

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Blissel 50 mikrog/g emätingeeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emätingeeliä sisältää 50 mikrogrammaa estriolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g emätingeeliä sisältää 1,60 mg natriummetyyliparahydroksibentsoattia ja 0,20 mg natriumpropyyli parahydroksibentsoattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Emätingeeli

Tasa-aineinen, väritön, kirkas tai hiukan läpikuultava geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Emättimen kuivuuden paikallishoitoon postmenopausaalisille naisille, joilla on emättimen atrofia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeli on vain estrogeeniä sisältävä valmiste emättimeen.

Ohje hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon

Blisselin käyttö voidaan aloittaa milloin tahansa emättimen atrofian ilmenemisen jälkeen.

Hoidon aloitus: Yksi asettimellinen emätingeeliä vuorokaudessa 3 viikon ajan (mieluiten juuri ennen nukkumaanmenoa). Ylläpitohoidoksi suositellaan yhtä asettimellistä emätingeeliä kaksi kertaa viikossa (mieluiten juuri ennen nukkumaanmenoa). Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen tarve 12 viikon kuluttua.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloitukseen ja jatkohoitoon pitää käyttää matalinta tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Unohtunut annos pitää annostella heti muistettaessa, ellei se ole yli 12 tuntia myöhässä. Jälkimmäisessä tapauksessa unohtunut annos pitää jättää väliin ja seuraava annos pitää annostella tavalliseen aikaan.

Antotapa

Blissel on annosteltava emättimeen annosmerkkiviivalla varustetun asettimen avulla noudattaen tarkasti pakkausselosteen käyttöohjeita sekä jäljempänä esitettyjä ohjeita.

Yksi asettimellinen (asetin täytetty merkkiviivaan asti) sisältää 1 g:n emätingeeliannoksen, jossa on 50 mikrogrammaa estriolia. Täytetty asetin viedään emättimeen ja geeli tyhjenetään emättimeen, mieluiten iltaisin.

Geelin annostelu: asetu makaamaan selällesi polvet koulussa jalat levitettynä. Vie asettimen avoin pää varovasti emättimeen ja työnnä mäntä hitaasti aivan pohjaan asti tyhjentääksesi geelin emättimeen.

Käytön jälkeen vedä mäntä ulos kanyylistä, minkä jälkeen voit puhdistaa kanyylin tai hävittää sen pakkausselosteen käyttöohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- tiedossa oleva tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- diagnosoimaton verenvuoto sukuelimistä
- hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- aiempi idiopaattinen tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- aktiivinen tai äskettäinen valtimoiden tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- tiedossa oleva tromboottinen häiriö (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- akuutti maksatulehdus tai aiemmin sairastettu maksatulehdus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palanneet normaalitasolle
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden paikallisen estrogeenihoidon saa aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua.

Hoitoon liittyvät riskit ja hyödyt on arvioitava kaikissa tapauksissa huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa saa jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatavat hyödyt ovat suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit.

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei saa yhdistää samanaikaiseen systeemiseen estrogeenihoittoon, koska yhdistelmähoitolla saatavien estrogeenipitoisuuksien turvallisuuteen ja riskeihin liittyviä tutkimuksia ei ole tehty.

Asetin saattaa aiheuttaa vähäisiä paikallisia vaurioita etenkin naisille, joilla on vakava emättimen atrofia.

Apuaineita koskeva varoitus

Blissel 50 mikrog/g emätingeeli sisältää natriummetyyliparahydroksibentsoaattia (E 219) ja natriumpropyyli parahydroksibentsoaattia (E 217). Voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Lääkärintutkimus / hoidon seuranta

Ennen kuin estriolihoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen, potilaan oma ja sukuanamneesin on selvitettävä täydellisesti. Potilaan taustatiedot, hoidon vasta-aiheet ja käyttöön

liittyvät varoitukset on otettava huomioon lääkärintarkastuksessa (johon sisältyy gynekologinen ja rintojen tutkimus).

Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi ajoittaisia tarkastuksia, joiden tiheys ja laatu mukautetaan kullekin naiselle sopivaksi. Naisille tulee antaa neuvoja siitä, minkälaisista rinnoissa havaituista muutoksista tulee ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta Rintasyöpä).

Tutkimuksia, mammografia mukaan lukien, on tehtävä paikallisesti hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti, yksilön kliinisiin tarpeisiin muunneltuna.

Emätintulehdukset tulee hoitaa ennen kuin hoito Blissel 50 mikrog/g -emätingeelillä aloitetaan.

Valvontaa vaativat tilat

Jos potilaalla on parhaillaan tai on aiemmin ollut jokin seuraavista sairauksista, ja/tai sairaus on vaikeutunut raskauden tai aiemman hormonihoiton aikana, häntä tulee valvoa tarkkaan. On huomioitava, että nämä sairaudet voivat palata tai vaikeutua Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin käytön aikana, erityisesti

- leiomyooma (kohdun sileälihaskasvain) tai endometrioosi
- tromboemolisen häiriön riskitekijät (ks. kohta Laskimoiden tromboemolinen häiriö)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksasolunadenooma)
- diabetes mellitus johon liittyy tai ei liity verisuonivaurioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- aiemmin esiintynyt kohdun limakalvon liikakasvu (ks. kohta Kohdun limakalvon liikakasvu)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Hoidon välittömään keskeyttämiseen johtavat syyt

Hoito pitää keskeyttää, jos sen havaitaan olevan vasta-aiheista ja seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- uuden migreenityyppisen päänsärlyn ilmeneminen
- raskaus.

Blissel on paikallisesti vaikuttava matala-annoksinen estriolivalmiste, ja sen vuoksi alla mainittujen tilojen esiintyminen on epätodennäköisempää kuin systeemisessä estrogeenihoitossa.

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

Vain estrogeeniä sisältävää valmistetta suun kautta käytettäessä kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riski riippuu sekä hoidon kestosta että estrogeeniannoksesta. Emättimensisäiseen estriolin käyttöön ei ole todettu liittyvän lisääntynyttä kohdun limakalvon liikakasvun tai kohtusyövän riskiä.

Kuitenkin jos jatkuva hoito on tarpeen, ajoittaisia tarkastuksia erityisesti kohdun limakalvon liikakasvuun tai kohdun limakalvokasvaimen viittaavien oireiden varalta suositellaan.

Jos läpäisy- tai tiputteluvuotoa esiintyy missä tahansa hoidon vaiheessa, sen syy tulee selvittää, mikä voi vaatia kudoksen otamista kohdun limakalvosta limakalvokasvaimen mahdollisuuden poissulkemiseksi.

Estrogeenihoito ilman progestiinisäitä voi johtaa premaligneihin muutoksiin endometrioosin jäännöspesäkkeissä. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, kun tätä valmistetta käytetään naisille, joille on tehty kohdunpoisto endometrioosin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan residuaalista endometrioosia.

Rinta-, kohtu- ja munasarjasyöpä

Systeeminen estrogeenihoito saattaa lisätä tiettyjen syöpätyyppien, erityisesti kohtu-, munasarja- ja rintasyövän, riskiä. Pienen estrioliannoksen sisältävän paikallisen Blissel 50 mikrog/g -emätingeelihoidon ei odoteta lisäävän syöpäriskiä.

Laskimoiden tromboembolinen sairaus, aivohaveri ja sepelvaltimotauti

Systeemisesti vaikuttavilla valmisteilla toteutettuun hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut laskimotromboosin, aivohaverin ja sepelvaltimotaudin riski. Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin, joka sisältää pienen paikallisesti käytettävän estrioliannoksen, ei odoteta suurentavan laskimotromboosin, aivohaverin tai sepelvaltimotaudin riskiä.

Yleisesti tiedossa oleviin laskimotromboosin riskitekijöihin kuuluvat aiemmin sairastettu tai suvussa esiintynyt laskimotromboosi, vaikea ylipainoisuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen osallisuudesta laskimotromboosin syntyyn ei ole yksimielisyyttä. Näiden potilaiden tarkkaa valvontaa suositellaan.

Muut tilat

Systeemisesti vaikuttavat estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota tai suurentaa plasman triglyseridipitoisuuksia. Tästä syystä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on seurattava nesteretention kehittymistä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on sydänsairaus, ja plasman triglyseridipitoisuuksia potilailla, joiden plasman triglyseridipitoisuudet ovat ennestään koholla. Blissel 50 mikrog/g -emätingeeli sisältää pienen paikallisesti käytettävän annoksen estriolia, eikä systeemisiä vaikutuksia siksi odoteta olevan.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää tarkkailla huolellisesti, sillä verenkierrossa olevan estriolin määrä saattaa suurentua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty. Koska Blissel-emätingeeliä käytetään paikallisesti pienenä annoksena, valmisteella ei odoteta olevan kliinisesti relevantteja yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos raskaus alkaa Blissel 50 mikrog/g -emätingeelihoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisiä tietoja estriolialtistuksesta raskauden aikana ei ole saatavilla.

Useimpien tähän mennessä tehtyjen tahatonta sikiön estrogeenialtistusta koskevien epidemiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, ettei teratogeenisia tai sikiötoksisia vaikutuksia ole.

Imetys

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Estriolista aiheutuvia haittavaikutuksia raportoidaan tavallisesti 3–10 %:lla hoitoa saaneista potilaista. Haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja voimakkuusasteeltaan lieviä.

Hoidon alussa, kun emättimen limakalvo on vielä atrofinen, voi esiintyä paikallista ärsytystä kuumotuksen tunteen ja/tai kutinan muodossa.

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan:

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$–$< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$–$< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$–$< 1/1\ 000$)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	sukupuolielinten kutina		
		lantiokipu, ihottuma sukupuolielimissä	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	annostelukohdan kutina		
		annostelukohdan ärsytys	
<i>Infektiot</i>		kandidiaasi	
<i>Hermosto</i>		päänsärky	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	kutina		
		prurigo	

Blissel on paikallisesti annosteltava emätingeeli, jonka annos on hyvin pieni ja systeeminen altistus itsestään rajoittuva (osoitettu olevan lähes merkityksetön toistuvan annostelun jälkeen), ja siten on erittäin epätodennäköistä, että se aiheuttaisi suun kautta otettavan estrogeenikorvaushoitoon liittyviä vaikeampia haittavaikutuksia. Suurempiannoksiseen systeemiseen estrogeeni/progestiinihoitoon liittyviä muita hyvin harvinaisia haittavaikutuksia on kuitenkin raportoitu. Näitä ovat:

- estrogeeniriippuvaiset hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. kohdun limakalvon syöpä ja rintasyöpä (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4)
- laskimotromboemboliat, eli jalan syvä laskimotromboosi tai lantion laskimotromboosi ja keuhkoembolia, ovat yleisempiä hormonikorvaushoitoa käyttävillä kuin sitä käyttämättömillä. Ks. lisätietoa kohdista 4.3 ja 4.4.
- sydäninfarkti ja aivohaveri
- sappirakkosairaus
- ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyntyinen purppura
- mahdollinen dementia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Estriolin toksisuus on hyvin vähäinen. Emättimensisäisessä käytössä Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin yliannostus on hyvin epätodennäköinen. Jos suuri määrä valmistetta vahingossa niellään, oireina voi

ilmetä pahoinvointia, oksentelua ja naisilla verenvuotoa emättimestä. Spesifistä antidoottia ei tunneta. Tarvittaessa on aloitettava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Estrogeenit, ATC-koodi: G03CA04.

Blissel 50 mikrog/g -emätingeeli sisältää synteettistä estriolia, joka on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen estriolin kanssa. Estriolin farmakologiset ja biologiset vaikutukset välittyvät estrogeenireseptorien (ER) kautta. Estriolilla on suuri suhteellinen affiniteetti virtsarakon ja emättimen kudosten estrogeenireseptoreihin ja suhteellisen pieni affiniteetti kohdun limakalvon ja rintakudoksen estrogeenireseptoreihin. Tästä syystä estrioli sitoutuu kohdun limakalvon estrogeenireseptoreihin liian lyhyeksi aikaa, jotta se voisi aiheuttaa todellista proliferaatiota, kun estriolia annetaan kerran vuorokaudessa. Samalla se sitoutuu riittävästi emättimen estrogeenireseptoreihin saadakseen aikaan täyden vaginotrooppisen vaikutuksen hyvin pienestä annoksesta huolimatta.

Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenitasojen madaltuminen johtaa siihen, että sukupuolielinten alueesta tulee kuiva, kutiseva ja helpommin ärtyvä. Paikallinen emättimeen annosteltava estrioli vaikuttaa suoraan virtsa- ja sukupuolielinjärjestelmän alaosan estrogeeniherkkiin kudoksiin helpottaen emättimen atrofioireita. Estrioli saa aikaan emättimen, kohdunkaulan ja virtsaputken epiteelin normalisoitumisen ja edesauttaa emättimen normaalin mikrobikannan ja fysiologisen pH:n palautumista. Lisäksi estrioli lisää emättimen epiteelisolujen vastustuskykyä infektioita ja tulehdusta vastaan sekä vähentää virtsa- ja sukupuolielinten vaivojen esiintymistiheyttä.

Estriolia voidaan käyttää menopausiin (joko luonnolliseen tai kirurgisesti aiheutettuun) liittyvästä estrogeenin puutteesta johtuvien emättimen oireiden ja vaivojen (kuivuus, kutina ja epämukava tunne emättimessä ja yhdyntäkipu) hoitoon.

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa pienen estrioliannoksen (50 mikrog/annos) annostelu emättimeen sai aikaan merkittävän paranemisen emättimen epiteelin maturaatioasteessa, emättimen pH:ssa sekä emättimen atrofioireissa, joita ovat limakalvon hauraus, kuivuus ja kalpeus sekä poimujen madaltuneisuus. Kun vasteen saaneet analysoitiin oireen mukaan (toissijainen päätetapahtuma) 12 viikon hoidon jälkeen, tilastollinen merkitsevyys saavutettiin emättimen kuivuuden, mutta ei yhdyntäkipujen, emättimen kutinan, kirvelyn eikä virtsaamisvaivojen osalta.

5.2 Farmakokineetiikka

Blissel 50 mikrog/g -emätingeelin kerta-annoksen jälkeen estrioli imeytyy hyvin ja huippupitoisuus plasmassa (106 ± 63 pg/ml) saavutettiin 2 tunnissa (vaihteluväli 0,5–4 h). Huippupitoisuuden jälkeen estriolin pitoisuus plasmassa pienenee monoeksponentiaalisesti ja keskimääräinen puoliintumisaika on $1,65 \pm 0,82$ h.

21 päivän toistetun Blissel-hoidon jälkeen imeytyminen heikkenee merkittävästi ja systeeminen estradiolialtistus on lähes merkityksetön. Kaikkien tutkittavien estriolitasot olivat kvantitointirajan alapuolella 24 tunnin kuluttua annostelusta.

Lähes kaikki estrioli (90 %) sitoutuu plasman albumiiniin ja estrioli sitoutuu tuskin lainkaan sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Estriolin metabolia koostuu pääasiassa konjugaatiosta ja dekonjugaatiosta enterohepaattisen kierron aikana. Estrioli erittyy pääasiassa virtsaan

konjugoituneessa muodossa. Vain pieni määrä ($\leq 2\%$) erittyy ulosteisiin pääasiassa muuttumattomana estriolina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estriolin toksikologiset ominaisuudet tunnetaan hyvin. Turvallisuuden arvioinnin kannalta relevanttia tietoa ei ole olemassa laajemmin kuin on jo esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E 422)
Natriummetyyli parahydroksibentsoaatti (E 219)
Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E 217)
Polykarbofiili
Karbopoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

10 ja 30 g alumiiniputket.

10 g:n pakkauskoossa 10 g:n putki on pakattu pahvirasiaan yhdessä pakkausselosteen kanssa. Saatavilla voi olla kaksi vaihtoehtoa:

- 1 sinetöity läpipainopakkaus, jossa on 10 kertakäyttöistä täyttöviivalla merkittyä kanyyliä ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.
- tai
- 1 sinetöity pussi, jossa on 1 uudelleen käytettävä täyttöviivalla merkitty kanyyli ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.

30 g:n pakkauskoossa putki on myös pakattu pahvirasiaan yhdessä pakkausselosteen kanssa. Saatavilla voi olla kaksi vaihtoehtoa:

- 3 sinetöityä läpipainopakkausta, joissa on 10 kertakäyttöistä täyttöviivalla merkittyä kanyyliä ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.
- tai

- 1 sinetöity pussi, joissa on 1 uudelleen käytettävä täyttöviivalla merkitty kanyyli ja 1 uudelleen käytettävä mäntä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Italfarmaco S.A.
San Rafael 3
28108 Alcobendas (Madrid)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34104

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.03.2017