

---

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 16 cm<sup>2</sup>:n Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 0,51 mg estradiolia, ja 4,80 mg noretisteroniasetaattia. Laastari vapauttaa 50 mikrogrammaa estradiolia ja 250 mikrogrammaa noretisteroniasetaattia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Läpikuultava pyöreä laastari, jonka toista puolta peittää polymeeritaustakalvo ja toista puolta liimakerros, josta vaikuttavat aineet vapautuvat. Estalis-depotlaastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin kuoriin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari on tarkoitettu:

- Postmenopausaalisten naisten estrogeenipuutosoireiden hormonikorvaushoitoon.
- Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi (ks. lisäksi kohta 4.4).
- Hoito on tarkoitettu naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta.

Kokemuksia yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajallisesti.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

---

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari on transdermaaliseen käyttöön tarkoitettu jatkuva yhdistelmähormonikorvaushoito.

Postmenopausaalisten oireiden hoitoa aloitettaessa ja ylläpitohoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja lyhintä hoidon kestoa (ks. kohta 4.4.).

#### *Hoidon aloitus*

Menopausaalisille naisille, jotka eivät ennestään saa estrogeeni-progestiinihoitoa, voidaan hoito aloittaa minä tahansa sopivana ajankohtana.

Meneillään olevasta, jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitosta voidaan siirtyä suoraan Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastariin.

Jos nainen käyttää syklistä tai jaksoittaista estrogeeni-progestiinihoitoa, tulee meneillään oleva hoitjakso käyttää loppuun ennen kuin siirrytään Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastariin. Sopiva aika aloittaa hoito Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastarilla on ensimmäinen tyhjennysvuotopäivä tai seitsemän päivän kuluttua edellisen hoitjakson päättymisestä.

#### *Estalis-hoidon toteutus*

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastaria käytetään jatkuvana hoitona (laastari kahdesti viikossa ilman taukoa). Yksi laastari kiinnitetään vatsan iholle 3-4 päivän välein.

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari sopii huonommin naisille, joilla on kulunut vain vähän aikaa vaihdevuosista, koska epäsäännöllisten vuotojen mahdollisuus on tällöin suurentunut.

Naisille tulee kertoa, että ensimmäisten hoitokuukausien aikana saattaa esiintyä epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä, joka yleensä menee ohi amenorrean kehittyessä.

#### Antotapa

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia laastari tulee kiinnittää huolellisesti. Depotlaastaria ei saa kiinnittää rintoihin eikä rintojen lähelle. Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari kiinnitetään puhtaaseen, kuivaan kohtaan vatsan iholle. Iho ei saa olla ärtynyt, hiertynyt eikä rasvainen (ts. laastarin yhteydessä ei pidä käyttää kosteusvoidetta, lotionia eikä öljyä). Kiinnittämistä vyötärön alueelle on vältettävä, koska tiukka vaatetus voi hangata laastarin irti.

Kiinnityskohtaa on vaihdeltava siten, että samaa kiinnityskohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan viikon kuluttua.

Pussin avaamisen jälkeen puolet suojakalvosta poistetaan varoen koskettamasta laastarin liimapintaa sormin. Laastari kiinnitetään iholle heti. Toinen puolikas suojakalvosta poistetaan ja laastaria painetaan kämmenellä tiukasti ihoa vasten vähintään 10 sekunnin ajan ja silitetään huolellisesti reunoja kohti.

Kylvyn ja muiden toimien aikana on noudatettava huolellisuutta, ettei laastari irtoa. Jos laastari irtoaa (rankan fyysisen aktiviteetin, voimakkaan hikoilun tai tiukkojen vaatteiden hankauksen vuoksi), sama laastari voidaan kiinnittää toiseen kohtaan. Sitten voidaan jatkaa alkuperäistä hoitoa, ts. laastari vaihdetaan samoina päivinä kuin ennenkin.

Kun laastari on paikallaan, sitä ei pidä altistaa pitkiksi ajoiksi auringolle.

Jos potilas unohtaa kiinnittää laastarin, hänen tulee kiinnittää uusi laastari niin pian kuin mahdollista. Seuraava laastari tulee kiinnittää alkuperäisen hoito-ohjelman mukaisesti. Hoidon keskeytyminen saattaa suurentaa oireiden uudelleenilmaantumisen, epäsäännöllisten vuotojen ja tiputtelun todennäköisyyttä.

---

Jos iholle jää liima-ainetta laastarin poistamisen jälkeen, ihoa voidaan hangata varovasti öljypohjaisella emulsiovoiteella tai lotionilla.

### 4.3 Vasta-aiheet

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia ei pidä käyttää naisille, joilla on jokin seuraavista tiloista:

- Todettu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Todettu tai epäilty pahanlaatuinen estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumien syöpä)
- Selvittämättömästi syystä johtuva genitaalialueen verenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Aikaisempi tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Tiedossa oleva trombofilinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos; ks. kohta 4.4)
- Viimeaikainen tai tämänhetkinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina, sydäninfarkti)
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Porfyria.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoitoa tulee käyttää vain elämänlaatuun epäsuotuisasti vaikuttavien postmenopausaalisten oireiden hoidossa. Hyötyjen ja riskien huolellinen arviointi tulee tehdä vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan, kun hyöty on suurempi kuin hoidosta aiheutuva riski.

Näyttöön perustuva tieto ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajallista. Nuorehkoilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa heillä olla suotuisampi kuin iäkkäämmillä naisilla.

#### *Tutkimukset ja seuranta*

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen keskeytyksen jälkeen, tulee kattavasti selvittää naisen ja hänen sukunsa lääketieteellinen tausta. Naiselle tulee tehdä lääkärintarkastus (mukaan lukien gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) huomioiden naisen ja hänen sukunsa lääketieteellinen tausta, sekä tämän valmisteyhteenvedon kohdat 4.3 (Vasta-aiheet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hoidon aikana suositetaan toistuvia kontrolloja, joiden tiheys ja menetelmät sovitetaan yksilöllisesti potilaan mukaan. Naisia tulee neuvoa, minkälaisista rintoista tapahtuvista muutoksista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. "rintasyöpä" alla). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamiset (esim. mammografia), tulee tehdä hyväksytyin seulontatutkimuksia koskevan nykyisen käytännön mukaisesti naisen yksilöllinen lääketieteellinen tilanne huomioon ottaen.

#### *Seuranta vaativat tilat:*

Jos naisella on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista, tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, tulee naista seurata huolellisesti. On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -hoidon aikana, erityisesti:

- Leiomyoomat (kohdun sileälihaskasvaimet) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijä, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- Kohonnut verenpaine
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus ilman verisuonikomplikaatioita tai niiden kanssa
- Sappikivitauti
- Migreeni tai vaikea päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus

- 
- Aiempi endometriumin liikakasvu (ks. alla)
  - Epilepsia
  - Astma
  - Otoskleroosi

*Seuraavat tilat vaativat hoidon välitöntä keskeyttämistä:*

Hoito tulee keskeyttää, jos vasta-aiheita havaitaan, sekä seuraavissa tiloissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen ensimmäistä kertaa
- Raskaus

*Endometriumin liikakasvu ja karsinooma*

Pitkään jatkunut pelkkä estrogeenihoito lisää endometriumin liikakasvun ja syövän riskiä naisilla, joiden kohtu on tallella. Endometriumin syöpäriski pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen kaksinkertaisesta aina 12-kertaiseen saakka verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen syöpäriski voi säilyä vertailuryhmää suurempana ainakin 10 vuoden ajan.

Progestiinin lisääminen vähintään 12 päivän ajaksi per kuukausi / 28 vuorokauden sykli tai jatkuvan estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoiton käyttö ehkäisee pelkkään estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää lisäriskiä syövän synnylle naisilla, joilla on kohtu tallella.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä hoidon alkukuukausina. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu ilmenee hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, on vuodon syy tutkittava ja otettava mahdollisesti myös endometriumin biopsia endometriumin pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

*Rintasyöpä*

Tiedossa oleva kokonaisnäyttö viittaa hormonikorvaushoidon kestosta riippuvaan, tavallista suurempaan rintasyöpäriskiin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa käyttävillä potilailla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito:

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa (Women's Health Initiative Study) ja epidemiologisissa tutkimuksissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenevan estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä naisilla. Tämä tavallista suurempi riski tulee näkyviin, kun hoitoa on jatkettu noin 3 vuoden ajan (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito:

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista kohdunpoiston läpikäyneillä naisilla, jotka käyttivät pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on useimmiten raportoitu vain lievää rintasyöpädiagnosiriskin suurenemista sellaiselle tasolle, joka jää merkittävästi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyvää riskiä pienemmäksi (ks. kohta 4.8).

Riskin suureneminen tulee näkyviin muutaman vuoden käytön jälkeen, ja se palautuu entiselle tasolleen muutaman (enimmillään viiden) vuoden kuluessa hoidon päättymisestä.

Hormonikorvaushoito, erityisesti yhdistetty estrogeeni-progestiinihoito, lisää mammografiakuvientiheytää, mikä saattaa haitata rintasyövän radiologista havaitsemista.

*Laskimotromboembolia*

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3 - 3 -kertainen laskimotromboemboolian (eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian) kehittymisriski. Tällaisten tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisenä hormonikorvaushoidon käyttövuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

---

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaustoimenpiteet, pitkäaikainen liikkumattomuus (vuodelepo), lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) sekä syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemboolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on todettu tromboositaipumus, on suurentunut laskimotromboemboolian riski, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on siten vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Jo ennestään jatkuvaa antikoagulanttihoitoa käyttävien naisten kohdalla tulee hormonikorvaushoidon hyödyn ja riskin suhde arvioida huolellisesti.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, tulee ennaltaehkäiseviä keinoja leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian estämiseksi harkita. Jos suunniteltua (elektiivistä) leikkausta tiedetään seuraavan pitkä liikkumattomuus, suositellaan hormonikorvaushoidon tilapäistä lopettamista noin 4 - 6 viikkoa ennen toimenpidettä. Hoitoa ei tule käynnistää uudelleen, ennen kuin nainen on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joiden omassa anamneesissa ei ole laskimotromboembooliaa, mutta joiden ensimmäisen asteen lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun tällaisten tutkimusten rajoitukset on keskusteltu perusteellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoidon aloitus on vasta-aiheista, jos tutkimuksissa havaitaan jokin trombofiliininen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Jos laskimotromboosi kehittyi hoidon aloittamisen jälkeen, on lääkitys lopetettava. Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriinsä heti, jos mahdollisia tromboemboolian oireita ilmenee (esim. säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

#### *Sepelvaltimotauti*

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa saavilla, sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito:

Riski sairastua sepelvaltimotautiin on hieman tavallista suurempi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa aikana. Lähtötilanteessa sepelvaltimotautiin sairastumisen riski on vahvasti riippuvainen potilaan iästä. Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitosta aiheutuvat lisätapaukset jäävät hyvin vähäisiksi terveillä, lähellä vaihdevuosi-ikää olevilla naisilla, mutta lisätapausten määrä suurenee potilaan iän karttuessa.

Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito:

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimustiedot eivät viittaa sepelvaltimotautiriskin suurenemiseen pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla, joiden kohtu on poistettu.

#### *Iskeeminen aivoinfarkti*

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktiriskin suureneminen. Suhteellinen riski ei muutu potilaan iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen potilaan iästä, joten aivoinfarktin kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

#### *Munasarjasyöpä*

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

---

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus viittaa siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

#### *Hypotyreoosi*

Kilpirauhashormonihoitoa tarvitsevien potilaiden kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisin välein hormonikorvaushoidon ajan, jotta pystyttäisiin varmistumaan hyväksyttävissä pitoisuusrajoissa pysyvistä kilpirauhashormonitasoista.

#### *Vakavat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot*

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, jotka ovat kehittyneet missä vaiheessa estradiolihoitoa tahansa ja jotka ovat vaatineet tehohoitoa.

#### *Angioedeema*

Estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita etenkin perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

#### *Muut tilat*

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, joten sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia, jotka saavat estrogeenikorvaushoitoa tai hormonikorvaushoitoa, on seurattava huolellisesti. Näillä naisilla on oraalisen estrogeenihoidon yhteydessä kuvattu joitakin tapauksia, joissa plasman triglyseridiarvojen huomattava nousu on johtanut haimatulehduksen kehittymiseen.

Estrogeenit suurentavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, johtaen kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen verenkierrossa, mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina, T4-tasoina (kolonnilla tai radioimmunoanalyysillä) tai T3-tasoina (radioimmunoanalyysillä). T3-resiinin takaisinotto pienenee, heijastaen TBG:n kohonneita pitoisuuksia. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien eli kortikosteroidia sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Todennäköisen dementiariskin lisääntymisestä on olemassa jonkin verran näyttöä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia käsittävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

Kaikkien iholla käytettävien valmisteiden tiedetään aiheuttavan herkistymistä. Jollekin laastarin aineosalle herkistyneitä naisia tulee varoittaa vakavan, vaikkakin äärimmäisen harvinaisen yliherkkyysoireiden mahdollisuudesta, mikäli altistus samalle aineelle jatkuu.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkeainemetaboliaan osallistuvia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä indusoivien lääkkeiden, kuten kouristuksia estävien lääkkeiden (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini), ja infektiolääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirentsi) samanaikainen käyttö saattaa kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, jotka tunnetaan vahvoina inhibiittoreina, näyttävät toimivan entsyymi-induktoreina niitä samanaikaisesti steroidihormonien kanssa käytettäessä.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Estradiolin metabolia välittyy pääosin CYP3A4:n kautta, joten CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, erytromysiini) samanaikainen käyttö voi lisätä potilaan altistumista estradiolille.

Transdermaalisen hoidon yhteydessä vältetään maksan ensikierron metabolia. Siksi entsyymi-induktoreiden samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa vähemmän transdermaalisesti annosteltavien estrogeenien ja progestiinien metaboliaan kuin oraalisesti annosteltavien hormonien metaboliaan.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinien kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofiilin muuttumiseen.

Estrogeenihoito saattaa vaikuttaa tiettyjen laboratorikokeiden, kuten esim. glukoosin sietokykyä tai kilpirauhasen toimintaa koskevien testien, tuloksiin.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastaria ei tule käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastarihoidon aikana, on hoito keskeytettävä välittömästi. Rajallisella määrällä naisia, jotka ovat altistuneet raskauden aikana noretisteroniasetaatille, tutkimustulokset eivät ole kliinisesti osoittaneet noretisteroniasetaatilla olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön. Suun kautta annosteltavissa ehkäisyvalmisteissa ja hormonikorvaushoitovalmisteissa tavallisesti käytettyjä annoksia suuremmilla annoksilla on havaittu naispuolisten sikiöiden maskulinisoitumista.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitolle, eivät viittaa teratogeenisiin tai fetotoksiisiin vaikutuksiin.

##### *Imetys*

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastaria ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Estalis-depotlaastarin ei tiedetä vaikuttavan autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Noin kolmanneksen Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -hoitoa käyttävistä naisista voidaan odottaa kokevan haittavaikutuksia. Tavallisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia ovat rintojen pingottuneisuus ja kipu (31 %), laastarin kiinnityskohdan reaktiot (20 %, tavallisimmin lievä ihon punoitus), dysmenorrea (19 %), epäsäännöllinen vuoto (12,7 %) ja päänsärky (10 %).

##### **Taulukko 1:**

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. 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 ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Elinryhmä (MedDRA SOCluokituksen mukaan)</i>	<i>Hyvin yleiset haittavaikutukset (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Yleiset haittavaikutukset (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Melko harvinaiset haittavaikutukset (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Harvinaiset haittavaikutukset (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>	<i>Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</i>	<i>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</i>
<b>Immuunijärjestelmä</b>				yliherkkyysoireet		anafylaktiset reaktiot, anafylaktoidiset reaktiot

<b>Psykkiset häiriöt</b>		masennus*, hermostuneisuus*, mielialan vaihtelut		libidoon liittyvät häiriöt		
<b>Hermosto</b>	päänsärky*	huimaus*, unettomuus*	migreeni, pyörrytys (vertigo)	parestesiat		
<b>Verisuonisto</b>			hypertensio, suonikohjut	laskimoemboliat		
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>		pahoinvointi, vatsan turvotus*, ripuli*, dyspepsia*, vatsakivut	oksentelu			
<b>Maksa ja sappi</b>				sappirakkoon liittyvät häiriöt, sappikivitauti	kolestaattinen ikterus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	reaktiot laastarin kiinnitys- kohdassa <sup>†</sup>	akne*, ihottuma, kutina*, kuiva iho	ihon värjäytyminen			alopesia, kosketus- ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		selkäkivut*, raajakivut*		myastenia		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	rintojen kipu*, rintojen arkuus, kivuliaat kuukautiset*, kuukautis- häiriöt*	rintojen suureneminen, runsaat kuukautiset*, emätinvuodot*, epäsäännölliset verenvuodot emättimestä, kohdun kouristelut, emätintulehdus, endometrium liikakasvu	rintasyöpä	hyvälaatuiset kohtulihaskasvaimet, kystat munatorvissa endoservikaaliset polypit		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kipu, voimattomuus, perifeerinen turvotus*, painon nousu*				
<b>Tutkimukset</b>			kohonneet transaminaasi- arvot			

\* = Estrogeeniin ja progestiiniin liittyvien haittavaikutusten on todettu ilmenevän suhteellisesti harvemmin, pienimmällä annoksella.

† = Laastarin kiinnityskohdan reaktioita ovat paikallinen verenvuoto, mustelmat, polttava tunne, epämukavuus, kuivuus, ekseema, edeema, punoitus, tulehdus, ärsytys, kipu, näppylät, parestesiat, kutina, ihottuma, ihon värjäytymä, ihopigmentaatio, turvotus, urtikaria ja rakkulat.

#### Rintasyöpäriski

- Rintasyöpädiagnoosiriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka ovat saaneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenihoitoa saavilla naisilla riskin suureneminen jää huomattavasti pienemmäksi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon käyttäjillä.
- Riskin suuruus riippuu läikehoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimuksen) ja laajimman epidemiologisen tutkimuksen (Million Women Study -) tulokset esitellään seuraavissa taulukoissa.

#### Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikähaarukka (vuosina)	Tapaukset/1 000 naista, jotka eivät ikinä ole	Riskisuhde#	Lisätapaukset/1 000 naista, jotka ovat
-----------------------	--	-------------	---



	käyttäneet hormonikorvaushoitoa/5 vuotta*		käyttäneet hormonikorvaushoitoa /5 vuotta (95 %:n luottamusväli)
		Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito	
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
# Kokonaisriskisuhde: Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa hoidon keston myötä. Huom! Koska taustatiedot rintasyövän keskimääräisestä esiintyvyydestä vaihtelee eri EU-maiden kesken, lisätapaustenkin lukumäärät vaihtelevat maittain suhteessa näihin eroihin. * Perustuu lähtötilanteen ilmaantuvuuslukuihin teollisuusmaissa.			

### Yhdysvalloissa tehdyt WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikähaarukka (vuosina)	Tapaukset/1 000 naista, jotka saivat lumelääkettä/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset/1 000 naista, jotka saivat hormonikorvaushoitoa/ 5 vuotta (95 %:n luottamusväli)
		Pelkkä estrogeenihoito (CEE)	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito (CEE+MPA) ‡	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
‡ Kun analyysi rajoitettiin koskemaan naisia, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ensimmäisten viiden vuoden hoidon aikana ei havaittu riskin suurenemista. Viiden vuoden hoidon jälkeen riski oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa. * WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu. Tällöin rintasyöpäriski ei suurentunut.			

#### Endometriumien syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella:

Endometriumien syövän riski on noin viisi tapausta tuhatta sellaista naista kohti, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa ja joilla on kohtu tallella.

Pelkkää estrogeenia käsittävän hormonikorvaushoidon käyttöä ei suositella naisille, joiden kohtu on tallella, sillä tämä lisää endometriumien syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Pelkkää estrogeenia käsittävän hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumien syöpäriskin on epidemiologisissa tutkimuksissa raportoitu kasvaneen 5 - 55 lisätapauksella tuhatta 50 - 65-vuotiasta naista kohden.

Progestiinin lisääminen pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohden voi ehkäistä tämän suurentuneen syöpäriskin.

Million Women Study –tutkimuksessa viisi vuotta kestävä yhdistelmähormonikorvaushoidon (jatkuvan tai jaksoittaisen) käyttö ei lisännyt endometriumien syövän riskiä [riskisuhde: 1,0 (0,8 - 1,2)].

#### Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on

50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

#### *Laskimotromboemboolian riski*

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3 - 3-kertaisesti suurentunut suhteellinen riski laskimotromboemboolian synnylle, eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian ilmaantumiseen. Tällaiset tapaukset ovat todennäköisimpiä ensimmäisen hormonihoidovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimuksen tulokset esitetään alla:

#### **WHI-tutkimukset – Laskimotromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapausten lukumäärä 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden
Suun kautta otettava, pelkkää estrogeenia käsittävä hoito*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (3 - 10)
Suun kautta otettava estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

\* tutkimus suoritettu naisilla, joiden kohtu poistettu.

#### *Sepelvaltimotaudin riski*

Riski sairastua sepelvaltimotautiin on hieman tavallista suurempi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä, yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4).

#### *Iskeemisen aivoinfarktin riski*

Pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmää käsittävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertaisesti suurentunut iskeemisen aivoinfarktin riski. Aivoverenvuotoriski ei sen sijaan kasva hormonikorvaushoidon yhteydessä.

Tämä suhteellinen aivohalvauksen riski ei riipu potilaan iästä eikä hoidon kestosta. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti potilaan iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä myös hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4).

#### **Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin\* lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapausten lukumäärä 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden/5 vuotta
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* Aivoinfarkti- ja aivoverenvuototapauksia ei eroteltu toisistaan

*Muita estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia ovat:*

- Sappirakon sairaus
- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: maksaläiskät, eryteema multiforme, eryteema nodosum, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- Kuivat silmät
- Muutokset kyynelkalvon koostumuksessa.

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 epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden  
haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Antotavasta johtuen estradiolin tai noretisteronin yliannostus on epätodennäköinen. Jos yliannostuksen oireita ilmaantuu, on Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastari poistettava. Oraalisen estrogeeniyliannostuksen oireet ovat rintojen aristus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostus voi aiheuttaa masennusta, väsymystä, aknea ja hirsutismia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet.  
ATC-koodi: G03FA01.

Vaikuttava aine estradiolihemihydraatti, synteettinen  $17\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa menopaussiin liittyvää estrogeenituotannon vähenemistä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit ehkäisevät menopaussin tai munasarjojen poistamisen jälkeistä luukatoa.

Koska estrogeenit lisäävät kohdun limakalvon kasvua, ne suurentavat yksin käytettynä endometriumin liikakasvun ja syövän riskiä. Progestiinin, noretisteroniasetaatin, liittäminen estrogeenihoitoon pienentää estrogeenien käytöstä johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu.

#### *Tiedot kliinisistä tutkimuksista*

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys ja verenvuotoprofiili

Vaihdevuosisoireet lievittyivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Amenorreaa havaittiin 38 % naisista hoitokuukausien 10-12 aikana. Epäsäännöllisiä vuotoja ja/tai tiputtelua ilmeni 77 % naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 62 % naisista hoitokuukausien 10-12 aikana.

- Osteoporoosin esto

Vaihdevuosien estrogeenivajaukseen liittyy luun vaihtuvuuden lisääntyminen ja luun massan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annosriippuvainen. Suojaava vaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luun massa pienenee samalle tasolle kuin sellaisilla naisilla, jotka eivät ole lääkitystä saaneet.

WHI-tutkimuksesta ja meta-analyysitutkimuksista saadut tulokset osoittavat, että tämänhetkinen hormonikorvaushoito yksinään tai progestiinin kanssa yhdistelmähoitona - annettuna pääasiassa terveille naisille - alentaa lonkka-, nikama- ja muita osteoporoottisia murtumia. Hormonikorvaushoito saattaa myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luuntiheys ja/tai todettu osteoporoosi, mutta näyttöä siitä on rajoitetusti.

Kaksi vuotta jatkuneen Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheys oli suurentunut  $5,53 \% \pm 0,63 \%$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta). Lantion alueen luun mineraalitiheys säilyi muuttumattomana tai suureni 95 % naisista hoidon aikana. Estalis-depotlaastari vaikutti myös lonkan luun mineraalitiheyteen. Kahden vuoden hoidon jälkeen luun mineraalitiheys oli

---

suurentunut  $3,07 \% \pm 0,64 \%$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) reisiluun kaulassa ja  $3,12 \% \pm 0,46 \%$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) koko lonkassa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

Ihon kautta annettuna estradioli välttää maksan ensikierron metabolian, jonka kohteeksi estrogeeni suun kautta otettuna joutuu.

*Estradioli:* Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastarin käytöllä saavutettavat seerumin estradiolipitoisuudet ja estronin/estradiolin suhde ovat samaa luokkaa kuin premenopausaalisilla naisilla munarakkulan kypsymisen alkuvaiheesta (estradioli  $> 40$  pg/ml) sen puoliväliin. Nämä piirteet säilyvät koko 84-96 tuntia kestävästä laastarin käytön ajan. Laastarin jatkuva käyttö sai aikaan vakaan tilan estradiolin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) 71 pg/ml ja keskimääräisen estradiolipitoisuuden ( $C_{avg}$ ) 50 pg/ml seerumissa. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen estradiolipitoisuus (alhaisin pitoisuus) seerumissa oli 46 pg/ml.

*Noretisteroniasetaatti:* Laastarin jatkuva käyttö sai aikaan vakaan tilan noretisteronin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) 1060 pg/ml ja keskimääräisen estradiolipitoisuuden ( $C_{avg}$ ) 832 pg/ml seerumissa. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen noretisteronipitoisuus (alhaisin pitoisuus) seerumissa oli 681 pg/ml.

### *Metabolia ja erittyminen*

*Estradioli:* Estradiolilla on lyhyt eliminaation puoliintumisaika, noin 2-3 tuntia, ja siksi pitoisuus seerumissa laskee nopeasti laastarin poistamisen jälkeen. Laastarin poistamisen jälkeen estradiolin pitoisuus seerumissa palaa vaihdevuosisolalle ( $< 20$  pg/ml) 4-8 tunnissa.

*Noretisteroni:* Noretisteronin eliminaation puoliintumisajaksi on ilmoitettu 6-8 tuntia. Laastarin poistamisen jälkeen noretisteronin pitoisuus seerumissa laskee nopeasti ja on alle  $< 50$  pg/ml 48 tunnin sisällä.

Seerumin estradiolin ja noretisteronin minimaaliset pitoisuusvaihtelut osoittavat, että niiden vapautuminen koko käytön aikana on tasaista. Estradiolin tai noretisteronin kumuloitumista verenkiertoon toistuvassa käytössä ei tapahdu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolin ja noretisteronin toksisuusprofiilit tunnetaan hyvin. Pitkäkestoinen ja jatkuva luonnollisten sekä synteettisten estrogeenien anto tietyille eläinlajeille lisää karsinoomien esiintyvyyttä eläinten rintarauhasissa, kohdussa, kohdunkaulassa, vaginassa, kiveksissä ja maksassa. Pitkäkestoinen ja jatkuva noretisteronin käyttö lisää hypofyyssi- ja munasarjakasvainten esiintyvyyttä tiettyjen eläinlajien naarailla, ja maksa- sekä rintarauhas kasvainten esiintyvyyttä uroksilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Liimakerros:

Silikoniliima-aine

Akryyliiima-aine

Povidoni

Öljyhappo

Dipropyleeniglykoli.

---

Taustakerros on polyesterilaminaattikalvo. Suojakalvo on fluoropolymeerillä päällystetty polyesterikalvo.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta:

24 kuukautta jääkaapissa (+2 - +8 °C) ja lisäksi 6 kuukautta säilytettynä alle +25 °C:ssa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytettävä ja kuljetettava kylmässä (+2 - +8 °C:ssa). Ei saa jäättyä. Kun valmiste on toimitettu potilaalle, Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia säilyy alle +25 °C:ssa 6 kuukautta. Säilytettävä alkuperäispusseissa. Jokainen laastari on käytettävä välittömästi pussin avaamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin paperi/polyetyleenikuoriin.

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -pakkauksessa on 2, 8 tai 24 pyöreää depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käytetyt depotlaastarit on taitettava keskeltä kahtia liimapuoli sisäänpäin ja hävitettävä turvallisesti niin, että ne eivät jää lasten ulottuville tai näkyville. Käyttämättömät ja käytetyt depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin, mielellään alkuperäispakkauksessa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13620

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.10.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.4.2016