

Valmisteyleenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrokaad 0,03 mg emätinpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinpuikko sisältää 0,03 mg estriolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi emätinpuikko sisältää enintään 0,008 mg butyylihydroksitolueenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko

Valkoinen, homogeeninen emätinpuikko.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteeseen liittyvien emätinoireiden paikallishoito postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kolmen ensimmäisen hoitoviikon aikana käytetään yksi emätinpuikko päivittäin. Sen jälkeen suositellaan ylläpitoannoksena yhtä emätinpuukkoa kahdesti viikossa.

Postmenopausaalisten oireiden hoito aloitetaan ja sitä jatketaan käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Hoitoon ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia, jos emättimeen annosteltavista estrogeenivalmisteista aiheutuva systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Emätinpuikko työnnetään syvälle emättimeen mieluiten illalla ennen nukkumaanmenoa.

Unohtunut annos

- Päivittäinen käyttö kolmen ensimmäisen hoitoviikon aikana:
Jos annoksen unohtuminen huomataan vasta seuraavana päivänä, unohtanut annos jätetään väliin. Tällöin jatketaan säännöllistä annosteluohjelmaa.
- Annostuksen ollessa kaksi emätinpuukkoa viikossa:
Jos lääkevalmiste unohtetaan ottaa määrättyinä päivinä ylläpitohoidon aikana, unohtunut annos on otettava heti, kun unohtus huomataan.

4.3 Vasta-aiheet

- todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily
- todetut estrogeenista riippuvat pahanlaatuiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- diagnosoimaton sukuelinverenvuoto
- hoitamaton endometriumhyperplasia
- nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia)
- tunnettu trombofiliinen sairaus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu tai sydäninfarkti)
- akuutti tai aiempi maksasairaus, mikäli maksan toiminta ei toimintakokeiden perusteella ole palannut normaaliksi
- porfyria
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ainakin vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

Varhaisen menopaussin hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vähän näyttöä. Absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, joten hyöty-riskitasapaino voi olla nuoremmilla naisilla suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Estrokadia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemiseen hoitoon käytettävien estrogeenivalmisteiden kanssa, sillä yhdistelmähoidolla saavutettavien estrogeenipitoisuuksien turvallisuudesta ja niihin liittyvistä riskeistä ei ole tehty tutkimuksia.

Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on otettava kattava henkilökohtainen anamneesi ja sukuanamneesi. Potilas on tutkittava (mukaan lukien sisätutkimus ja rintojen tutkiminen) näiden tietojen sekä vasta-aiheiden ja valmisteiden käyttöä koskevien varoitusten mukaisesti. Säännöllisiä terveystarkastuksia suositellaan hoidon aikana, ja näiden tarkastusten luonne ja aikataulu on mukautettava naiselle yksilöllisesti. Naisille on neuvottava, millaisista seikoista ja millaisista muutoksista rinnoissa on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. jäljempänä Rintasyöpä). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset, esim. mammografia, on tehtävä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti ja kunkin yksilön kliinisiin tarpeisiin sovittaen.

Emätintulehdukset on hoidettava asianmukaisesti ennen Estrokad-hoidon aloittamista.

Eryistä huomiota vaativat tilat

Jos potilaalla havaitaan tai on havaittu jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, potilasta on seurattava tarkasti. On huomioitava, että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Estrokad-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeenista riippuvaisen syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisten rintasyöpä
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon mahdollisesti liittyy verisuonikomplikaatioita
- sappikivitauti

- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömälle lopettamiselle

Hoito on lopetettava, jos hoidolle todetaan vasta-aiheita, ja seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan huonontuminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- raskaus.

Endometriumhyperplasia ja -karsinooma

Emättimen kautta otettavan estriolin käyttöön ei katsota liittyvän lisääntyntä endometriumin hyperplasian tai kohtusyövän riskiä.

Endometriumhyperplasian ja -karsinooman riski on tavanomaista suurempi naisilla, joilla on kohtu tallella, kun estrogeeneja käytetään yksinään systeemisesti pitkiä ajanjaksoja.

Hoitoon ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia, jos emättimeen annosteltavista estrogeenivalmisteista aiheutuva systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni.

Pitkäaikaisesti (yli vuoden ajan) tai toistuvasti emättimeen paikallisesti annosteltavan estrogeenin turvallisuutta kohdun limakalvon suhteen ei tiedetä. Jos hoito on toistuvaa, sitä pitää tämän vuoksi arvioida vähintään vuosittain.

Stimulaatio pelkällä estrogeenilla saattaa johtaa syövän esiasteeseen tai pahanlaatuisen muutokseen endometriosin jäännöspesäkkeessä. Tämän valmisteen käytössä naisille, joiden kohtu on poistettu endometriosin vuoksi, on siksi oltava varovainen etenkin, jos heillä tiedetään olevan jäännösendometriosia.

Jos missään vaiheessa hoidon aikana ilmenee verenvuotoa tai tiputteluvuotoa, syy on selvitettävä. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Systemiseen hormonikorvaushoitoon on liittynyt seuraavia riskejä. Riskit ovat kuitenkin vähäisempiä sellaisten emättimeen annosteltavien estrogeenivalmisteiden osalta, joiden aiheuttama systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni. Riskit on kuitenkin otettava huomioon, jos valmistetta käytetään pitkään tai toistuvasti.

Rintasyöpä

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkkää estrogeenia sisältävää **systemistä** hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten riski on hieman muita suurempi. Riski ilmenee 5 vuoden kuluessa käytön aloittamisesta ja pienenee ajan myötä käytön lopettamisen jälkeen.

Laskimotromboembolia

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboembolian eli syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian kehittymisen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla tiedetään olevan trombofiilinen tila, myös laskimotromboembolian riski on suurentunut, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on siksi vasta-aiheista tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen liikuntarajoite, liikalihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboembolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikille potilaille, joille on tehty leikkaus, laskimotromboembolialta leikkauksen jälkeen suojaavia toimenpiteitä on harkittava. Jos potilaalla on elektiivisen leikkauksen jälkeen pitkään liikuntarajoite, hormonikorvaushoito suositellaan keskeyttämään tilapäisesti 4–6 viikkoa aiemmin. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen.

Jos naisella itsellään ei ole ollut laskimotromboemboliaa, mutta ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut tromboosi nuorella iällä, potilaalle voidaan tarjota seulontaa, kun hänelle on kerrottu kattavasti sen rajoituksista (seulonnassa tunnistetaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä).

Jos havaitaan suvussa esiintyvä, tromboosille altistava trombofiilinen häiriö tai jos häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai useita häiriöitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Jos naisella on pitkäaikainen antikoagulanttihoito, hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Jos hoidon aloittamisen jälkeen kehittyy laskimotromboembolia, lääkkeen käyttö on lopetettava. Potilasta pitää kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos hän havaitsee mahdollisen tromboembolian oireita (esim. jalan kivuliasta turpoamista, äkillistä kipua rintakehässä, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Pelkkä estrogeeni

Pelkkää estrogeenia sisältävää **systemistä** hoitoa saavilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu, ei todettu satunnaistettujen vertailutietojen perusteella suurentunutta sepelvaltimotaudin riskiä.

Iskeeminen aivohalvaus

Pelkkää estrogeenia sisältävään **systemiseen** estrogeenihoitoon liittyy enimmillään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai menopausista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin voimakkaasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja tämän vuoksi sydämen ja munuaisten toimintahäiriöstä kärsivien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti.

Jos naisella on ennestään hypertriglyseridemia, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti estrogeenikorvaus- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä on raportoitu harvoja tapauksia, joissa suurentuneet plasman triglyseridipitoisuudet ovat johtaneet haimatulehdukseen estrogeenihoidon yhteydessä.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), minkä vuoksi verenkierrossa olevan kilpirauhashormonin kokonaismäärä lisääntyy, kun sitä mitataan proteiiniin sitoutuvana jodina, T4- (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T3- (radioimmunologinen määrittely) pitoisuuksina. T3-resiinin soluunotto vähenee, mikä kuvastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaan T4:n ja T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien eli kortikosteroidia sitovan globuliinin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin määrä seerumissa saattaa suurentua, minkä vuoksi verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrä suurenee vastaavasti. Vapaan tai biologisesti aktiivisen hormonin pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmii).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Mahdollisen dementian lisääntyneestä riskistä on jonkin verran näyttöä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan hoidon yhdistelmävalmisteella tai pelkkää estrogeeniä sisältävällä hormonikorvaushoitovalmisteella yli 65-vuotiaina.

Huomaa:

Estrokaad ei sovellu ehkäisyyn.

Apuaine butyylihydroksitolueeni saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Jos Estrokaadia käytetään yhtä aikaa lateksista valmistetun kondomin kanssa, kondomin vetolujuus saattaa heikentyä, jolloin sen ehkäisyvarmuus heikkenee.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrokaad-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Estrokaad-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät viittaa teratogeenisiin tai fetotoksisiin vaikutuksiin. Sikiöaltistuksesta ei kuitenkaan ole saatavissa kliinistä tietoa emättimen kautta annettujen estriolien kohdalla. Koska ihmisen raskauteen liittyy korkeita estriolipitoisuuksia, sikiön altistumista estriolille vain vähän lääkeainetta sisältävien emätinpuikkojen käytön yhteydessä pidetään merkityksettömänä.

Imetys

Estrokaad-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Hyvin pienet emättimen kautta annettavat estrioliannokset eivät kuitenkaan todennäköisesti vaikuta imetykseen millään tavalla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Estrokaad-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon alussa, kun emättimen epiteelikerrokset ovat vielä atrofisia, paikallista ärsytystä voi esiintyä. Se ilmenee lämmön tai kivun tunteena ja/tai kutinana, mutta haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja lieviä.

Raportoidut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan.

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Melko harvinainen</u> ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Ruoansulatuselimistö		Epämukavuuden tunne anorektaalialueella
Munuaiset ja virtsatiet	Kipu virtsatessa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Polttava tunne emättimessä ja ulkosynnyttimissä, kutina ja kipu	Emätinvuoto

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon on liittynyt seuraavia riskejä, mutta riskit ovat vähäisempiä sellaisten emättimeen annosteltavien estrogenivalmisteiden osalta, joiden aiheuttama systeeminen estrogeenialtistus on erittäin vähäistä.

Munasarjasyöpä

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

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä munasarjasyövän 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-vuotiaista naisista, 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-kertainen laskimotromboemolian (VTE) 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 – laskimotromboemolian riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana lumeryhmän 1000 naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa 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

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen suhteellisen riskin lisääntyminen enintään 1,5-kertaiseksi. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei lisäännyt hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kekestä, 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 1000 naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 5 vuoden aikana 1000 hormonikorvaushoitoa saanutta naista kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

** Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty toisistaan.

Muita **systemisen** estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyntynäinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Estriolin toksisuus on hyvin alhainen. Yliannostus on erittäin epätodennäköistä, kun Estrokad-emätinpuikot annostellaan emättimeen. Suuri nielty liika-annos voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Tunnettua vasta-ainetta ei ole. Tarpeen mukaan oireita hoidetaan oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit

ATC-koodi: G03CA04

Vaikuttava aine, puolisynteettinen estrioli, on kemiallisesti identtinen ihmisen oman estriolin kanssa. Emättimeen annosteltava estrioli lievittää postmenopausaalilla naisilla estrogeenin puutteesta aiheutuvan emättimen atrofian oireita. Atrofisten solujen tilalle emättimeen syntyy pääasiassa välisoluja ja lisääntyvä määrä pintasoluja; tulehdukset paranevat ja emättimen *Lactobacillus*-flooran palautuminen helpottuu.

Estrokad-valmisteen teho lumelääkkeeseen verrattuna emättimen atrofian paikallishoidossa osoitettiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 438 postmenopausaalista naista. Pienen lääkeannoksen sisältävän Estrokad-emätinpuikot annostelu emättimeen paransi merkittävästi objektiivisia tehomuuttujia (emättimen maturaatioindeksi, emättimen pH) ja lievensi merkittävästi subjektiivisia oireita (Most Bothersome Symptoms / MBS) 12 hoitoviikon jälkeen (p-arvo < 0,001 kaikkien kolmen parametrin kohdalla).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui emättimen atrofiasta kärsiviä postmenopausaalisia naisia, tutkittiin estriolin aiheuttaman systeemisen altistuksen laajuutta käytettäessä Estrokad-valmistetta. Hoito annettiin emättimen kautta kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan. 0,03 mg:n kerta-annos estriolia nosti estriolin keskimääräisen plasman huippupitoisuuden (C_{max}) arvoon 42,11 pg/ml tunti lääkkeenannon jälkeen. 12 tuntia estriolin annon jälkeen pitoisuus oli laskenut kaikkien potilaiden kohdalla arvoon alle 5 pg/ml (LLOQ). 21 hoitopäivän jälkeen huippupitoisuus oli 11,9 pg/ml kaksi tuntia lääkkeenannon jälkeen. Arvo vastaa postmenopausaalisten naisten plasman estriolipitoisuuksia. Keskimääräinen pitoisuus (C_{av}) useiden annosten jälkeen oli 2,2 pg/ml. Plasmassa noin 8 % estriolista on vapaassa muodossa, 91 % sitoutuneena albumiiniin ja 1 % sitoutuneena sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG).

Biotransformaatio

Maksassa tapahtuvan metabolian tuloksena syntyy pääosin glukuronideja ja sulfaatteja.

Eliminaatio

Estrioli erittyy pääosin konjugaatteina munuaisten kautta ja pieni osuus erittyy sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien toksikologiset ominaisuudet tunnetaan hyvin. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmisille kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

Prekliinisiä tietoja ei ole saatavilla emättimeen annettavasta valmisteesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni
Glyserolimono/bis [(Z-R)-12-hydroksioktadek-9-enoaatti]
Kova rasva
Makrogolisetostearyylieetteri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Emätinpuikot ovat alumiini-PE-laminaattiläpipo inoliusköissä, jotka on pakattu pahvikoteloihin. Pakkauskootti: 10, 15, 20, 24 ja 30 emätinpuikkoa.

Kaikkia pakkauskootti ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
D - 12277 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30333

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.09.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.05.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estrokad 0,03 mg vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 vagitorium innehåller 0,03 mg estriol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje vagitorium innehåller högst 0,008 mg butylhydroxitoluen.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium

Vita, homogena vagitorier.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av vaginala symtom vid östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Under de första 3 veckornas behandling administreras ett vagitorium dagligen. Därefter rekommenderas en underhållsdos på 1 vagitorium två gånger per vecka.

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

Vid användning av vaginalt administrerade östrogenprodukter där den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg rekommenderas inte tillägg av gestagen (se dock avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Vagitoriet ska föras djupt in i slidan, helst på kvällen före sänggåendet.

Missad dos

- Vid daglig användning inom de första 3 veckornas behandling:
Om man inte märker förrän nästa dag att en dos har missats, ska den inte ersättas. I så fall ska det vanliga doseringsschemat återupptas.
- Vid användning två gånger per vecka:
Om man har glömt att administrera läkemedlet på ett schemalagt datum under underhållsbehandlingen två gånger per vecka, ska den missade dosen administreras snarast möjligt.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, genomgången eller misstänkt bröstcancer

- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili störningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, myokardinfarkt)
- Akut leversjukdom, eller leversjukdom i anamnesen så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Porfyri
- 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 bör hormonersättningsbehandling (HRT) endast sättas in om symptomen har en negativ påverkan på livskvaliteten. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av risker och nytta göras minst en gång om året och HRT bör endast fortgå så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna förknippade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Estrokad får inte kombineras med östrogenpreparat för systemisk behandling, eftersom det inte finns några studier av säkerhet och risker med östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas bör en fullständig anamnes tas upp, både personlig och familjär. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till anamnesen och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnor bör informeras om vilka förändringar i bröstet de ska rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive med lämplig teknisk bildapparat, som mammografi, ska utföras enligt gällande rutiner för screening, anpassat efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Slidinfektioner ska behandlas med lämpliga läkemedel innan behandlingen med Estrokad inleds.

Tillstånd som kräver övervakning

Om något av nedanstående tillstånd föreligger, har förekommit tidigare och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, bör patienten övervakas noga. Hänsyn bör tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras under behandlingen med Estrokad, i synnerhet:

- leiomyom (livmoderfibroider) eller endometriosis
- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- kolelitiasis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- endometrie hyperplasi i anamnesen (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till omedelbar utsättning av behandling

Behandlingen ska avslutas om en kontraindikation upptäcks, och i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant höjning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

Någon ökad risk för endometriehyperplasi eller livmodercancer har inte kunnat hänföras till behandling med estriol vaginalt.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart systemiskt östrogen ges under lång tid.

Vid användning av vaginalt administrerade östrogenprodukter där den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg rekommenderas inte tillägg av gestagen.

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

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshårdar. Därför krävs det försiktighet vid behandling av kvinnor som genomgått hysterektomi pga. endometrios, speciellt om det finns kvarvarande endometrios.

Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen, ska orsaken utredas, vilket kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

*Följande risker är associerade med **systemisk** HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt administrerade östrogenprodukter för vilka den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg. De bör dock tas i beaktande vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

Bröstcancer

Epidemiologiska belegg 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 (äggstockscancer)

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir påtaglig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avslutad behandling.

Venös tromboembolisk sjukdom

Systemisk HRT är förenad med en 1,3–3 gånger större risk för 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 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE innefattar användning av östrogener, hög 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.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting som har haft trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras i en screening).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör läkemedlet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data visade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som fick **systemisk** behandling med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, då baslinjerisken för stroke är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogen kan orsaka vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogensubstitution och HRT eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits i samband med östrogenbehandling vid detta tillstånd.

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

Östrogen ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunanalys) och T3-nivåer (mätt med radioimmunanalys). T3-resinupptaget minskar, vilket återspeglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. 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 vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller HRT med enbart östrogen efter 65 års ålder.

Obs!

Estrokan kan inte användas för kontraception.

Hjälpämnet butylhydroxitoluen kan ge upphov till lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Estrokad administreras vaginalt och har en mycket låg systemisk absorption är kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel osannolika. Interaktioner med andra lokalt administrerade vaginala behandlingar ska dock tas i beaktande.

Om Estrokad används samtidigt med kondomer av latex, kan det göra den mindre tånjbar och därför minska kondomens säkerhet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av Estrokad är inte indicerad under graviditet. Om en kvinna blir gravid under behandling med Estrokad måste behandlingen omedelbart stoppas.

Resultaten av de flesta epidemiologiska studier hittills som är relevanta för oavsiktlig fetal exponering för östrogener indikerar inte några teratogena eller fetotoxiska effekter. Det finns dock inga data tillgängliga om fetal exponering efter vaginal administrering av estriol. Med tanke på de höga estriolkoncentrationerna vid human graviditet kan fetal exponering för estriol på grund av lågdosvagatorierna betraktas som försumbar.

Amning

Estrokad är inte indicerat under amning. Det är dock osannolikt att mycket låga doser av vaginalt applicerat estriol skulle påverka amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen, när slidepitelskikten fortfarande är atrofiska, kan lokal irritation förekomma i form av värmekänsla, smärta och/eller klåda, men biverkningarna är ofta övergående och av lindrig intensitet.

De rapporterade biverkningarna har klassificerats enligt frekvens:

<u>Organsystemklass</u>	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Magtarmkanalen		anorektalt obehag
Njurar och urinvägar	dysuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vulvovaginal sveda, klåda och smärta	vaginal flytning

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 är mycket låg.

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-procentig 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 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 ökad 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 placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk, 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
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: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura
- sannolik 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 till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet för estriol är mycket låg. Överdoser av Estrokaad genom vaginal applicering är mycket osannolik. Symtom som kan uppkomma vid en hög dos som intas av misstag är illamående, kräkning och vaginal blödning hos kvinnor. Det finns ingen känd antidot. Vid behov ska en symtomlindrande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA04

Det aktiva innehållsämnet, halvsyntetiskt estriol, är kemiskt identiskt med humant estriol som framställs naturligt i kroppen. Vaginalt administrerat estriol lindrar symtomen på vaginal atrofi som orsakas av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor. Istället för en atrofisk cellprofil återfinns främst intermediära celler och ett ökande antal ytliga celler i slidan; inflammatoriska besvär försvinner och återställningen av den vaginala floran av *Lactobacillus* (Döderleins flora) understöds.

Det har visats att Estrokad är bättre än placebo vid lokal behandling av vaginal atrofi i en randomiserad dubbelblind klinisk prövning med 438 postmenopausala kvinnor. Intravaginal administrering av Estrokad i låg dos resulterade i en signifikant förbättring av objektiva effektvariabler (vaginalt mognadsindex, vaginalt pH) liksom i en avsevärd lindring av subjektiva symtom (Most Bothersome Symptoms/MBS) efter 12 veckors behandling (p -värde $< 0,001$ för alla 3 parametrarna).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

En farmakokinetisk studie utfördes på postmenopausala kvinnor som fått diagnosen vaginal atrofi, för att undersöka omfattningen av systemisk exponering för estriol från Estrokad. Behandling skedde vaginalt en gång dagligen i 21 dagar. En engångsdos om 0,03 mg estriol ökade den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av estriol till 42,11 pg/ml en timme efter dosering. Tolv timmar efter administrering hade estriolkoncentrationen sjunkit till under 5 pg/ml (LLOQ) hos samtliga patienter. Efter daglig behandling i 21 dagar var den maximala koncentrationen 11,9 pg/ml två timmar efter dosering. Detta värde håller sig inom intervallet för postmenopausala plasmakoncentrationer av estriol. Medelkoncentrationen (C_{av}) efter flera doser var 2,2 pg/ml.

I plasma är cirka 8 % av estriolet tillgängligt i dess fria form, 91 % är bundet till albumin och 1 % till SHBG.

Metabolism

Metabolism i levern leder främst till glukuronider och sulfater.

Eliminering

Estriol utsöndras huvudsakligen i dess konjugerade form via njurarna och i en liten andel via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna för östrogener är välkända. Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte några särskilda risker för människa utöver dem som redan har beaktats i andra avsnitt i denna produktresumé.

Prekliniska data är inte tillgängliga för vaginal administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen

Glycerolmono/bis [(Z-R)-12-hydroxioktadec-9-enoat]

Härdfett

Makrogolcetostearyleter.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-/laminerade PE-strips med vagitorier förpackade i en kartong.
Förpackningsstorlekar med 10, 15, 20, 24 och 30 vagitorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
D - 12277 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30333

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.09.2013

Datum för förnyat godkännande: 22.05.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2022