmelidir.

Meme kanseri

Genel kanıtlar kombine östrojen-progestajen ve muhtemelen yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT kullanma süresine bağlı olmak üzere meme kanseri riskinde artış olduğunu ileri sürmektedir.

Kombine östrojen-progestajen tedavisi

Randomize plasebo kontrollü bir araştırma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışması ve epidemiyolojik çalışmalar kombine östrojen-progestajen içeren HRT kullanan kadınlarda meme kanseri bakımından yaklaşık 3 yıl sonunda belirgin hale gelen bir risk artışı bulunduğu konusunda tutarlılık sergilemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle kombine östrojen-progestajen tedavisi şeklindeki HRT mamografi görüntülerinin yoğunluğunu artırmakta, bu durum meme kanserinin radyolojik olarak saptanmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Sadece östrojen içeren tedavi

WHI çalışmasında sadece östrojen içeren tedavi alan histerektomi yapılmış kadınlarda meme kanseri bakımından herhangi bir risk artışı saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda çoğunlukla meme kanseri tanısı alma bakımından hafif bir artış olduğu, ancak bu artışın östrojen-progestajen kombinasyonu kullananlardaki riske kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu risk fazlalığı kullanımın ilk birkaç yılı içinde belirgin hale gelmekle birlikte, tedavinin kesilmesinden birkaç yıl sonra (en fazla beş yıl) başlangıç değerine dönmektedir.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür. 52 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi, genel over kanseri teşhisi konulma riskinin, hiç HRT kullanmamış kadınlara kıyasla HRT kullananlarda biraz daha artış gösterdiğini bildirmiştir (ileri dönük çalışmalar: RR 1,20, %95 GA 1,15-1,26; birleştirilmiş tüm çalışmalar: RR 1,14, %95 GA 1,10-1,19). Halihazırda HRT kullanan kadınlarda over kanseri riski çok daha fazla artmıştır (RR 1,43, %95 GA 1,31-1,56). Bu geniş meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen- progestajen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer tümörü

CLIMARA FORTE flasterin içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de malign karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. İzole olgularda, bu tümörler yaşamı tehdit eden karın içi kanamalara yol açmıştır.

Safra kesesi

Östrojenlerin safranın litojenitesini artırdığı bilinir. Bazı kadınlar östrojen tedavisi sırasında safra kesesi hastalığına eğilimlidir.

Demans

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, KKE içeren ürünlerin yaşları 65 ve daha yüksek olan kadınlarda başlanmasının hormon tedavisinin olası demans riskini artırabileceğine dair sınırlı kanıt vermektedir. Diğer çalışmalarda gözlemlendiği gibi tedavi erken menopoz döneminde başlatılırsa bu risk azalabilir. Bu bulguların diğer HRT ürünlerine uyarlanabilirliği bilinmemektedir.

İnme

Kombine östrojen-progestajen ve tek başına östrojen tedavisi iskemik inme riskinde 1,5 kata kadar olan artışla ilişkilendirilmektedir. Rölatif risk yaş veya menapozdan itibaren geçen süreye göre değişmemektedir. Bununla birlikte, başlangıçtaki inme riski büyük oranda yaşa bağlıdır ve HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (bkz Bölüm 4.8).

İzlem gerektiren durumlar:

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin bulunması, önceden ortaya çıkmış olması ve/veya gebelik ya da önceki hormon tedavisi sırasında alevlenmesi durumunda hasta yakından izlenmelidir. CLIMARA FORTE tedavisi sırasında bu durumların tekrarlayabileceği ya da alevlenebileceği dikkate alınmalıdır:

- Leiomyom (uterin fibroidleri) ya da endometriozis
- Tromboembolik bozukluk öyküsü ya da risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağımlı tümör için örneğin meme kanseri için birinci derece kalıtım gibi risk faktörleri
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan/olmayan Diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren ya da (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometrial hiperplazi öyküsü (aşağı bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz
- Herediter anjiyoödem

Tedavinin ani kesilme nedenleri:

Tedavi bir kontendikasyon saptanması halinde ve aşağıdaki durumlarda kesilmelidir:

- Sarılık ya da karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni başlangıçlı migren tipi baş ağrısı
- Gebelik

Diğer durumlar

- Önceden hipertrigliseridemili kadınlar östrojen ya da hormon replasman tedavisi sırasında yakından izlenmelidir; bu durumda nadir olarak artmış plazma trigliseritlerinin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir.
- Östrojen er tiroid bağlayıcı globulin (TBG) artışına yol açarak proteine bağlı iyot (PBI), T4 düzeyi (kolon ya da radyoimmünolojik tayin ile) ya da T3 düzeyi (radyoimmünolojik tayin ile) ile ölçülen total tiroid hormonunun artmasına neden olur. T3 rezin alımındaki azalma ise TBG artışını yansıtır. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmez. Serumdaki diğer bağlayıcı proteinler artabilir; kortikoid bağlayıcı globulin (CBG) ve cinsiyet hormon bağlayıcı globulin (SHBG) kortikosteroid ve cinsiyet steroidlerinin dolaşımdaki düzeylerinin artışına yol açar. Serbest ya da biyolojik aktif hormon konsantrasyonları değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).
- Kloazma özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi olan kadınlarda HRT kullanımı sırasında güneşe ya da ultraviyole ışınına maruziyet en az düzeye düşürülmelidir.
- Östrojen sıvı tutulmasına sebep olabilir. Bu nedenle, kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle gözlenmelidir.
- HRT kullanımı bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamaz. Kombine veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanmaya 65 yaşından sonra başlayan kadınlarda olası demans riskinin artmasıyla ilgili birtakım kanıtlar bulunmaktadır.

Hastada prolaktinoma bulunması halinde yakın tıbbi gözetim (prolaktin seviyelerinin periyodik ölçümleri dahil) yapılması gerekmektedir.

Hormon replasman tedavisi başlatılmadan ya da yeniden uygulanmadan önce bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri kılavuzluğunda eksiksiz bir tıbbi öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve periyodik olarak tekrar edilmelidir. Bu incelemelerin sıklığı ve yapısı yerleşik uygulama kılavuzlarına temellendirilmeli ve her bireye göre uyarlanmalıdır, ancak genel olarak rutin servikal sitoloji de dahil olmak üzere pelvik organları, batın, meme ve kan basıncı kontrolünü kapsamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı kullanılan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin CLIMARA FORTE'ye etkileri:

Seks hormonlarının klirensini artıran maddeler (enzim indüksiyonuyla azalan etkililik), örneğin:

Östrojenlerin metabolizması, antikonvülzanlar (örn. barbitüratlar, fenitoin, primidon, karbamezapin) ve antiinfektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) ve ayrıca muhtemel olarak felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramet, ve St. John's wort (Sarı

kantaron) içeren bitkisel ürünler gibi ilaç metabolize eden enzimleri özellikle sitokrom P450 enzimlerini indüklediği bilinen maddelerle eş zamanlı kullanım ile artabilir.

Transdermal uygulamada karaciğerdeki ilk geçiş etkisi önlenmiş olur ve bu nedenle transdermal uygulanan östrojenler oral hormonlara göre enzim indükleyicilerden daha az etkilenebilir.

Klinik olarak, artan östrojen ve progesteron metabolizması etkinin azalmasına ve uterus kanama profilinde değişikliklere yol açabilir.

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klirensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler:

Birçok HIV proteaz inhibitörü ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü kombinasyonları, HCV proteaz inhibitörü kombinasyonların içeren cinsiyet hormonlarıyla birlikte uygulandığında, östrojen ve progesteronun plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik olarak ilgili olabilir.

Seks hormonlarının klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Azol antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteron veya her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Alkolle etkileşim

HRT kullanımını sırasında akut alkol alımı, kandaki estradiol düzeylerinde artmaya neden olabilir.

Diğer etkileşim şekilleri

Laboratuvar Testleri

Seks steroidlerinin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, örneğin kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid / lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinolitik parametrelerini içeren belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genel olarak normal laboratuvar aralığı dahilinde kalır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili, hormonal olmayan doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

Gebelik sırasında HRT kullanımını kontrendikedir. CLIMARA FORTE ile ilaç tedavisi sırasında gebelik olursa ilaç derhal kesilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalar istem dışı (yanlışlıkla) östrojen kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artış ya da teratojenik etki göstermemiştir.

Laktasyon dönemi:

Laktasyon sırasında HRT kullanımı kontrendikedir. Düşük miktarlarda seks hormonu anne sütüne geçebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisini değerlendiren çalışma yürütülmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavinin ilk birkaç ayında yoğun kanamalar, lekelenme ve memede hassasiyet veya büyüme ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle geçici olup normal olarak tedavi kesildikten sonra ortadan kalkar. Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında bildirilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları, 3 adet faz III klinik çalışmada (n = 611 riskli kadın) kaydedilmiştir ve transdermal uygulama ile 50 mikrogram/gün estradiol ya da 100 mikrogram/gün estradiol tedavisi ile en azından olası ilişkili olduğu düşünülenler aşağıda sunulmuştur.

Advers ilaç reaksiyonlarının hastaların toplam %76'sında ortaya çıkması beklenir. Klinik çalışmalarda hastaların > %10'unda ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları uygulama yeri tahrişi ve meme ağrısı olmuştur.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecelerine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Herediter anjiödem şiddetlenmesi (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Ödem, kilo artışı

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, depresyon, baş dönmesi, sinirlilik, letarji, terleme artışı, sıcak basması

Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, apati, emosyonel labilite, konsantrasyon bozukluğu, parestezi, libido değişikliği, öfori*, tremor*, ajitasyon*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Abnormal görme*, göz kuruluğu*

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: palpitasyonlar, hipertansiyon*

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Migren, yüzeysel flebit*,

Bilinmiyor: Serebral iskemik olay (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne*, rinit*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, mide gazı

Yaygın olmayan: İştah artışı, konstipasyon, dispepsi* , diyare* , rektal bozukluk*

Bilinmiyor: Karın ağrısı veya şişkinlik, kolestatik sarılık (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Uygulama yerinde kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Akne, alopesi, deride kuruluk, benign meme neoplazması, memede büyüme, memede hassasiyet, tırnak bozuklukları*, deride nodül*, hirsutizm*

Bilinmiyor: Kontakt dermatit, egzama, memede ağrı (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem bozukluğu, kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menstruel bozukluk, vajinal akıntı, vulva/vajina bozuklukları.

Yaygın olmayan: İdrar sıklığında/aciliyetinde artış, benign endometrial neoplazma, endometrial hiperplazi, üriner inkontinans*, sistit*, idrarda renk değişikliği*, hematüri*, uterus bozuklukları*

Bilinmiyor: Uterin fibroidler (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama yeri tahrişi

Yaygın: Ağrı

Yaygın olmayan: Yorgunluk, anormal laboratuvar testi* , asteni, ateş*, grip-nezle benzeri sendrom*, bitkinlik*

*Tek olgularda bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunun küçük olması (n=611) nedeniyle bu sonuçlar temelinde olayların yaygın olmayan ya da seyrek olduğuna karar verilemez.

Meme kanseri

5 yıldan uzun süreyle kombine östrojen-progestajen tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri tanısı bakımından 2 kata kadar risk artışı olduğu bildirilmiştir.

Yalnızca östrojen içeren tedavi uygulanan kadınlardaki risk artışı östrojen-progestajen kombinasyonu kullanan kadınlara kıyasla önemli oranda düşüktür.

Risk düzeyi kullanım süresine bağlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

En büyük randomize plasebo kontrollü araştırma (WHI çalışması) ile en büyük epidemiyolojik çalışmanın (MWS) sonuçları sunulmaktadır.

Milyon Kadın Çalışması – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	Ek olgu/ 5 yıllık sürede hiç HRT kullanmayan 1000 kadın*2	Tehlike oranı ve %95 GA#	Ek olgu/5 yıllık sürede HRT kullanan 1000 kadın (%95 GA)
Sadece-östrojen içeren HRT			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 - 3)
Kombine östrojen - progestajen			
50-65	9-12	1,7	6 (5 - 7)
<p>*2 Gelişmiş ülkelerdeki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır. # Genel risk oranı. Risk oranı sabit olmayıp kullanım süresinin artmasıyla yükselmektedir.</p> <p>Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da AB ülkeleri arasında değişkenlik göstermekte, ayrıca meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.</p>			

ABD WHI çalışmaları – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	Ek olgu/ 5 yıllık sürede HRT kullanan 1000 kadın (%95 GA)
Sadece östrojen içeren CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0) *3
CEE + MPA östrojen ve progestajenler			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
<p>*3 Uterus bulunmayan kadınlarda yapılan ve meme kanseri riskinde artış saptanmayan WHI çalışması. § Analiz çalışma öncesinde HRT kullanmamış olan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılında risk artışı gözlenmemiştir: 5 yıl sonunda riskin HRT kullanmayanlardan yüksek olduğu saptanmıştır.</p>			

Endometriyal kanser

Uterusu bulunan postmenopozal kadınlar

Uterusu bulunan ve HRT kullanmayan kadınlarda endometriyal kanser riski 1000 kadında 5'tir.

Uterus bulunan kadınlarda endometriyal kanser riskini artırması nedeniyle yalnızca östrojen içeren HRT kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Yalnızca östrojen içeren tedavinin dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak, endometriyal kanser riskindeki artış epidemiyolojik çalışmalarda 50-65 yaş grubundaki her 1000 kadında tanı alan 5 ila 55 ilave olgu şeklindedir.

Yalnızca östrojen içeren tedaviye döngü başına en az 12 gün süreyle bir progestajen eklenmesi bu risk artışını engelleyebilir. Milyon Kadın Çalışmasında beş yıl süreyle (ardışık veya sürekli olarak) kombine HRT kullanımı endometriyal kanser riskini artırmamıştır (RR: 1,0 (0,8 -1,2)).

Over kanseri:

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT kullanımı over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir. 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43, 95 % GA 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski:

HRT venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişmesi bakımından 1,3 ila 3 kat fazla rölatif riskle ilişkilendirilmektedir. Bu tip bir olayın HRT kullanımının ilk yılı içinde ortaya çıkması daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.4.). WHI çalışmasının sonuçları sunulmaktadır:

WHI Çalışmaları – 5 yıllık kullanımda VTE bakımından ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	Ek olgu/ HRT kullanan 1000 kadın
Oral, sadece östrojen içeren*4			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Oral kombine, östrojen-progestajen			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
*4 Uterusu bulunmayan kadınlarda yapılan çalışma.			

Koroner arter hastalığı riski:

Koroner arter hastalığı riski 60 yaş üzerinde olup kombine östrojen-progestajen kullananlarda hafif oranda artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

İskemik inme riski:

Tek başına östrojen ve kombine östrojen-progestajen kullanımı iskemik inme ile ilgili rölatif riskinin 1,5 kata kadar olan artmasıyla ilişkilendirilmektedir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmamaktadır.

Bu rölatif risk yaş veya kullanım süresine bağlı olmayıp, başlangıçtaki risk büyük oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

WHI çalışmalarının birleşimi – 5 yıllık kullanımda iskemik inme bakımından ek risk *5

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	Ek olgu/ HRT kullanan 1000 kadın
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*5 İskemik inme veya hemorajik inme arasında ayırım yapılmamıştır.			

Advers olay tablosunun ardından tüm HRT ürünleri için ortak olan AİR'ler (genellikle sınıf etkisi olanlar) yer alacaktır.

Östrojen/progestajen tedavisiyle ilişkili olarak başka advers reaksiyonlar da bildirilmiştir:

- Safra kesesi hastalığı.
- Deri ve deri altı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura.
- 65 yaş üzerinde olası demans (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozaj bu tür uygulamalarda olası değildir. Aşırı dozaj bulantı ve kusmaya neden olabilir ve bazı kadınlarda çekilme kanaması meydana gelebilir. Spesifik bir antidot yoktur; flaster(-ler) kaldırılır ve semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal ve yarısentetik östrojenler (yalın)

ATC kodu: G03CA03

CLIMARA FORTE kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan estradiolü ile aynı olan sentetik 17 β - estradiol içerir. Menopozdaki kadında östrojen üretimi kaybını yerine koyarak menopoz semptomlarını azaltır. Östrojenler menopoz ya da ovariektomi ardından gelişen kemik kaybını önler.

- Östrojen eksikliği semptomlarının düzelmesi
 - Menopoz semptomları tedavinin ilk birkaç haftasında düzelmeye başlar.
- Osteoporozun önlenmesi
 - Menopozda östrojen eksikliği kemik döngüsünün artışı ve kemik kitlesinde azalma ile ilişkilidir. Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi doza bağlıdır. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda postmenopozal osteoporozun önlenmesinde CLIMARA FORTE etkinliği CLIMARA'ya göre anlamlı düzeyde daha iyi bulunmamıştır. Koruma tedavi sürdürüldükçe devam etmektedir. HRT kesildikten sonra kemik kitlesi tedavi edilmemiş kadınlardaki düzeye benzer şekilde azalır.
 - WHI çalışması ve meta analizlerinin kanıtları tek başına ya da bir progestajen kombinasyonu ile HRT kullanımının – sağlıklı kadınlarda – kalça, vertebral ve diğer osteoporotik kırıkları

azalttığını göstermektedir. HRT düşük kemik yoğunluğu olan ve/veya osteoporoz saptanmış kadınlarda da kırıkları önleyebilir, fakat bunun için kanıt sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

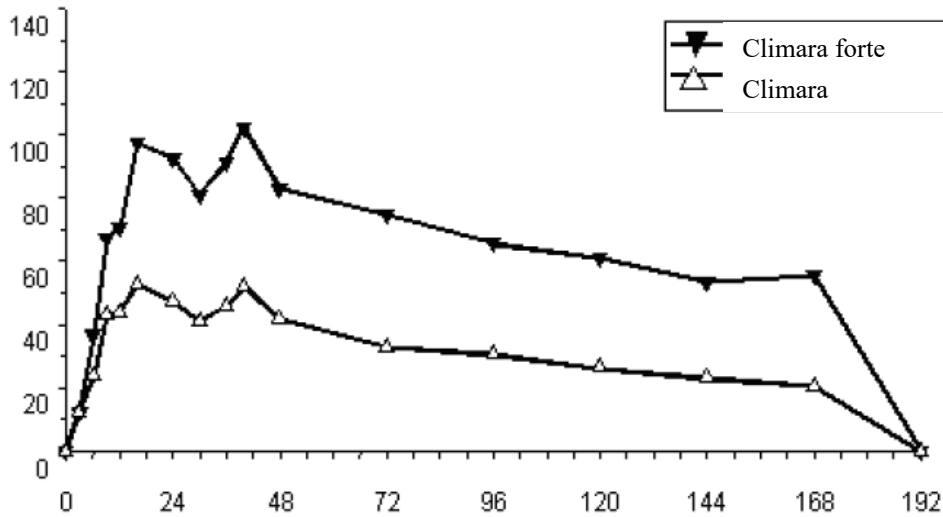
Emilim:

CLIMARA FORTE dermal uygulaması sonrası, estradiol sürekli salınır ve sağlam deriden geçerek 7 günlük tedavi periyodu boyunca şekil 1'deki gibi kanda sürekli bir estradiol düzeyi sağlar. Transdermal uygulama sonrası estradiolün sistemik yararlanımı oral uygulamaya göre yaklaşık 20 kat fazladır. Bu fark transdermal yol ile uygulanan estradiolün ilk geçiş etkisine maruz kalmamasına bağlıdır. Estradiole ilişkin major farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Transdermal Salım Sistemi	Günlük salım oranı mg/gün	Uygulama yeri	EAA(0-t-son) ngxh/ml / nmolxh/l	Cmaks pg/ml / pmol/l	C ort pg/ml / pmol/l	tmaks saat	Cmin pg/ml / pmol/l
CLIMARA	0,050	Abdomen	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
CLIMARA FORTE	0,100	Abdomen	11,5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

Şekil 1 : CLIMARA ve CLIMARA FORTE uygulamaları ardından ortalama başlangıç düzeltilmemiş 17-β estradiol konsantrasyonuna karşı zaman profili

Konsantrasyon(pg/ml)



Uygulama sonrası süre(saatt)

Dağılım:

CLIMARA FORTE'nin haftada bir uygulama rejimi, üretken dönem boyunca erken/orta foliküler fazdaki gibi düzgün, stabil, plato çizen estradiol serum seviyelerini amaçlayan sürekli düşük doz intravenöz infüzyon ile karşılaştırılabilir. Transdermal uygulama, oral estradiol alımından sonra görülen estradiol ve metabolitlerinin dalgalanan serum seviyelerini ve oral uygulamadan sonra bileşiğin yüksek karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına (ilk geçiş etkisi) bağlı olarak çok miktarda estradiol ve metabolitlerinin karaciğerde birikmesini önler. Böylece, estradiol transdermal uygulamasından sonra, karaciğer protein sentezine etkisi gözlemlenmemiştir.

CLIMARA FORTE'nin haftalık uygulamaları esnasında, arzu edilen aralıkta düzenli ve tutarlı estradiol ve estron serum düzeyi profilleri elde edilmektedir. Estradiol serum düzeyi profilinin mutlak yüksekliği, flaster alanı ile doğrudan orantılıdır. Ortalama kararlı durum estradiol serum düzeyleri yaklaşık 70 pg/ml'dir.

Estradiolün yaklaşık % 61'i serum albuminine ve % 37'si seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Estradiolün tek intravenöz uygulamadan sonra görünen dağılım hacmi 1 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Transdermal uygulamadan sonra, estradiolün estron ve konjugatlarına metabolizması sonucu gözlenen estradiol /estron serum seviyeleri oranı, üretken dönemde erken foliküler fazda görülen ve yaklaşık 1 olarak belirtilen fizyolojik aralıkta kalır. Oral estradiol hormon replasman tedavisi boyunca yoğun ilk geçiş metabolizasyonunun sonucu olarak estradiol / estron oranını 0,1'e kadar düşüren fizyolojik olmayan yüksek estron seviyeleri transdermal uygulama ile önlenmektedir.

Transdermal olarak uygulanan estradiolün biyotransformasyonu endojen hormon ile aynıdır: Estradiol temel olarak karaciğerde, ayrıca da ekstrahepatik olarak bağırsak, böbrek, iskelet kasları ve hedef organlarda metabolize edilir. Bu işlemler, tamamı belirgin şekilde daha az östrojenik ve hatta non-östrojenik olan estron, estriol, katekolestrojenler ve bu maddelerin sülfat ve glukuronid konjugatlarının oluşmalarını kapsar.

Eliminasyon:

Tek intravenöz uygulamanın ardından estradiolün total serum klerensi 10-30 ml/dk/kg aralığında büyük değişkenlik gösterir. Estradiol metabolitlerinin belirli kısmı safra yoluyla atılır ve enterohepatik dolaşıma girer.

Estradiolün metabolitleri başlıca sülfat ve glukuronidler şeklinde idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Çoklu 1 haftalık flaster uygulamasının ardından, ne estradiol ne de estronun birikimi gözlenmemiştir. Dolayısıyla, estradiol ve estron'un kararlı durum serum seviyeleri tek uygulama sonrasında gözlenene uygundur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Primer dermal irritasyon çalışmalarında, CLIMARA FORTE flasterlerin uygulanması çıkarırken oluşan mekanik travma ile ilişkili hafif irritasyon ile sonuçlanmıştır. Duyarlılaştırma çalışmalarında, CLIMARA FORTE flasterlerin dermal duyarlılaştırma potansiyeli görülmemiştir.

CLIMARA FORTE flasterlerin yapışkan matriksinin içeriği (monomer ve polimer) kapsamlı olarak araştırılmıştır ve birden fazla tasarlanmış insan maruziyetinde düşük risk göstermiştir. Yapışkan matrikste kullanılan diğer yardımcı maddeler, gıdalarda kullanılması güvenli veya reçeteli ve topikal transdermal ürünlerde inaktif madde olarak kullanımı kabul edilen maddelerdir.

CLIMARA FORTE'nin yapışkan koruyucusu ve salım dolgusu biyolojik test metotları kullanılarak test edilmiş ve biyolojik sistemlerle uyumlu olarak bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etil oleat
İzopropil miristat
Gliserol monolaurat
Akrilat kopolimer

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklayınız.
Ambalajsız saklamayınız. Koruyucu tabaka çıkarıldıktan sonra hemen uygulayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Koruyucu kese içinde yüzey alanı 25 cm² olan flaster. Flaster 2 yüzeyden oluşur: transparan polietilen film tabakası; akrilat yapışkan matris içinde estradiol rezervuarı; koruyucu polyester film, yapışkan yüzeye tutturulmuştur, kullanımdan önce çıkarılmalıdır. Koruyucu kese bir desikant içerir. 4 flaster içeren ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flaster kullanıldıktan sonra da bir miktar estradiol içermektedir. Bu nedenle bu şekilde atılması çevre canlılarına zarar verebilir. Flaster, yapışkan yüzlerinden ikiye katlanarak, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye/İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

102/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ