

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Blissel 50 mikrog/g emätingeeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emätingeeliä sisältää 50 mikrogrammaa estriolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g emätingeeliä sisältää 1,60 mg natriummetyyliiparahydroksibentsoaattia ja 0,20 mg natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Emätingeeli

Tasa-aineinen, väritön, kirkas tai hiukan läpikuultava geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireiden hoitoon postmenopausaalisille naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeli on vain estrogeeniä sisältävä valmiste emättimeen.

Ohje hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon

Blisselin käyttö voidaan aloittaa milloin tahansa atrofisen vaginiitin ilmenemisen jälkeen.

Hoidon aloitus: Yksi asettimellinen emätingeeliä vuorokaudessa 3 viikon ajan (mieluiten juuri ennen nukkumaanmenoa). Ylläpitohoidoksi suositellaan yhtä asettimellistä emätingeeliä kaksi kertaa viikossa (mieluiten juuri ennen nukkumaanmenoa). Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen tarve 12 viikon kuluttua.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloitukseen ja jatkohoitoon pitää käyttää matalinta tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Progestageenin lisääminen ei ole suositeltavaa käytettäessä emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joilla systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä (mutta ks. kohta 4.4).

Unohtunut annos pitää annostella heti muistettaessa, ellei se ole yli 12 tuntia myöhässä. Jälkimmäisessä tapauksessa unohtunut annos pitää jättää väliin ja seuraava annos pitää annostella tavalliseen aikaan.

Antotapa

Blissel on annosteltava emättimeen annosmerkkiviivalla varustetun asettimen avulla noudattaen tarkasti pakkausselosteen käyttöohjeita sekä jäljempänä esitettyjä ohjeita.

Yksi asettimellinen (asetin täytetty merkkiviivaan asti) sisältää 1 g:n emätingeeliannoksen, jossa on 50 mikrogrammaa estriolia. Täytetty asetin viedään emättimeen ja geeli tyhjennetään emättimeen, mieluiten iltaisin.

Geelin annostelu: asetu makaamaan selällesi polvet koulussa jalat levitettynä. Vie asettimen avoin pää varovasti emättimeen ja työnnä mäntä hitaasti aivan pohjaan asti tyhjentääksesi geelin emättimeen.

Käytön jälkeen vedä mäntä ulos kanyylistä, minkä jälkeen voit puhdistaa kanyylin tai hävittää sen pakkausselosteen käyttöohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- tiedossa oleva tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- diagnosoimaton verenvuoto sukuelimistä
- hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- aiempi idiopaattinen tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- aktiivinen tai äskettäinen valtimoiden tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- tiedossa oleva tromboottinen häiriö (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- akuutti maksatulehdus tai aiemmin sairastettu maksatulehdus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palanneet normaalitasolle
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden paikallisen estrogeenihoidon saa aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua.

Hoitoon liittyvät riskit ja hyödyt on arvioitava kaikissa tapauksissa huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa saa jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatavat hyödyt ovat suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit.

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei saa yhdistää samanaikaiseen systeemiseen estrogeenihoittoon, koska yhdistelmähoitolla saatavien estrogeenipitoisuuksien turvallisuuteen ja riskeihin liittyviä tutkimuksia ei ole tehty.

Asetin saattaa aiheuttaa vähäisiä paikallisia vaurioita etenkin naisille, joilla on vakava emättimen atrofia.

Apuaineita koskeva varoitus

Blissel 50 mikrog/g emätingeeli sisältää natriummetyyliparahydroksibentsoaattia (E 219) ja natriumpropyyli parahydroksibentsoaattia (E 217). Voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Lääkärintutkimus / hoidon seuranta

Ennen kuin estriolihoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen, potilaan oma ja sukuanamneesi on selvitettävä täydellisesti. Potilaan taustatiedot, hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset on otettava huomioon lääkärintarkastuksessa (johon sisältyy gynekologinen ja rintojen tutkimus).

Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi ajoittaisia tarkastuksia, joiden tiheys ja laatu mukautetaan kullekin naiselle sopivaksi. Naisille tulee antaa neuvoja siitä, minkälaisista rinnoissa havaituista muutoksista tulee ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta Rintasyöpä).

Tutkimuksia, mammografia mukaan lukien, on tehtävä paikallisesti hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti, yksilön kliinisiin tarpeisiin muunneltuna.

Emätintulehdukset tulee hoitaa ennen kuin hoito Blissel 50 mikrog/g -emätingeelillä aloitetaan.

Valvontaa vaativat tilat

Jos potilaalla on parhaillaan tai on aiemmin ollut jokin seuraavista sairauksista, ja/tai sairaus on vaikeutunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, häntä tulee valvoa tarkkaan. On huomioitava, että nämä sairaudet voivat palata tai vaikeutua Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin käytön aikana, erityisesti

- leiomyooma (kohdun sileälihaskasvain) tai endometrioosi
- tromboemolisen häiriön riskitekijät (ks. kohta Laskimoiden tromboemolinen häiriö)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksasolunadenooma)
- diabetes mellitus johon liittyy tai ei liity verisuonivaurioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- aiemmin esiintynyt kohdun limakalvon liikakasvu (ks. kohta Kohdun limakalvon liikakasvu)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Hoidon välittömään keskeyttämiseen johtavat syyt

Hoito pitää keskeyttää, jos sen havaitaan olevan vasta-aiheista ja seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- uuden migreenityyppisen päänsäryn ilmeneminen
- raskaus.

Blissel on paikallisesti vaikuttava matala-annoksinen estriolivalmiste, ja sen vuoksi alla mainittujen tilojen esiintyminen on epätodennäköisempää kuin systeemisessä estrogeenihoidossa.

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

- Naisilla, joiden kohtua ei ole poistettu, kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riski suurenee kun **systemisiä** estrogeenejä käytetään pitkäaikaisesti yksinään. Progestageenin lisääminen ei ole suositeltavaa käytettäessä emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joilla systeeminen estrogeenialistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä.
- Paikallisesti emättimeen pitkäaikaisesti (yli vuoden ajan) tai toistuvasti annostellun estrogeenin

turvallisuusvaikutuksista endometriumiin ei ole varmaa tietoa. Sen vuoksi hoito tulee sitä uusittaessa arvioida vähintään vuosittain.

- Jos verenvuotoa tai tiputteluvuotoa esiintyy missä tahansa hoidon vaiheessa, sen syy tulee selvittää, mikä voi vaatia kudoksenäytteiden ottamista kohdun limakalvosta limakalvokasvaimen mahdollisuuden poissulkemiseksi.
- Estrogeenihoito ilman progestiinilisää voi johtaa premaligneihin muutoksiin endometriosisin jäännöspesäkkeissä. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, kun tätä valmistetta käytetään naisille, joille on tehty kohdunpoisto endometriosisin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan residuaalista endometriosisia.

Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen hormonikorvaushoitoon. Ne koskevat vähäisemmässä määrin emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joita käytettäessä systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä. Ne on kuitenkin otettava huomioon, jos tätä valmistetta käytetään pitkäaikaisesti tai toistuvasti.

Rintasyöpä

Laajasta meta-analyysistä saadun epidemiologisen näytön mukaan rintasyövän riski ei ole suurentunut niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää ja jotka käyttävät pientä annosta emättimensisäisesti käytettäviä estrogeeneja. Ei kuitenkaan tiedetä, stimuloivatko pieniannoksiset emättimensisäisesti käytettävät estrogeenit rintasyövän uusiutumista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Suureen meta-analyysiin perustuva epidemiologinen näyttö viittaa hieman kohonneeseen riskiin naisilla, jotka käyttävät vain estrogeenia sisältävää systeemistä hormonikorvaushoitoa. Riski ilmenee 5 vuoden kuluessa käytön aloittamisesta ja pienenee ajan kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Laskimotromboembolia

- Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti suurentunut laskimotromboemboolian eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Potilailla, joilla on tiedossa olevia tromboottisia häiriöitä, on suurentunut laskimotromboemboolian riski, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on siksi vasta-aiheista tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).
- Yleisesti tiedossa oleviin laskimotromboemboolian riskitekijöihin kuuluvat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkittynyt liikkumattomuus, ylipainoisuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus- ja synnytyksenjälkeinen vaihe, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen osallisuudesta laskimotromboemboolian syntyyn ei ole yksimielisyyttä.

Sepelvaltimotauti

Systeemisesti vaikuttavilla valmisteilla toteutettuun hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut sepelvaltimotaudin riski.

Iskeeminen aivohalvaus

Systeemisesti vaikuttavilla valmisteilla toteutettuun hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut iskeemisen aivohalvauksen riski. Koska lähtötilanteen riski on vahvasti yhteydessä ikään, hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Systeemisesti vaikuttavat estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota tai suurentaa plasman triglyseridipitoisuuksia. Tästä syystä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on seurattava nesteretention kehittymistä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on sydänsairaus, ja plasman triglyseridipitoisuuksia potilailla, joiden plasman triglyseridipitoisuudet ovat ennestään koholla. Blissel 50 mikrog/g -emätingeeli sisältää pienen paikallisesti käytettävän annoksen estriolia, eikä systeemisiä vaikutuksia siksi odoteta olevan.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää tarkkailla huolellisesti, sillä verenkierrossa olevan estriolin määrä saattaa suurentua.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat laukaista perinnöllisen ja hankitun angioedeeman oireita tai pahentaa niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty.

Koska Blissel annostellaan emättimeen ja systeeminen imeytyminen on minimaalista, kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Yhteisvaikutukset emättimeen paikallisesti annosteltavien muiden valmisteiden kanssa pitää kuitenkin ottaa huomioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Raskaus

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos raskaus alkaa Blissel 50 mikrog/g -emätingeelihoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisiä tietoja estriolialtistuksesta raskauden aikana ei ole saatavilla.

Useimpien tähän mennessä tehtyjen tahatonta sikiön estrogeenialtistusta koskevien epidemiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, ettei teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia ole.

Imetys

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Estriolista aiheutuvia haittavaikutuksia raportoidaan tavallisesti 3–10 %:lla hoitoa saaneista potilaista.

Hoidon alussa, kun emättimen limakalvo on vielä atrofinen, voi esiintyä paikallista ärsytystä kuumotuksen tunteen ja/tai kutinan muodossa.

Blissel 50 mikrog/g -emättingeilillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan:

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	sukupuolielinten kutina		
		lantiokipu, ihottuma sukupuolielimissä	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	annostelukohdan kutina		
		annostelukohdan ärsytys	
<i>Infektiot</i>		kandidiaasi	
<i>Hermosto</i>		päänsärky	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	kutina		
		prurigo	

Blissel on paikallisesti annosteltava emättingeeli, jonka annos on hyvin pieni ja systeeminen altistus itsestään rajoittuva (osoitettu olevan lähes merkityksetön toistuvan annostelun jälkeen), ja siten on erittäin epätodennäköistä, että se aiheuttaisi suun kautta otettavan estrogeenikorvaushoitoon liittyviä vaikeampia haittavaikutuksia.

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen hormonikorvaushoitoon. Ne koskevat vähäisemmässä määrin emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joita käytettäessä systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä.

Munasarjasyöpä

Systeemisen hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt munasarjasyöpädiagnoosin hieman lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4).

52:n epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä munasarjasyöpän riskin raportoitiin lisääntyneen naisilla, jotka parhaillaan käyttävät systeemistä hormonikorvaushoitoa, verrattuna naisiin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (suhteellinen riski 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Iältään 50–54-vuotiailla naisilla, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, todetaan noin 1 lisätapaus 2 000 käyttäjää kohden. Iältään 50–54-vuotiaista naisista, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, noin 2 naisella 2 000:sta todetaan munasarjasyöpä 5 vuoden ajanjakson aikana.

Laskimotromboemolian riski

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti lisääntynyt laskimotromboemolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian kehittymisen suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). Seuraavassa esitetään WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset – laskimotromboemboolian riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana lumeryhmän 1 000:tta naista kohden	Suhteellinen riski ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1 000:tta hormoni-korvaushoitoa saanutta naista kohden
Pelkkä suun kautta otettava estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy enintään 1,5-kertaisesti lisääntynyt iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei lisäänty hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kestosta, mutta lähtötilanteen riski on vahvasti yhteydessä ikään, joten hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.4).

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemisen aivohalvauksen** riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana lumeryhmän 1 000:tta naista kohden	Suhteellinen riski ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 5 vuoden aikana 1 000:tta hormoni-korvaushoitoa saanutta naista kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

** *Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty toisistaan.*

Muita systeemisen estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyyntyinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Estriolin toksisuus on hyvin vähäinen. Emättimensisäisessä käytössä Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin yliannostus on hyvin epätodennäköinen. Jos suuri määrä valmistetta vahingossa niellään, oireina voi ilmetä pahoinvointia, oksentelua ja naisilla verenvuotoa emättimestä. Spesifistä antidootia ei tunneta. Tarvittaessa on aloitettava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Estrogeenit, ATC-koodi: G03CA04.

Estrogeenin puutteesta johtuvien emätinoireiden hoito: Emättimensisäisesti käytettävä estrogeeni lievittää estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireita postmenopausaalisilla naisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla postmenopausaalisilla naisilla oli ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian oireita ja löydöksiä.

Pienen estrioliannoksen (50 mikrog/annos) annostelu emättimeen sai aikaan merkittävän paranemisen emättimen epiteelin maturaatioasteessa, emättimen pH:ssa sekä emättimen atrofiaoireissa, joita olivat esimerkiksi limakalvon hauraus, kuivuus ja kalpeus sekä poimujen madaltuneisuus. Kun vasteen saaneet analysoitiin oireen mukaan (toissijainen päätetapahtuma) 12 viikon hoidon jälkeen, tilastollinen merkitsevyys saavutettiin emättimen kuivuuden, mutta ei yhdyntäkipujen ($p = 0,095$), emättimen kutinan, kirvelyn eikä virtsaamisvaivojen osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin kerta-annoksen jälkeen estrioli imeytyy hyvin ja huippupitoisuus plasmassa (106 ± 63 pg/ml) saavutettiin 2 tunnissa (vaihteluväli 0,5–4 h).

21 päivän päivittäisen Blissel-hoidon jälkeen plasman estriolihiippupitoisuuden keskiarvo (\pm keskihajonta) oli $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml. Huipun jälkeen plasman estriolipitoisuus pienenee monoeksponentiaalisesti. Keskimääräinen puoliintumisaika on $1,65 \pm 0,82$ tuntia, eikä kumuloitumista tapahdu.

Systemistä estriolialtistusta Blissel-valmisteen kahdesti viikossa tapahtuvan annostelun yhteydessä ei tutkittu.

Lähes kaikki estrioli (90 %) sitoutuu plasman albumiiniin ja estrioli sitoutuu tuskin lainkaan sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Estriolin metabolia koostuu pääasiassa konjugaatiosta ja dekonjugaatiosta enterohepaattisen kierron aikana. Estrioli erittyy pääasiassa virtsaan konjugoituneessa muodossa. Vain pieni määrä (≤ 2 %) erittyy ulosteisiin pääasiassa muuttumattomana estriolina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estriolin toksikologiset ominaisuudet tunnetaan hyvin. Turvallisuuden arvioinnin kannalta relevanttia tietoa ei ole olemassa laajemmin kuin on jo esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E 422)
Natriummetyyli parahydroksibentsoaatti (E 219)
Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E 217)
Polykarbofiili
Karbopoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

10 ja 30 g alumiiniputket.

10 g:n pakkauskoossa 10 g:n putki on pakattu pahvirasiaan yhdessä pakkausselosteen kanssa. Saatavilla voi olla kaksi vaihtoehtoa:

- 1 sinetöity läpipainopakkaus, jossa on 10 kertakäyttöistä täyttöviivalla merkittyä kanyyliä ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.
tai
- 1 sinetöity pussi, jossa on 1 uudelleen käytettävä täyttöviivalla merkitty kanyyli ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.

30 g:n pakkauskoossa putki on myös pakattu pahvirasiaan yhdessä pakkausselosteen kanssa. Saatavilla voi olla kaksi vaihtoehtoa:

- 3 sinetöityä läpipainopakkausta, joissa on 10 kertakäyttöistä täyttöviivalla merkittyä kanyyliä ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.
tai
- 1 sinetöity pussi, jossa on 1 uudelleen käytettävä täyttöviivalla merkitty kanyyli ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Italfarmaco S.A.
San Rafael 3

28108 Alcobendas (Madrid)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34104

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.07.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.07.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g vaginalgel innehåller 50 mikrogram estriol.

Hjälpämnen med känd effekt

1 g vaginalgel innehåller 1,60 mg natriummetylparahydroxibensoat och 0,20 mg natriumpropylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalgel

Gelen är homogen, färglös, helt eller nästan genomskinlig.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtom på vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För vaginalt bruk.

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller enbart östrogen.

Råd om hur behandlingen påbörjas och upprätthålls

Behandling med Blissel kan påbörjas när som helst efter att atrofisk vaginit har uppkommit.

Behandlingsstart: En applikator-dos vaginalgel dagligen under 3 veckor (lämpligen i samband med sänggåendet). Som underhållsbehandling rekommenderas en applikator-dos vaginalgel 2 gånger per vecka (lämpligen i samband med sänggåendet). Läkare bör bedöma eventuell fortsatt behandling efter 12 veckor.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen (se dock avsnitt 4.4).

Glömd dos ska appliceras så snart som möjligt, om inte mer än 12 timmar har förflutit. Har det senare inträffat ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid vanlig tidpunkt.

Administrering:

Blissel appliceras vaginalt med en applikator med dosmarkering. Användaranvisningar som finns nedan och i bipacksedeln ska följas noga.

Applikatorn (fylld till markeringen) ger en dos om 1 g vaginalgel innehållande 50 mikrogram estriol. Den fyllda applikatorn ska föras in i slidan och tömmas, helst på kvällen.

För att applicera gelen ligg ned med böjda knän och särade ben. För försiktigt in den öppna ändan av applikatorn djupt i slidan och tryck långsamt på kolven tills den når botten för att tömma gelen in i slidan.

Efter användning, dra ut kolven ur applikatorn. Därefter kan du antingen tvätta eller kasta bort applikatorn enligt anvisningar i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Känd trombofiliirubbning (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Akut leversjukdom eller tidigare genomgången leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska lokal östrogenbehandling endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt.

Under alla omständigheter ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och hormonersättningsbehandlingen ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel ska inte ges i kombination med östrogenpreparat för systemiskt bruk, då säkerhet och risker inte studerats med de östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling.

En intravaginal applikator kan orsaka mindre lokala skador, speciellt hos kvinnor med svår vaginal atrofi.

Varningar för hjälpämnen

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E 219) och natriumpropylparahydroxibensoat (E 217). Dessa kan orsaka allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan estriolbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. Dessa uppgifter samt uppgifterna om kontraindikationer och varningar ska användas

som vägledning då man bestämmer vilka fysiska (bäcken och bröst) undersökningar som ska göras. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer”).

Kontroller, inklusive mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Eventuella vaginala infektioner ska behandlas innan behandling med Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel påbörjas.

Tillstånd som behöver uppmärksammas

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd, eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten noga övervakas. Det bör beaktas att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel:

- Uterusmyom eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan avsnittet ”Venös tromboembolisk sjukdom”)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet ”Endometriehyperplasi”)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller vid konstaterat försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Blissel är ett estriolpreparat med låg dos som verkar lokalt och därför är sannolikheten för att tillstånden som nämns nedan förekommer mindre än med systemisk östrogenbehandling.

Endometriehyperplasi och karcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart **systemiskt** östrogen ges under lång tid. För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.
- Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (>1 år) eller upprepad behandling är inte fastställd. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling.
- Om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.
- Behandling med enbart östrogen till kvinnor kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Försiktighet bör därför iaktas vid behandling med denna produkt av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometriosis,

framförallt om de har kvarvarande endometrios.

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på en något ökad risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen, vilket visar sig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avslutad behandling.

Venös tromboembolism

- Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Kranskärslsjukdom

Hormonsubstitution med preparat med systemisk effekt är associerad med en ökad risk för kranskärslsjukdom.

Ischemisk stroke

Hormonsubstitution med preparat med systemisk effekt är associerad med en ökad risk för ischemisk stroke. Eftersom risken för stroke vid baslinjen är starkt åldersberoende kommer dock den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT öka med stigande ålder (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener med systemisk effekt kan ge vätskeretention eller öka triglyceridnivåerna i plasma, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion eller med känd hypertriglyceridemi bör observeras noggrant under behandlingens första veckor. Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller en låg dos estriol för lokal behandling och därför förväntas ingen systemisk effekt.

Patienter med svår njurinsufficiens skall noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande estriol är förhöjd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel och andra läkemedel.

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Blissel. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Inga fertilitetsdata finns tillgängliga.

Graviditet

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel ska behandlingen snarast avbrytas.

För estriol finns inga kliniska data tillgängliga vid användning under graviditet.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några teratogena eller toxiska effekter på foster, när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

Amning

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel ska inte användas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av estriol brukar rapporteras hos 3-10 % av dem som behandlas.

I början av behandlingen, då slemhinnorna i vagina fortfarande är atrofiska, kan lokal irritation förekomma i form av värmekänsla och/eller klåda.

Biverkningar från kliniska prövningar med Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel presenteras enligt frekvens:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Genital klåda		
		Smärta i bäckenet, genitala utslag	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Klåda på applikationsstället		
		Irritation på applikationsstället	
<i>Infektioner och infestationer</i>		Candidainfektion	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk	

Organsystem	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $<1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Klåda		
		Prurigo	

Blissel är en lokalt administrerad vaginalgel med en mycket låg dos av estriol och självreglerande systemisk exponering (har visats vara i det närmaste försumbar vid upprepad administrering). Det är därför högst osannolik att Blissel orsakar de mer allvarliga reaktioner som setts vid oral substitutionsbehandling med östrogen.

Klasseffekter vid systemisk HRT

Följande risker är associerade med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt administrerade östrogenprodukter för vilka den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerad med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk, 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Behandling med **systemisk** HRT är associerad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk, 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med systemisk behandling med östrogen/gestagen:

- gallblåsesjukdom
- hudsjukdomar och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- trolig demens efter 65 års ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxiciteten hos estriol är mycket låg. Överdoser av Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel med applikator är högst osannolik. Symtom som kan uppträda vid fall av oavsiktligt intag är illamående, kräkning och vaginal blödning hos kvinnor. Det finns ingen specifik antidot. Vi behov kan symptomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: östrogener, ATC-kod: G03CA04.

Behandling av vaginala östrogenbristsymptom: Vaginalt administrerad östrogen lindrar symtomen av vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel undersöktes i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie på postmenopausala kvinnor med symptom och tecken på vulvovaginal atrofi.

Intravaginal applikation med lågdos estriol (50 mikrogram per applikation) gav en signifikant förbättring vid mätning av mognad av vaginalt epitel, vaginalt pH och tecken på vaginal atrofi som skörhet, torrhet, blek mukosa och utslätning av veck. Från analysresultatet av symtomen (sekundärt resultatmått) nåddes statistisk signifikans för vaginal torrhet men inte för dyspareuni ($p = 0,095$), vaginal pruritus, brännande känsla och dysuri efter 12 veckors behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av en dos Blissel 50 mikrogram/g vaginalgel absorberas estriol snabbt och maximal plasmakoncentration av estriol på 106 ± 63 pg/ml nåddes efter 2 (intervall 0,5-4) timmar.

Efter daglig dosering med Blissel i 21 dagar var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av estriol (\pm standardavvikelse) $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml. Efter det högsta värdet minskar plasmakoncentrationen av estriol mono-exponentiellt med en genomsnittlig halveringstid på $1,65 \pm 0,82$ timmar. Ingen ackumulering inträffar.

Systemisk exponering av estriol vid administrering med Blissel två gånger i veckan har inte undersökts.

Nästan allt estriol (90 %) binds till albumin i plasma och estriol binds knappt alls till könshormonbindande globulin (SHBG). Estriols metabolism består huvudsakligen av konjugering och dekonjugering under enterohepatiskt kretslopp. Estriol utsöndras huvudsakligen i urinen i konjugerad form. Endast en liten del ($\leq 2\%$) utsöndras vid faeces, främst som okonjugerat estriol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos estriol är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E 422)
Natrimetylparahydroxibensoat (E 219)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E 217)
Polykarbofil
Karbopol
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Aluminiumtuber à 10 g och 30 g.

Förpackningsstorleken 10 g innehåller en tub förpackad i en ytterkartong tillsammans med en bipacksedel och kan tillhandahållas i två förpackningstyper:

- 1 blister innehållande 10 dosmarkerade engångsapplicatorer och 1 kolv som ska återanvändas eller:
- 1 plastficka innehållande 1 återanvändbar applicator med dosmarkering och 1 kolv som ska återanvändas.

Förpackningsstorleken 30 g innehåller också en tub förpackad i en ytterkartong tillsammans med en bipacksedel och kan tillhandahållas i två förpackningstyper:

- 3 blister innehållande 10 dosmarkerade engångsapplicatorer och 1 kolv som ska återanvändas, eller:
- 1 plastficka innehållande 1 återanvändbar applicator med dosmarkering och 1 kolv som ska återanvändas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio n

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Italfarmaco S.A.
San Rafael 3
28108 Alcobendas (Madrid)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34104

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28.07.2016

Datum för förnyat godkännande: 11.07.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.05.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.