**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 g κολπικής γέλης περιέχει 50 μικρογραμμάρια οιστριόλης.

Έκδοχα: 1 g κολπικής γέλης περιέχει 1,60 mg μεθυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο και 0,20 mg προπυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κολπική γέλη

Γέλη ομοιογενής, άχρωμη, διαυγής έως ελαφρώς ημιδιαφανής.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τοπική θεραπεία της κολπικής ξηρότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ατροφία του κόλπου.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη είναι ένα προϊόν για κολπική χρήση, που περιέχει μόνο οιστρογόνα.

Καθοδήγηση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας και της συντήρησης

Η θεραπεία με Blissel μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε στιγμή μετά την εκδήλωση της ατροφίας του κόλπου.

Αρχική θεραπεία: Μία δόση του εξαρτήματος χορήγησης της κολπικής γέλης την ημέρα για 3 εβδομάδες (καταλλήλως κατά την κατάκλιση).

Ως θεραπεία συντήρησης συνιστάται μία δόση του εξαρτήματος χορήγησης της κολπικής γέλης δύο φορές την εβδομάδα (καταλλήλως κατά την κατάκλιση). Ύστερα από 12 εβδομάδες πρέπει να διενεργείται αξιολόγηση της συνέχισης της θεραπείας από τον ιατρό.

Για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση μη λήψης μιας δόσης, αυτή πρέπει να ληφθεί μόλις τούτο γίνει αντιληπτό, εκτός και αν έχει παρέλθει διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών. Στην περίπτωση αυτή, η ξεχασμένη δόση παραλείπεται και λαμβάνεται η επόμενη δόση στον προγραμματισμένο χρόνο.

Χορήγηση:

Το Blissel πρέπει να εφαρμοστεί στον κόλπο χρησιμοποιώντας ένα δοσιμετρικό εξάρτημα χορήγησης, ακολουθώντας προσεκτικά τις “Οδηγίες χρήσης” που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών και περιγράφονται παρακάτω.

Μία δόση με το εξάρτημα χορήγησης (όπου το εξάρτημα χορήγησης είναι γεμισμένο μέχρι τη σήμανση) παρέχει μια δόση του 1 g κολπικής γέλης που περιέχει 50 μικρογραμμάρια οιστριόλης.Το γεμάτο εξάρτημα χορήγησης πρέπει να εισάγεται μέσα στον κόλπο και το περιεχόμενό του να αδειάζεται, κατά προτίμηση το βράδυ.

Για να εφαρμόσετε τη γέλη, ξαπλώστε, με τα γόνατα λυγισμένα και ανοιχτά. Τοποθετήστε απαλά το ανοικτό άκρο του εξαρτήματος χορήγησης βαθιά μέσα στον κόλπο, και σπρώξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω, όσο χρειαστεί για να αδειάσετε τη γέλη μέσα στον κόλπο.

Μετά τη χρήση, τραβήξτε το έμβολο έξω από το σωληνίσκο και στη συνέχεια, ανάλογα με τη διάταξη, μπορείτε να καθαρίσετε ή να απορρίψετε το σωληνίσκο, όπως αναφέρεται στις “Οδηγίες χρήσης” που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Καρκίνος μαστού, υποψία καρκίνου μαστού ή ιστορικό καρκίνου του μαστού
* Γνωστός ή πιθανολογούμενος ορμονοεξαρτώμενος κακοήθης όγκος (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
* Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
* Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία
* Παλαιά ιδιοπαθής ή υπάρχουσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
* Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
* Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, ή ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, βλέπε παράγραφο 4.4).
* Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, για όσο καιρό οι εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα
* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
* Πορφυρία

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία με τοπικά οιστρογόνα πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής.

Σε όλες τις περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται μια προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και των οφελών τουλάχιστον μία φορά ετησίως και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) πρέπει να συνεχίζεται μόνο για όσο διάστημα το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με παρασκευάσματα οιστρογόνων για συστηματική θεραπεία, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλεια και τους κινδύνους στις συγκεντρώσεις οιστρογόνων που επιτυγχάνονται στη συνδυασμένη θεραπεία.

Το ενδοκολπικό εξάρτημα χορήγησης μπορεί να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραύμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με σοβαρή ατροφία του κόλπου.

Προειδοποίηση για τα έκδοχα

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη περιέχει μεθυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (Ε 219) και προπυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (Ε 217). Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση της θεραπείας

Πριν την έναρξη ή την επαναχορήγηση της θεραπείας με οιστριόλη, πρέπει να ληφθεί πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η ιατρική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της πυέλου και του μαστού) πρέπει να καθοδηγείται από αυτό και από τις αντενδείξεις και προφυλάξεις για χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστώνται περιοδικές γενικές εξετάσεις, η συχνότητα και το είδος των οποίων εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς τους πρέπει να αναφέρουν στον γιατρό ή στον νοσοκόμο τους (βλέπε ‘Καρκίνος του μαστού’ παρακάτω).

Εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιημένες σύμφωνα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Σε περίπτωση λοιμώξεων του κόλπου, αυτές πρέπει να θεραπεύονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη.

Περιπτώσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις ή υπήρχε παλιότερα ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, και συγκεκριμένα:

* Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
* Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο «Φλεβική θρομβοεμβολή» παρακάτω)
* Παράγοντες κινδύνου για οιστρογόνο-εξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα πρώτου βαθμού για καρκίνο του μαστού
* Υπέρταση
* Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα του ήπατος)
* Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειοπάθεια
* Χολολιθίαση
* Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
* Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
* Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παράγραφο “Υπερπλασία του ενδομητρίου”)
* Επιληψία
* Βρογχικό άσθμα
* Ωτοσκλήρυνση

Αιτίες για την άμεση διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης μίας αντένδειξης καθώς και στις ακόλουθες καταστάσεις:

* Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
* Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
* Νέα έναρξη κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας
* Κύηση

Το Blissel είναι ένα σκεύασμα χαμηλής δόσης οιστριόλης που δρα τοπικά και ως εκ τούτου η εμφάνιση των καταστάσεων που αναφέρονται παρακάτω είναι λιγότερο πιθανή από ό, τι η συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα.

Υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνωμα

Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος σε από του στόματος θεραπεία μόνο με οιστρογόνα εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια της θεραπείας όσο και από τη δόση οιστρογόνων. Στη θεραπεία με οιστριόλη μέσω κολπική χρήσης δεν έχει αποδοθεί αυξημένος κίνδυνος υπερπλασίας ενδομητρίου ή καρκίνου της μήτρας. Ωστόσο, εάν απαιτείται συνεχής θεραπεία, συνιστώνται περιοδικές επανεξετάσεις, με ιδιαίτερη εκτίμηση οποιωνδήποτε συμπτωμάτων υποδηλώνουν υπερπλασία ενδομητρίου ή κακοήθειας του ενδομητρίου.

Εάν εμφανιστούν ξαφνικά αιμορραγία ή κηλίδες οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το αίτιο πρέπει να διερευνάται, κάτι που μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας του ενδομητρίου.

Η διέγερση μονού οιστρογόνου μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικό μετασχηματισμό στις έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το προϊόν αυτό σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή εξαιτίας ενδομητρίωσης, ειδικά εάν γνωρίζουν ότι έχουν έκτοπη ενδομητρίωση.

Καρκίνος του μαστού, της μήτρας και των ωοθηκών

Η συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου, ειδικότερα καρκίνου της μήτρας, των ωοθηκών και του μαστού. Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη που χορηγείται τοπικά και περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης δεν αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο.

Φλεβική θρομβοεμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσος

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με σκευάσματα με συστηματική επίδραση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, το οποίο περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης για τοπική θεραπεία, δεν αναμένεται να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου.

Στους γενικά αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία (ΒΜΙ > 30 kg/m2) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον πιθανό ρόλο των κιρσών στη φλεβική θρομβοεμβολή. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή επίβλεψη.

Άλλες καταστάσεις

Τα οιστρογόνα με συστηματική επίδραση ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών ή αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, για το λόγο αυτό, ασθενείς με καρδιοπάθεια ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία, αντίστοιχα, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης για τοπική θεραπεία, επομένως δεν αναμένονται συστηματικές επιδράσεις.

Ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται στενά, διότι αναμένεται το επίπεδο της οιστριόλης στην κυκλοφορία να αυξηθεί.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη και άλλα φάρμακα. Καθώς το Blissel χορηγείται τοπικά σε χαμηλή δόση, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

*Κύηση*

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην οιστριόλη.

Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα και σχετίζονται με την ακούσια έκθεση του εμβρύου στα οιστρογόνα δεν έδειξαν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

*Θηλασμός*

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την οιστριόλη συνήθως αναφέρονται στο 3**‑**10 % των ασθενών που λαμβάνουν τη θεραπεία. Είναι συχνά παροδικές και ήπιας έντασης.

Στην αρχή της θεραπείας, όταν ο βλεννογόνος υμένας του κόλπου είναι ακόμα ατροφικός, μπορεί να παρουσιαστεί τοπικός ερεθισμός με τη μορφή αισθήματος θερμότητας και/ή κνησμού.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που βρέθηκαν στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης:

| **Kατηγορία/οργανικό σύστημα** | Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10) | Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) | Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) |
| --- | --- | --- | --- |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού* | Κνησμός γεννητικών οργάνων. |  |  |
|  |  | Άλγος πυέλου, Εξάνθημα γεννητικών οργάνων. |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | Κνησμός της θέσης εφαρμογής |  |  |
|  | Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής |  |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* |  | Καντιντίαση |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* |  | Κεφαλαλγία |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | Κνησμός |  |  |
|  | Κνήφη |  |

Το Blissel είναι μια τοπικά χορηγούμενη κολπική γέλη με πολύ χαμηλή δόση οιστριόλης και αυτο-περιοριζόμενη συστηματική έκθεση (η οποία φαίνεται να είναι σχεδόν αμελητέα ύστερα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση), και ως εκ τούτου είναι εξαιρετικά απίθανο να προκαλέσει τις πιο σοβαρές επιδράσεις που σχετίζονται με την από του στόματος θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί άλλες πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με υψηλότερης δόσης συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα/προγεστερόνη. Αυτές είναι:

* Οιστρογονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη, π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου και καρκίνος του μαστού (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
* Η φλεβική θρομβοεμβολή, δηλ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα ή στην πύελο και πνευμονική εμβολή, είναι πιο συχνή μεταξύ των χρηστών θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
* Έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
* Νόσος της χοληδόχου κύστης
* Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα
* Πιθανή άνοια

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η τοξικότητα της οιστριόλης είναι πολύ χαμηλή. Η υπερδοσολογία με Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη με κολπική εφαρμογή είναι πολύ απίθανη. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν στην περίπτωση που από λάθος προσληφθεί υψηλή δόση είναι ναυτία, έμετος και κολπική αιμορραγία σε γυναίκες. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Εάν είναι αναγκαίο, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική θεραπεία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οιστρογόνα, κωδικός ATC: G03CA04.

Το Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη περιέχει συνθετική οιστριόλη, η οποία είναι χημικά και βιολογικά όμοια με την ανθρώπινη οιστριόλη. Η οιστριόλη ασκεί τις φαρμακολογικές και βιολογικές της επιδράσεις μέσω της δράσης της στους υποδοχείς οιστρογόνων. Η οιστριόλη έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς οιστρογόνων στον ιστό της ουροδόχου κύστης και του κόλπου και σχετικά χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς οιστρογόνων του ιστού του ενδομητρίου και των μαστών. Για το λόγο αυτό, η σύνδεση της οιστριόλης στον υποδοχέα οιστρογόνων του ενδομητρίου είναι εξαιρετικά βραχεία για να επάγει πραγματική υπερπλασία όταν η οιστριόλη δίνεται άπαξ ημερησίως, ενώ η σύνδεσή της στον υποδοχέα οιστρογόνων του κόλπου είναι επαρκής και δρα ενάντια στην κολπική ατροφία παρά τη χρήση πολύ χαμηλής δόσης οιστριόλης.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων έχει σαν αποτέλεσμα η περιοχή των γεννητικών οργάνων να γίνεται ξηρή, κνησμώδης και να ερεθίζεται ευκολότερα. Η τοπική κολπική οιστριόλη δρα απευθείας στους ιστούς του κατώτερου ουρογεννητικού σωλήνα που είναι ευαίσθητοι στα οιστρογόνα, ανακουφίζοντας τα συμπτώματα της κολπικής ατροφίας. Η οιστριόλη ομαλοποιεί το κολπικό επιθήλιο, το επιθήλιο του τραχήλου μήτρας και το επιθήλιο της ουρήθρας και ως εκ τούτου βοηθά στην αποκατάσταση της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας και του φυσιολογικού pH του κόλπου. Επιπλέον, η οιστριόλη αυξάνει την αντίσταση των επιθηλιακών κυττάρων του κόλπου σε λοίμωξη και φλεγμονή και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ουρογεννητικών ενοχλήσεων.

Η οιστριόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία συμπτωμάτων και ενοχλήσεων του κόλπου (ξηρότητα του κόλπου, κνησμός, δυσφορία και δυσπαρεύνια) εξαιτίας ανεπάρκειας οιστρογόνων σχετιζόμενης με την εμμηνόπαυση (φυσικά ή χειρουργικά επαγόμενης).

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έναντι εικονικού φαρμάκου, η ενδοκολπική εφαρμογή χαμηλής δόσης οιστριόλης (50 μικρογραμμάρια ανά εφαρμογή) προκαλεί σημαντική βελτίωση στον δείκτη ωρίμανσης του επιθηλίου του κόλπου, στο pH του κόλπου και στα σημεία της κολπικής ατροφίας όπως είναι η γονιμότητα, η ξηρότητα και η ωχρότητα του βλεννογόνου και η μείωση των πτυχώσεων. Στην ανάλυση ανταπόκρισης των ασθενών ανά σύμπτωμα (δευτερεύον τελικό σημείο), ανιχνεύθηκε στατιστική σημαντικότητα για την κολπική ξηρότητα, αλλά όχι και για τη δυσπαρεύνια, τον κολπικό κνησμό, τον καύσο και τη δυσουρία, μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ύστερα από εφάπαξ χορήγηση Blissel 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, η οιστριόλη απορροφάται άμεσα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, 106 ± 63 pg/mL, επιτεύχθηκαν στις 2 (εύρος 0,5**‑**4) ώρες. Ύστερα από το μέγιστο, οι συγκεντρώσεις της οιστριόλης στο πλάσμα, μειώθηκαν μονοεκθετικά με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής τις 1,65 ± 0,82 ώρες.

Ύστερα από 21 ημέρες επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Blissel, η απορρόφηση ελαττώνεται σημαντικά και η συστηματική έκθεση στην οιστριόλη είναι σχεδόν αμελητέα. Τα επίπεδα οιστριόλης ήταν κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης για όλα τα άτομα που εξετάστηκαν 24 ώρες μετά τη δόση.

Σχεδόν όλη (90%) η οιστριόλη δεσμεύεται από τη λευκωματίνη του πλάσματος, ενώ δε δεσμεύεται σχεδόν καθόλου από τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες. Ο μεταβολισμός της οιστριόλης συνίσταται κυρίως στη σύζευξη και αποσύζευξη κατά τη διάρκεια της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Η οιστριόλη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των ούρων στη συζευγμένη μορφή. Μόνο ένα μικρό κλάσμα (≤ 2%) εκκρίνεται μέσω των κοπράνων, κυρίως ως αποσυζευγμένη οιστριόλη.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι τοξικολογικές ιδιότητες της οιστριόλης είναι πολύ γνωστές. Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα που να σχετίζονται με την αξιολόγηση της ασφάλειας πέραν των όσων έχουν ήδη ληφθεί υπόψη σε άλλες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκερόλη (E 422)

Mεθυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (E 219)

Προπυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (E 217)

Πολυκαρβοφίλη

Καρβοπόλη

Νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

Ύδωρ κεκαθαρμένο.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Σωληνάρια αλουμινίου των 10 και 30 g.

Στην περίπτωση του μεγέθους συσκευασίας των 10 g, το σωληνάριο των 10 g είναι συσκευασμένο σε εξωτερικό χάρτινο κουτί μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης και είναι διαθέσιμο υπό δύο διατάξεις:

* 1 σφραγισμένη κυψέλη που περιέχει 10 σωληνίσκους μίας χρήσης με σήμανση πλήρωσης και 1 επαναχρησιμοποιούμενο έμβολο ή
* 1 σφραγισμένο σάκο που περιέχει 1 επαναχρησιμοποιούμενο σωληνίσκο με σήμανση πλήρωσης και 1 επαναχρησιμοποιούμενο έμβολο.

Στην περίπτωση του μεγέθους συσκευασίας των 30 g, το σωληνάριο είναι επίσης συσκευασμένο σε εξωτερικό χάρτινο κουτί μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης και είναι διαθέσιμο υπό δύο διατάξεις:

* 3 σφραγισμένες κυψέλες που περιέχουν η καθεμία 10 σωληνίσκους μίας χρήσης με σήμανση πλήρωσης και 1 επαναχρησιμοποιούμενο έμβολο ή
* 1 σφραγισμένο σάκο που περιέχει 1 επαναχρησιμοποιούμενο σωληνίσκο με σήμανση πλήρωσης και 1 επαναχρησιμοποιούμενο έμβολο.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ITF Hellas Α.Ε.

Άρεως 103 & Αγίας Τριάδος 36, 17562 Παλαιό Φάληρο

Τηλέφωνο: +30 210 9373330

Φαξ: +30 210 9373339

Ε-mail: info@italfarmaco.gr

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**