

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu dopochwowego zawiera 50 mikrogramów estriolu.

Substancje pomocnicze: 1 g żelu dopochwowego zawiera 1,60 mg metylu parahydroksybenzoesanu – sól sodową i 0,20 mg propylu parahydroksybenzoesanu – sól sodową.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel dopochwowy

Jednorodny, bezbarwny, przezroczysty do lekko półprzezroczystego żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów atrofia pochwy wywołanej niedoborem estrogenów w okresie pomenopauzalnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Żel dopochwowy Blissel 50 mikrogramów/g to produkt leczniczy zawierający tylko estrogen, przeznaczony do podawania dopochwowego.

Wskazówki dotyczące rozpoczynania leczenia i leczenia podtrzymującego

Stosowanie produktu leczniczego Blissel można rozpocząć w dowolnym momencie po wystąpieniu objawów zanikowego zapalenia pochwy.

Leczenie początkowe: Jedna dawka żelu dopochwowego podawana za pomocą aplikatora przez 3 tygodnie (najlepiej przed snem).

W ramach leczenia podtrzymującego zalecana jest jedna dawka żelu dopochwowego podawana za pomocą aplikatora dwa razy na tydzień (najlepiej przed snem). Po 12 tygodniach lekarz powinien dokonać oceny pod kątem konieczności kontynuacji leczenia.

W przypadku rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

W przypadku stosowania produktów zawierających estrogeny do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, nie zaleca się dodatkowego stosowania progestagenu (patrz punkt 4.4).

Pominiętą dawkę należy zastosować natychmiast po przypomnieniu sobie o niej, o ile opóźnienie nie jest większe niż 12 godzin. W przeciwnym razie zapomnianą dawkę należy pominąć i podać kolejną dawkę o zwykłej porze.

Sposób stosowania:

Produkt leczniczy Blissel należy podawać do pochwy za pomocą aplikatora z oznaczeniem dawki, przestrzegając uważnie „Instrukcji stosowania” znajdującej się w ulotce dla pacjenta oraz poniżej.

Jedna dawka podana za pomocą aplikatora (aplikator napełniony do oznaczenia) dostarcza dawkę 1 g żelu dopochwowego zawierającą 50 mikrogramów estriolu. Napełniony aplikator należy wprowadzić do pochwy i opróżnić, najlepiej wieczorem.

W celu zastosowania żelu należy się położyć z lekko ugiętymi i rozchylonymi kolanami. Ostrożnie wprowadzić aplikator otwartym końcem głęboko do pochwy i powoli wcisnąć tłok do końca, aby zaaplikować całą dawkę żelu do pochwy.

Po użyciu wyciągnąć tłok z kaniuli, a następnie, w zależności od rodzaju opakowania, umyć lub wyrzucić kaniulę zgodnie ze wskazówkami podanymi w „Instrukcji stosowania” znajdującej się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- Rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium);
- Niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych;
- Nieleczona hiperplazja endometrium;
- Przebyta lub czynna idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Czynna lub przebyta niedawno choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń tętniczych (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Rozpoznanie zaburzeń ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby występująca w przeszłości, o ile wyniki prób wątrobowych nie wróciły do wartości prawidłowych;
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu leczenia objawów pomenopauzalnych miejscową terapię estrogenową można rozpocząć tylko w przypadku występowania objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentki.

We wszystkich przypadkach przynajmniej raz w roku należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania HTZ i leczenie kontynuować tak długo, jak korzyści przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Produktu leczniczego Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy nie wolno stosować w skojarzeniu z lekami zawierającymi estrogeny przeznaczonymi do leczenia ogólnoustrojowego, ponieważ nie zbadano bezpieczeństwa ani ryzyka związanego ze stężeniami estrogenów uzyskiwanymi wskutek leczenia skojarzonego.

Użycie aplikatora dopochwowego może powodować niewielki uraz miejscowy, szczególnie u kobiet z ciężką postacią atrofii pochwy.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy zawiera metylu parahydroksybenzoesu – sól sodową (E 219) i propylu parahydroksybenzoesu – sól sodową (E 217). Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Badanie lekarskie/kontrola leczenia

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem leczenia estriolem należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem narządów miednicy i piersi) powinno być wykonywane z uwzględnieniem informacji zebranych podczas wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzać okresowe badania kontrolne, których częstotliwość i charakter powinny być dostosowywane indywidualnie. Kobiety należy poinformować o tym, jakie zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej).

Badania, w tym badanie mammograficzne, należy wykonywać zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami wykonywania badań przesiewowych, zmodyfikowanymi odpowiednio do potrzeb klinicznych pacjentki.

W przypadku zakażeń pochwy należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy.

Stany, które wymagają obserwacji

Pacjentkę należy poddać starannej obserwacji w razie obecności któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów w danym momencie lub w przeszłości i (lub) zaostrzenia ich w okresie ciąży lub w trakcie poprzedniego leczenia hormonalnego. Należy uwzględnić fakt, że mogą one nawracać lub nasilać się w trakcie stosowania produktu leczniczego Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy. W szczególności chodzi o następujące stany:

- Mięśniaki (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt „Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe” poniżej);
- Czynniki ryzyka wystąpienia guzów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych I stopnia;
- Naciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z zajęciem naczyń lub bez zajęcia naczyń;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (silny) ból głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE);
- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz punkt „Hiperplazja endometrium” poniżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby,
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawienie się bólów głowy o charakterze migrenowym,
- ciąża.

Produkt leczniczy Blissel jest produktem o działaniu miejscowym zawierającym małą dawkę estriolu i dlatego wystąpienie wymienionych poniżej stanów jest mniej prawdopodobne niż podczas ogólnoustrojowego stosowania estrogenów.

Hiperplazja i rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku ogólnoustrojowego stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas. W przypadku stosowania produktów zawierających estrogen do stosowania dopochwowego,

gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w prawidłowym zakresie dla okresu pomenopauzalnego, nie zaleca się dodatkowego stosowania progestagenu.

- Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długoterminowego (dłużej niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie należy weryfikować co najmniej raz w roku.
- Jeśli w dowolnym momencie leczenia pojawi się krwawienie lub plamienie, należy zdiagnozować jego przyczynę. Może to oznaczać konieczność wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.
- Niezrównoważona stymulacja estrogenami może prowadzić do stanu przednowotworowego w przetrwałych ogniskach endometriozy. Stąd zaleca się ostrożność w przypadku stosowania tego produktu u kobiet, które miały wykonaną histerektomię z powodu endometriozy, w szczególności, jeśli rozpoznano u nich przetrwałe ogniska endometriozy.

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez raka piersi w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych produktów, u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ ogólnoustrojowo.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).
- U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy i nowotwór. Nie ma jednomyślności co do roli, jaką w rozwoju ŻChZZ miałyby odgrywać żyłaki.

Choroba niedokrwienna serca

Hormonalna terapia zastępcza produktami o działaniu ogólnoustrojowym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Udar niedokrwienny

Hormonalna terapia zastępcza produktami o działaniu ogólnoustrojowym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne schorzenia

Estrogeny o działaniu ogólnoustrojowym mogą powodować retencję płynów lub wzrost stężenia triglicerydów w osoczu i dlatego stan pacjentek z chorobami serca lub zaburzeniami czynności nerek bądź chorujących wcześniej na hipertriglicydemię należy podczas pierwszych tygodni leczenia dokładnie kontrolować. Produkt leczniczy Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy zawiera małą dawkę estriolu do stosowania miejscowego, dlatego nie oczekuje się wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Należy dokładnie kontrolować stan pacjentek z ciężką niewydolnością nerek, ponieważ stężenie estriolu krążącego we krwi może być zwiększone.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy i innymi lekami.

W związku z dopochwową drogą podania produktu leczniczego Blissel oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy spowoduje wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi miejscowymi metodami leczenia stosowanymi dopochwowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Dane dotyczące płodności nie są dostępne.

Ciąża

Produkt leczniczy Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy leczenie należy natychmiast odstawić.

Dane kliniczne dotyczące stosowania estriolu w okresie ciąży nie są dostępne.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących nieumyślnej ekspozycji płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne lub toksyczne na płód.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są zazwyczaj zgłaszane dla 3–10% pacjentek leczonych estriolem.

Na początku leczenia, gdy błona śluzowa pochwy jest wciąż atroficzna, może wystąpić miejscowe podrażnienie w postaci uczucia gorąca i (lub) świądu.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy sklasyfikowano według częstości występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Świąd narządów płciowych.		
		Ból miednicy, wysypka na narządach płciowych.	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Świąd w miejscu podania		
		Podrażnienie w miejscu podania	
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Kandydoza	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Ból głowy	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd		
		Świerzbieżka	

Produkt leczniczy Blissel to żel dopochwowy do stosowania miejscowego, zawierający bardzo małą dawkę estriolu i wykazujący samoograniczające rozprzestrzenianie się substancji czynnej w organizmie (jej ilość jest niemalże nieistotna przy wielokrotnym podaniu), co zmniejsza w ogromnym stopniu prawdopodobieństwo wystąpienia cięższych działań niepożądanych związanych z doustną zastępczą terapią estrogenową.

Efekt klasy związany z ogólnoustrojową HTZ

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego.

Nowotwór jajnika

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43%, 95% CI 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat może wystąpić 1 dodatkowe rozpoznanie na 2 000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2 000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1 000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
Doustna wyłącznie estrogenowa*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*Badanie u kobiet bez zachowanej macicy

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

- Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.
- Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1 000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w czasie 5 lat
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszano występowanie innych działań niepożądanych podczas ogólnoustrojowego leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- kamica żółciowa;
- zaburzenia skórne i podskórne: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, skaza krwotoczna naczyńniowa;
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Estriol charakteryzuje się bardzo niską toksycznością. Przedawkowanie produktu leczniczego Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy przy stosowaniu dopochwowym jest bardzo mało prawdopodobne. W razie przypadkowego połyknięcia dużej dawki mogą wystąpić mdłości, wymioty, a u kobiet krwawienie z pochwy. Nie jest znane żadne specyficzne antidotum. W razie konieczności należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny, kod ATC: G03CA04.

Leczenie objawów niedoboru estrogenów w obrębie pochwy: estrogeny stosowane dopochwowo łagodzą objawy atrofikii pochwy wywołanej niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Blissel 50 mikrogramów/g żel dopochwowy badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo u kobiet w okresie pomenopauzalnym z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi atrofikii sromu i pochwy.

Dopochwowe stosowanie małej dawki estriolu (50 mikrogramów na jedno podanie) prowadziło do istotnej poprawy w zakresie indeksu komórkowej dojrzałości pochwy, pH pochwy i objawów atrofikii pochwy, takich jak kruchość, suchość i błądź błony śluzowej oraz spłaszczenie fałdów. W analizie odpowiedzi na leczenie z podziałem na objawy (drugorzędowy punkt końcowy) uzyskano różnicę statystyczną w przypadku suchości pochwy, ale nie w przypadku bolesności podczas stosunków płciowych ($p=0,095$), świądu pochwy, pieczenia i dyzurii, po 12 tygodniach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednokrotnym podaniu produktu leczniczego Blissel, 50 mikrogramów/g, żel dopochwowy, estriol ulega szybkiemu wchłanianiu i maksymalne stężenia estriolu w osoczu 106 ± 63 pg/mL osiąga się po 2 (zakres 0,5 – 4) godzinach.

Po 21 dniach codziennego podawania produktu leczniczego Blissel średnie maksymalne stężenie estriolu w osoczu ($\pm$ odchylenie standardowe) wynosiło $22,80 (\pm 15,78)$ pg/mL. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia estriolu w osoczu stężenie to zmniejsza się jednowykładniczo, a średni okres półtrwania wynosi $1,65 \pm 0,82$ godz., przy czym nie występuje akumulacja.

Nie badano ekspozycji ogólnoustrojowej na estriol w przypadku podawania produktu leczniczego Blissel dwa razy na tydzień.

Prawie cały (90%) estriol wiąże się z albuminą osocza i prawie w ogóle nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*, SHBG). Metabolizm estriolu polega głównie na procesach koniugacji i dekonjugacji w krążeniu jelitowo-wątrobowym. Estriol jest wydalany głównie z moczem w postaci skoniugowanej. Tylko niewielka frakcja ($\leq 2\%$) jest wydalana z kałem, głównie w postaci nieskoniugowanego estriolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości toksykologiczne estriolu są dobrze znane. Brak danych przedklinicznych istotnych dla oceny bezpieczeństwa stosowania poza informacjami podanymi w innych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol (E 422)

Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
Propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 217)
Polikarbofil
Karbomer
Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)
Kwas solny stężony (do uzyskania właściwego pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Aluminiowe tuby o pojemności 10 i 30 g.

W przypadku wielkości opakowania 10 g tuba o pojemności 10 g jest pakowana w zewnętrzne pudełko kartonowe razem z ulotką dla pacjenta i może być dostarczana w dwóch różnych rodzajach opakowań:

- 1 szczelnie zamknięty blister zawierający 10 kaniul jednorazowego użytku z oznaczeniem napełnienia i 1 tłok wielokrotnego użytku lub
- 1 szczelnie zamknięty worek zawierający 1 kaniulę wielokrotnego użytku z oznaczeniem napełnienia i 1 tłok wielokrotnego użytku.

W przypadku wielkości opakowania 30 g tuba jest również pakowana w zewnętrzne pudełko kartonowe razem z ulotką dla pacjenta i może być dostarczana w dwóch różnych rodzajach opakowań:

- 3 szczelnie zamknięte blistry zawierające po 10 kaniul jednorazowego użytku z oznaczeniem wypełnienia i 1 tłok wielokrotnego użytku lub
- 1 szczelnie zamknięty worek zawierający 1 kaniulę wielokrotnego użytku z oznaczeniem wypełnienia i 1 tłok wielokrotnego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Italfarmaco S.A.
San Rafael 3
28108 Alcobendas (Madryt)
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**