

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vaginelle 0,5 mg/g emätinemuksiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emätinemuksiovoidetta sisältää 0,5 mg estriolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 g emätinemuksiovoidetta sisältää 50 mg setostearyyialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuksiovoide

Valkoinen emulsiovoide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireiden hoito postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Postmenopausaaliset naiset

Suosittelun annos on yleensä 1 g (vastaa 0,5 mg:aa estriolia) vuorokaudessa asettimella hoidon ensimmäisten kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen tulee annostella 1 g (vastaa 0,5 mg:aa estriolia) kahdesti viikossa.

Niin vaihdevuosioreiden hoidon aloituksessa kuin jatkohoidossakin tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

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

Vaginelle ei ole ehkäisyvalmiste.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Vaginelle -valmistetta pediatrien potilaiden hoidossa.

Annoksen unohtuminen

Päivittäisessä käytössä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana

Jos annoksen unohtuminen huomataan seuraavana päivänä, korvaavaa annosta ei pidä ottaa. Tällöin hoitoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti.

Käytettäessä valmistetta kaksi kertaa viikossa

Unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian.

Antotapa
Emättimeen.

Vaginelle annostellaan asettimen avulla syvälle emättimeen illalla ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily.
- Tiedossa oleva estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (kuten kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily.
- Selvittämättömästä syystä johtuva verenvuoto sukuelimistä.
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia.
- Aiemmin sairastettu tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia).
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4).
- Aktiivinen tai hiljattain sairastettu valtimotromboembolia (esim. angina pectoris tai sydäninfarkti).
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet.
- Porfyria.
- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulee aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa saa jatkaa vain niin kauan, kun hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennen aikaisten vaihdevuosien hoidossa on vain vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on pieni nuoremmilla naisilla, heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa kuitenkin olla suotuisampi kuin vanhempien naisten hyöty-riskisuhde.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on selvitettävä sekä potilaan henkilökohtainen anamneesi että sukuanamneesi. Anamneesin pohjalta tehtävässä lääkärintarkastuksessa (johon kuuluu myös gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkimus) on huomioitava valmisteiden vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä lääkärintarkastuksia, joiden tiheys ja sisältö mukautetaan yksilöllisesti. Naisille on neuvottava, millaisista muutoksista rinnoissa pitää ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta ”Rintasyöpä” alla). Tutkimukset, mukaan lukien asiaankuuluvat kuvantamistutkimukset kuten mammografia, tulee tehdä voimassa olevien hyväksytyjen seulontakäytäntöjen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Emättimen infektiot on hoidettava ennen Vaginelle -hoidon aloittamista.

Tarkkailua vaativat tilat

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista sairauksista ja/tai jos jokin niistä on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, hänen tilaansa on seurattava tarkasti.

On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Vaginelle -hoidon aikana. Tämä koskee etenkin seuraavia:

- leiomyooma (kohdun sidekudoskasvaimet) tai endometriooosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä 1. polven sukulaisella
- hypertensio

- maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus riippumatta siitä, liittyykö siihen verisuonimuutoksia vai ei
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea-asteinen) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- anamneesissa kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syitä hoidon välittömälle keskeyttämiselle

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheiden ilmaantuessa että seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen ensimmäistä kertaa
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

Jos naisella on kohtu tallella, pitkäaikainen hoito pelkillä systeemisillä estrogeeneilla suurentaa kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riskiä.

Progestageenin lisääminen ei ole suositeltavaa käytettäessä emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joilla systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä.

Paikallisesti emättimeen annosteltavan estrogeenin pitkäaikaisen (yli vuoden kestävä) tai toistuvan käytön turvallisuutta kohdun limakalvolle ei tiedetä varmasti. Sen vuoksi hoito tulee sitä uusittaessa arvioida vähintään vuosittain.

Estrogeenistimulaatio ilman progestiinilisää voi johtaa premaligneihin tai maligneihin muutoksiin endometriosisin jäännöspesäkkeissä. Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, kun tätä valmistetta käytetään naisille, joille on tehty kohdunpoisto endometriosisin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan residuaalista endometriosisia.

Jos vuotoa tai tiputtelua ilmenee milloin tahansa hoidon aikana, sen syy täytyy selvittää, ja kohdun limakalvon syövän poissulkeminen voi vaatia kohdun limakalvon biopsiaa.

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 lääkevalmistetta 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 emättimeen annosteltavaa estrogeenia. Ei tiedetä, stimuloivatko emättimeen annosteltavat pienet estrogeeniannokset rintasyövän uusiutumista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkkää estrogeenia sisältävää systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla on hieman suurentunut munasarjasyövän riski, joka ilmenee 5 vuoden sisällä käytön aloittamisesta ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Laskimotromboembolia

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemبولian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemبولian riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on jokin tiedossa oleva trombofiilinen tila, on suurentunut laskimotromboemبولian riski, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä entisestään. Siksi hormonikorvaushoitoa ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboemبولian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, liikalihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Mahdollisesta suonikohjujen ja laskimotromboemبولian välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikille postoperatiivisille potilaille, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian ehkäisemiseksi. Jos elektiivinen leikkaus johtaa pitkäaikaiseen liikkumattomuuteen, suositellaan hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hormonikorvaushoitoa ei saa aloittaa uudelleen, ennen kuin nainen on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole ollut aiemmin laskimotromboemبولiaa mutta joiden 1. polven sukulaisella on ollut tromboosi nuorella iällä, voidaan tarjota seulontatutkimuksia, kunhan seulonnan rajoitukset on ensin selitetty huolellisesti (vain osa trombofiilisistä tiloista on todettavissa seulonnalla). Jos seulonnassa todetaan trombofiilinen tila, joka eroaa sukuanamneesissa olevasta tromboosista tai on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoitoa ei saa antaa (ks. kohta 4.3).

Jos nainen saa jo pitkäkestoista antikoagulanttihoitoa, hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyy hormonikorvaushoidon alettua laskimotromboemبولia, lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos tromboemبولiaan viittaavia oireita ilmenee (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Pelkkä estrogeeni

Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa sepelvaltimotaudin riskin ei todettu suurentuneen naisilla, joille oli tehty kohdunpoisto ja jotka saivat systeemistä hoitoa pelkällä estrogeenilla.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski on jopa 1,5-kertainen naisilla, jotka saavat systeemistä hoitoa pelkällä estrogeenilla. Suhteellinen riski ei muutu vaihdevuosien jälkeen iän myötä tai ajan kuluessa. Koska lähtötilanteen riski on vahvasti yhteydessä ikään, hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla aivohalvauksen kokonaisriski kuitenkin suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön. Siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, on seurattava huolellisesti.

Naisia, joilla on ennestään hypertriglyseridemia, on seurattava tiiviisti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä estrogeenihoidon yhteydessä tällaisilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu huomattavaa plasman triglyseridipitoisuuksien nousua, joka johtaa haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit suurentavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on todettavissa proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4-arvojen (määritetään pylvaskromatografialla tai radioimmunologisella menetelmällä) tai T3-arvojen (määritetään radioimmunologisella menetelmällä) avulla. T3:n sitoutuminen resiiniin vähenee, mikä heijastaa TBG-arvon nousua. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuus seerumissa saattaa suurentua ja johtaa vastaavasti verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat suurentua.

Hormonikorvaushoidon käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. On jonkin verran näyttöä siitä, että todennäköisen dementian riski suurenee naisilla, jotka aloittavat yhdistelmähoiton tai pelkkää estrogeenia sisältävän, jatkuvasti käytettävän hormonikorvaushoidon käytön yli 65 vuoden iässä.

Apuaineet

Setostearyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa). Jos ihon ja limakalvojen ärsytystä esiintyy, valmistetta tulee käyttää harvemmin tai käyttö on lopetettava. Mitään erityistä hoitoa ei tarvita.

Jos samanaikaisesti käytetään lateksista valmistettuja kondomeja, on otettava huomioon, että Vaginelle -valmisteen sisältämät rasvat ja emulgointiaineet saattavat vähentää vetolujuutta ja siten heikentää kondomien turvallisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaginelle -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Vaginelle -hoidon aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi.

Useimpien tähän mennessä tehtyjen epidemiologisten tutkimusten tulokset, joista voi tehdä johtopäätöksiä sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeeneille, eivät ole viitanneet teratogeenisiin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Vaginelle -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaginelle -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
a			

Sukupuolielimet ja rinnat	Mastodynia (hoidon ensimmäisten viikkojen aikana), emättimen kuumotus tai kutina (hoidon alussa)	Verenvuoto kohdusta (hoidon lopettamisen jälkeenkin)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteen kertymisestä johtuva painon nousu	(Migreenityyppinen) päänsärky	
Verisuonisto	Verenpaineen nousu		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi tai muut ruoansulatuskanavan oireet		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Jalkojen krampit tai jalkojen tuntuminen raskailta
Iho ja ihonalainen kudos			Allergiset ihoreaktiot (joihin liittyy kutinaa, punoitusta, turvotusta)

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 yhdistetty hieman suurentunut riski sairastua munasarjasyöpään (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että systeemistä hormonikorvaushoitoa parhaillaan käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, tämä aiheuttaa noin 1 lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan 5 vuoden aikana noin 2 naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti suurentunut laskimotromboemolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa esitetään WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset - laskimotromboemolian riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta lumeryhmään kuuluvaa naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttänyttä naista kohti
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

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy enintään 1,5-kertaisesti suurentunut iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene 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 suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4). Seuraavassa taulukossa esitetään WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimusten yhdistetyt tulokset – Iskeemisen aivohalvauksen* riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta lumeryhmään kuuluvaa naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttänyttä naista kohti 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty toisistaan.

Muita systeemisen estrogeeni-/progestageenihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalainen kudus: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, paineen tunne rinnoissa ja verenvuoto emättimestä.

Hoito

Oireita voidaan hoitaa pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: estrogeenit, ATC-koodi: G03CA04

Vaikuttava aine, synteettinen estrioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa.

Paikallisesti annosteltu estrioli lievittää estrogeenin puutteesta johtuvaa epämukavuutta emättimen alueella. Emättimen alueella nähdään atrofisten solujen muodostumisen sijasta välimuotoisia ja enenevässä määrin pinnallisia soluja, tulehdusmuutosten vähenemistä ja Döderlein-flooran palautumista.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievittyminen
- Emättimen oireet lievittyivät muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaginelle -valmisteen hoidollisen tehon saavuttaminen edellyttää vaikuttavan aineen paikallista saatavuutta vaikutuskohdassa. Koska systeemistä imeytymistä tapahtuu, annetaan seuraavat tiedot:

Imeytyminen

Kun emättimeen annostellaan 0,5 mg estriolia, estriolin keskimääräinen enimmäispitoisuus seerumissa (C_{max}) on 144,2 pg/ml, ja se saavutetaan keskimäärin 2 tunnissa.

Jakautuminen

Plasman estriolista 8 % on vapaassa muodossa, 91 % sitoutuu albumiiniin ja 1 % sitoutuu SHBG:hen.

Biotransformaatio

Maksametabolian seurauksena muodostuu pääasiassa glukuronideja ja sulfaatteja.

Eliminaatio

Konjugoitumattoman estriolin puoliintumisaika plasmassa ($T_{1/2}$) on 9–10 tuntia. Neljän tunnin kuluttua enintään 90 % on tehottomassa konjugoituneessa muodossa.

Estrioli eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta konjugaatteina ja vähäisessä määrin sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska eri koe-eläinlajien erot ovat suuria ihmiseen verrattuna, koe-eläinten estrogeenitutkimuksista saaduilla tuloksilla on vain rajallista ennustearvoa ihmisille.

Eläinkokeissa on osoitettu, että systeemisesti annostellulla estriolilla ja muilla estrogeeneilla on embryoletaalinen vaikutus jo suhteellisen pieniä annoksia käytettäessä. Virtsa- ja sukupuolielinten epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisaatiota on todettu.

Estriolin emättimensisäisestä käytöstä ei ole saatavilla prekliinisiä tietoja.

Kroonista toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille lukuun ottamatta riskejä, jotka on jo kuvattu tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Setostearyylialkoholi
Makrogoli 20-glyserolimonostearaatti
Glyserolimonostearaatti (E471)
Isopropyylimyristaatti
Karbomeeri
Natriumhydroksidi (E524)
Puhdistettu vesi
Fenoksietanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Kesto aika avaamisen jälkeen: 1 vuosi (30 g:n tuubi), 3 vuotta (50 g:n ja 100 g:n tuubi)

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiinituubit, jotka sisältävät 30 g, 50 g ja 100 g emulsioidetta ja asettimen. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, SAKSA
Puh: +49 (0)521 8808-05
Faksi: +49 (0)521 8808-334
Sähköposti: aw-info@drwolffgroup.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40727

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vaginelle 0,5 mg/g vaginalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g vaginalkräm innehåller 0,5 mg estriol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 g vaginalkräm innehåller 50 mg cetostearylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vaginalkräm

Vit kräm.

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

Postmenopausala kvinnor

Generellt är den rekommenderade dosen under de första tre behandlingsveckorna en applikatorfyllning på 1 g (motsvarande 0,5 mg estriol) dagligen. Därefter ska en underhållsdos à en applikatorfyllning på 1 g (motsvarande 0,5 mg estriol) användas två gånger per vecka.

För inledande och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet rekommenderas inte tillägg av ett gestagen (se avsnitt 4.4).

Vaginelle är inte ett preventivmedel.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Vaginelle för en pediatrisk population.

Missad dos

Vid daglig användning under de första behandlingsveckorna

Om den missade dosen upptäcks påföljande dag, ska den inte kompenseras. I sådant fall ska det vanliga doseringsschemat återupptas.

Vid 2 appliceringar per vecka

Den missade dosen ska administreras snarast möjligt.

Administreringsätt Vaginal användning.

Bäst är att föra in Vaginelle djupt i vagina med användning av applikatorn en gång på kvällen före sänggåendet.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare eller misstänkt bröstcancer.
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungembolism).
- Kända trombofili rubbningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut leversjukdom, eller anamnes på leversjukdom så länge levervärderna inte har normaliserats.
- Porfyri.
- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska hormonersättningsterapi (HRT) endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Evidensen avseende riskerna associerade med HRT i behandlingen av prematur menopaus är begränsad. Eftersom den absoluta risken hos yngre kvinnor är låg, kan dock risk-nyttabalansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT sätts in eller återupptas ska en komplett personlig och familjär anamnes tas upp. Kroppsundersökning (som inbegriper bäcken och bröst) ska vägledas av anamnesen samt av kontraindikationerna och varningarna. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller med en frekvens och utformning som är anpassad till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bilddiagnostiska verktyg, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande screeningrutiner, anpassade till den enskilda kvinnans kliniska behov.

Vaginala infektioner ska behandlas innan behandling med Vaginelle påbörjas.

Tillstånd som kräver övervakning

Om något av nedan angivna tillstånd föreligger, har förelegat och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas noga.

Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Vaginelle, i synnerhet:

- leiomyom (uterina fibroida tumörer) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikation
- kolelitiasis

- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- anamnes på endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt vid:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant förhöjning av blodtrycket
- nydebuterad huvudvärk av migräntyp
- graviditet.

Endometriehyperplasi och endometriecancer

För kvinnor med intakt livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer när enbart systemiska östrogener ges under lång tid.

För vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet rekommenderas inte tillägg av ett gestagen.

Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (mer än ett år) eller upprepad användning av vaginalt administrerat östrogen är inte fastställt. Vid upprepad behandling ska därför behandlingen ses över minst en gång om året.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshårdar. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av denna produkt till kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, i synnerhet om de har kvarvarande endometriosis.

Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas. Sådan utredning kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.

Följande risker har satts i samband med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet. De ska dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder inte på någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och som använder vaginalt applicerat östrogen i låg dos. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder på en lätt ökad risk hos kvinnor som använder systemisk HRT som endast innehåller östrogen. Denna risk blir tydlig inom 5 års användning och minskar över tid efter behandlingsstopp.

Venös tromboembolism

Systemisk HRT är förenad med en 1,3-3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med känd trombofili har en förhöjd risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om åderbråcks eventuella roll för VTE.

Som hos alla postoperativa patienter måste profylaktiska åtgärder övervägas för att förebygga VTE efter en operation. Om en planerad operation ska följas av en längre tids immobilisering, rekommenderas att HRT sätts ut tillfälligt 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan personlig anamnes på VTE, men som har en förstegradssläkting med anamnes på trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast vissa trombofila defekter identifieras vid en screeningundersökning). Om en annan trombofil defekt än trombos identifieras hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

För kvinnor som står på kronisk behandling med antikoagulantia måste risk-nyttabalansen för användning av HRT övervägas nog.

Om VTE utvecklas efter att HRT har påbörjats, ska läkemedlet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de märker symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade studier påvisade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomiserade kvinnor som behandlas systemiskt med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är förenad med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Baslinjerisken för stroke är dock starkt åldersberoende och därmed ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som får HRT (se avsnitt 4.8).

Övriga tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras nog.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogenersättningsbehandling eller HRT, eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda plasmanivåer av triglycerider som leder till pankreatit har rapporterats i samband med östrogenbehandling vid detta tillstånd.

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

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande totalt tyroideahormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) och T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Serumhalten av andra bindande proteiner kan vara förhöjd, t.ex. kortikoidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökad nivå av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. Koncentrationerna av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrade. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns viss evidens för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad HRT eller HRT med enbart östrogen kontinuerligt efter 65 års ålder.

Hjälpämnen

Cetostearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem). Vid irritation i hud eller slemhinnor ska läkemedlet användas med längre intervall eller sättas ut. Inga särskilda motåtgärder krävs.

Vid samtidig användning av kondomer tillverkade av latex ska hänsyn tas till att fetterna och emulgeringsmedlen i Vaginelle kan leda till minskad draghållfasthet och därigenom försämra kondomernas säkerhet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel sker med Vaginelle. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vaginelle är inte avsett för användning under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användning med Vaginelle ska behandlingen sättas ut omedelbart.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa teratogena eller fosterskadande effekter när foster oavsiktligt exponerats för östrogener.

Amning

Vaginelle är inte avsett för användning under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vaginelle har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar studier listas nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Mastodyni (under de första behandlingsveckorna), värmekänsla eller klåda i vagina (vid behandlingsstart)	Uterin blödning (även efter utsättning)	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Viktökning på grund av vätskeretention	Huvudvärk (av migräntyp)	
Vaskulära sjukdomar	Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen	Illamående eller andra symtom från magtarmkanalen		

Muskuloskeletala systemet och bindväv			Kramp i benen eller "tunga ben"
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner (med klåda, rodnad, svullnad)

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har satts i samband med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet.

Ovarialcancer

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

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig fått HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som behandlas med HRT i 5 år ger detta cirka 1 extra fall per 2 000 användare. Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte får HRT diagnostiseras cirka 2 av 2 000 kvinnor med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är förenad med en 1,3-3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första årets användning av HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras i följande tabell:

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

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen över 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Systemisk HRT är förenad med en 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). Resultat från WHI-studierna presenteras i följande tabell:

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

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen över 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 år
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

- sjukdomar i hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- trolig demens efter 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering är illamående, kräkningar, spänningar i bröstet och vaginal blödning.

Behandling

Symtomen kan elimineras genom dosminskning eller utsättning av behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Östrogener, ATC-kod: G03CA04

Den aktiva substansen, syntetiskt estriol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent humant estriol.

Lokalt applicerat minskar estriol obehag i vaginalområdet orsakat av östrogenbrist. I vaginalområdet ses i första hand intermediära och alltmer superficiella celler istället för atrofisk cellbildning, inflammatoriska förändringar minskar och återkomst av Döderleinflora främjas.

Information från kliniska studier

- Lindring av symtom på östrogenbrist.
- Lindring av vaginala symtom uppnåddes under de första behandlingsveckorna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

För att Vaginelle ska ha terapeutiska effekter måste den aktiva substansen tillföras lokalt på appliceringsstället. Eftersom systemisk absorption sker, lämnas följande information här:

Absorption

Efter vaginal applicering av 0,5 mg estriol uppnås en maximal serumkoncentration av estriol (C_{max}) på 144,2 pg/ml estriol efter i genomsnitt 2 timmar.

Distribution

Estriol föreligger i plasma i fri form till 8 %, 91 % binds till albuminer och 1 % till SHBG.

Metabolism

Metabolism i levern ger primärt glukuronider och sulfater.

Eliminering

Halveringstiden i plasma ($T_{1/2}$) av okonjugerat estriol är 9-10 timmar. Efter 4 timmar föreligger 90 % i en effektlös konjugerad form.

Estriol elimineras huvudsakligen renalt i form av konjugat och i mindre utsträckning via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av påtagliga skillnader mellan de olika arterna av laboratoriedjur och i relation till människa, har resultat från laboratorieförsök med användning av östrogen på djur endast begränsat värde för användning hos människa.

Djurstudier har visat att estriol och andra östrogener har en embryoletal effekt efter systemisk administrering, även vid relativt låga doser. Missbildningar i urogenitalområdet och feminisering av hanfoster har observerats.

Inga prekliniska data om vaginal applicering av estriol finns tillgängliga.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa, bortsett från de risker som redan beskrivits i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cetostearylalkohol
Makrogol-20-glycerolmonostearat
Glycerolmonostearat (E471)
Isopropylmyristat
Karbomer
Natriumhydroxid (E524)
Renat vatten
Fenoxietanol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 år (tub à 30 g), 3 år (tub à 50 g och 100 g)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtuber med 30 g, 50 g och 100 g kräm plus applikator. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, TYSKLAND
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
e-post: aw-info@drwolffgroup.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40727

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: [Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.02.2024