

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLİSSEL 50 mikrogram/g vajinal jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 g vajinal jel 50 mikrogram estriol içerir.

Yardımcı madde(ler):

1 g vajinal jel 1,6 mg sodyum metil parahidroksibenzoat ve 0,2 mg sodyum propil parahidroksibenzoat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal jel

Berrak-hafifçe yarı saydam, homojen, renksiz jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi semptomlarının tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BLİSSEL vajinal kullanım için yalnızca östrojen içeren bir üründür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

BLİSSEL tedavisine atrofik vajinit belirtileri ortaya çıktıktan sonra herhangi bir zamanda başlanabilir.

Başlangıç tedavisi: 3 hafta boyunca günde bir aplikatör ile doz uygulaması (tercihen yatarken). İdame tedavisi olarak haftada iki kez bir aplikatör ile doz uygulaması önerilir (tercihen yatarken). 12 hafta sonra tedaviye devam edip etmeme kararı bir hekim tarafından değerlendirilmelidir.

Postmenopozal semptomlara yönelik tedavinin başlangıcı ve sürdürülmesi sırasında en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır (ayrıca Bölüm 4.4'e bakınız).

Östrojene sistemik maruziyetin normal postmenopozal aralık içinde kaldığı vajinal uygulama için östrojen ürünleri için, bir progestagen eklenmesi önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Eğer 12 saatten fazla gecikme yoksa unutilan doz hatırlanır hatırlanmaz uygulanmalıdır. Aksi durumda, unutilan doz atlanmalı ve bir sonraki doz normal zamanında uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

BLİSSEL aşağıda belirtildiği gibi “kullanma talimatlarına” uyarak doz işaretli aplikatör ile vajina içine uygulanmalıdır.

Bir aplikatör dozu (işarete kadar doldurulmuş aplikatör) 50 mikrogram estriol içeren 1 g vajinal jel dozu uygulamayı sağlar. Doldurulmuş aplikatör vajinaya yerleştirilip boşaltılmalıdır ve bu işlem tercihen akşam yapılmalıdır.

Jeli uygulamak için sırt üstü yatarak dizlerinizi bükün ve birbirinden ayrı olacak şekilde uzanın. Aplikatörün açık ucunu nazikçe vajinanın iç kısmına sokup pistonu gidebildiği yere kadar ittirerek jeli vajinanın içine boşaltın.

Kullanım sonrası pistonu kanülden çıkarın ve ardından “Kullanma talimatlarında” belirtildiği gibi kanülü temizleyebilir veya atabilirsiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

BLİSSEL özel olarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

BLİSSEL özel olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasını gerektirecek veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

BLİSSEL çocuklarda kullanılmaz. Eğer çocuklarda kaza ile estriol içeren preparatlar kullanılırsa özel bir toksisite beklenmemektedir. Ancak bulantı görülebilir.

Geriatrik popülasyon:

BLİSSEL ile yapılan farklı çalışmalar 65 yaş üstü kadınları içermektedir. Daha genç kadınlara kıyasla bu popülasyonda herhangi bir spesifik etkililik veya güvenlik sorunu bulunmadı veya önlemler alınmadı.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş ya da şüpheli meme kanseri
- Bilinen ya da şüpheli östrojene-bağımlı malign tümör (örn. endometrium kanseri)
- Tanı konulmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Geçirilmiş veya mevcut venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Aktif ya da yeni arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard enfarktüsü)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S ya da antitrombin yetmezliği, bkz. Bölüm 4.4);
- Akut karaciğer hastalığı ya da karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesine engel olan karaciğer hastalığı öyküsü

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1’de listelenmiş bileşenlerden herhangi birine karşı hipersensitivite
- Porfiri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenapozal semptomların tedavisinde, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için lokal östrojen tedavisine başlanmalıdır.

Her durumda, risk ve fayda en azından yılda bir kez dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve HRT, fayda risk değerlendirmesinin fayda lehine olması koşuluyla sürdürülmelidir.

Kombine tedavi ile elde edilen östrojen konsantrasyonları ile ilgili hiçbir güvenlik ve risk çalışması olmadığından, BLİSSEL sistemik tedavi için östrojen preparatları ile kombine edilmemelidir.

İntravajinal aplikatör, özellikle ciddi vajinal atrofi olan kadınlarda minör lokal travmaya neden olabilir.

Tıbbi muayene/tedavinin takibi

Estriol tedavisi başlatmadan ya da yeniden vermeden önce, eksiksiz bireysel ve ailesel tıbbi öykü alınmalıdır. Tıbbi özgeçmiş ve aile öyküsüyle birlikte kontrendikasyonlar ve kullanım uyarılarının kılavuzluğunda fiziksel muayene (pelvis ve meme dahil) gerçekleştirilmelidir. Tedavi sırasında her bir kadın hastaya göre uyarlanmış sıklıkta ve yapıda periyodik kontroller yapılması önerilir. Kadınlar, memelerindeki hangi değişiklikleri doktorlarına veya hemşirelerine bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (Aşağıdaki “Meme kanseri” bölümüne bakınız).

Mamografi de dahil olmak üzere tetkikler, halihazırda kabul edilen ve hastanın klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilen tarama uygulamalarına uygun olarak yapılmalıdır.

Vajinal enfeksiyon olduğu takdirde, bunlar BLİSSEL tedavisine başlamadan önce tedavi edilmelidir.

Gözetim gerektiren durumlar

Aşağıdaki hastalıklardan herhangi biri mevcutsa, daha önce meydana gelmişse ve/veya gebelik veya önceki hormon tedavisi sırasında ağırlaşmışsa, hasta yakından takip edilmelidir. BLİSSEL ile tedavi sırasında özellikle bu hastalıkların tekrarlayabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır:

- Leiomyom (rahim fibroidleri) veya endometriyoz
- Tromboembolik bozukluk öyküsü veya risk faktörleri (aşağıya "Venöz tromboembolik bozukluk" bölümüne bakın)
- Östrojene bağlı tümörler açısından risk faktörleri, örn. birinci derece akrabada meme kanseri
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. Karaciğer adenomu)
- Vasküler bozukluğun eşlik ettiği ya da etmediği diabetes mellitus
- Kolelitiyazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematoz.

- Endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıya bakınız “Endometriyal hiperplazi” bölümüne bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

Tedavinin hemen bırakılmasını gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyon fark edildiğinde ya da aşağıdaki durumlarda tedavi kesilmelidir:

- Sarılık ya da karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni başlayan migren tipi baş ağrısı
- Gebelik

BLİSSEL, lokal olarak etkili, düşük dozlu bir estriol preparatıdır ve bu nedenle aşağıda belirtilen durumların ortaya çıkması, sistemik östrojen tedavisine göre daha az olasıdır.

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

Uterusu sağlıklı olan kadınlarda, sistemik östrojenler tek başına uzun süre uygulandığında endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artar.

Östrojene sistemik maruziyetin normal postmenopozal aralık içinde kaldığı vajinal uygulama için östrojen ürünleri için, bir progestagen eklenmesi önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Uzun süreli (bir yıldan fazla) veya lokal vajinal olarak uygulanan östrojenin tekrarlanan kullanımının endometriyal güvenliği belirsizdir. Bu nedenle, tekrarlanırsa tedavi en az yılda bir kez gözden geçirilmelidir.

Tedavi sırasında herhangi bir zamanda kanama veya lekelenme ortaya çıkarsa, endometriyal maligniteyi yok etmek için endometriyal biyopsiyi içerebilecek neden araştırılmalıdır.

Karşılanmayan östrojen uyarımı, endometriozis kalıntı odaklarında premalign dönüşüme yol açabilir. Bu nedenle, endometriozis nedeniyle histerektomi geçirmiş kadınlarda, özellikle de artık endometriozisi olduğu biliniyorsa, bu ürünü kullanırken dikkatli olunması önerilir.

Aşağıdaki riskler sistemik HRT ile ilişkilendirilmiştir ve östrojene sistemik maruziyetin normal menopoz sonrası aralık içinde kaldığı vajinal uygulama için östrojen ürünleri için daha az ölçüde geçerlidir. Ancak, bu ürünün uzun süreli veya tekrarlanan kullanımı durumunda dikkate alınmalıdır.

Meme kanseri

Büyük bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, düşük doz vajinal olarak uygulanan östrojen alan meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda meme kanseri riskinde artış olmadığını göstermektedir. Düşük doz vajinal östrojenlerin meme kanserinin nüksetmesini stimüle edip etmediği bilinmemektedir.

Yumurtalık kanseri

Yumurtalık kanseri meme kanserinden çok daha nadirdir. Büyük bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, yalnızca östrojen içeren sistemik HRT alan kadınlarda,

kullanımdan sonraki 5 yıl içinde belirgin hale gelen ve kullanımdan sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı olduğunu düşündürmektedir.

Venöz tromboembolizm

- Sistemik HRT de, venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner emboli, gelişimi 1,3-3 kat daha riskli olarak ilişkilendirilir. Böyle bir olayın meydana gelmesi, HRT'nin ilk yılında sonraki yıllara göre daha olasıdır (bkz. bölüm 4.8).
- Trombofilik durumları olduğu bilinen hastalarda artmış VTE riski vardır ve HRT bu riski artırabilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3)
- VTE için genel olarak kabul edilen risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi operasyon, uzun süreli immobilizasyon, obezite (VKİ> 30 kg/m²), gebelik/doğum sonrası dönem ve sistemik lupus eritematoz (SLE) ve kanser sayılabilir. VTE'de varislerin muhtemel rolü hakkında fikir birliği yoktur.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Sistemik etkiye sahip preparatlarla hormon replasman tedavisi, artan koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir.

İskemik inme

Sistemik etkiye sahip preparatlarla hormon replasman tedavisi, artan iskemik inme riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, temel inme riski büyük ölçüde yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla birlikte artacaktır (bkz. bölüm 4.8).

Diğer koşullar

Sistemik etkileri olan östrojenler sıvı tutulmasına veya plazma trigliseritlerinde artışa neden olabilir, bu nedenle sırasıyla kalp hastalığı veya böbrek fonksiyon bozukluğu veya önceden hipertrigliseridemi olan hastalar tedavinin ilk haftalarında dikkatle izlenmelidir. BLİSSEL lokal tedavi için düşük dozda estriol içerir, bu nedenle sistemik etkiler beklenmez.

Dolaşımdaki estriol seviyesinin artması beklenebileceğinden, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Eksojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.

BLİSSEL'in içeriğinde bulunan metil parahidroksibenzoat (E219) ve sodyum propil parahidroksibenzoat (E217) alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BLİSSEL ile diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Vajinal uygulama ve minimal sistemik absorpsiyon nedeniyle, BLİSSEL ile klinik olarak anlamlı herhangi bir ilaç etkileşiminin meydana gelmesi olası değildir.

Ancak lokal olarak uygulanan diğer vajinal tedavilerle etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

BLİSSEL gebelik sırasında endike değildir

BLİSSEL ile tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse tedavinin hemen kesilmesi gerekir.

Gebelikte estriol maruziyetine ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Günümüze değin gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, fetüsün kazara östrojenlere maruz kalması teratojenik ya da fetö-toksik etkiye yol açmamıştır.

Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

BLİSSEL emzirme döneminde endike değildir, kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite verisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BLİSSEL araç ve makine kullanma becerisini etkilemez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tedavi edilen hastaların %3-10 kadarında estriola bağlı istenmeyen etkiler bildirilir.

Tedavinin başlangıcında vajinadaki mukus membranlar hala atrofik olabildiğinden, sıcaklık artışı ve/veya kaşıntı şeklinde lokal tahriş görülebilir.

BLİSSEL ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda saptanan yan etkiler sıklıklarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

(Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor), şeklinde gösterilmiştir.

Organ sistem sınıfı	<u>Yaygın</u>	<u>Yaygın olmayan</u>	<u>Seyrek</u>
<i>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</i>		Kandidiyazis	
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>		Baş ağrısı	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>	Pruritus	Prurigo	
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>	Genital pruritus.	Pelvik ağrı, genital döküntü	
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</i>	Uygulama bölgesinde pruritus	Uygulama bölgesinde irritasyon	

BLİSSEL çok düşük doz estriol içeren ve kendi kendini sınırlayan sistemik maruziyete yol açan (tekrarlanan uygulamalardan sonra maruziyetin neredeyse sıfıra yakın olduğu bulunmuştur) lokal vajinal jeldir ve bu nedenle oral östrojen replasman tedavisinin daha şiddetli etkilerine benzer etkiler üretmesi beklenmez.

Sistemik HRT ile ilişkili sınıf etkileri

Aşağıdaki riskler sistemik HRT ile ilişkilendirilmiştir ve daha az ölçüde, östrojene sistemik maruziyetin normal postmenopozal aralık içinde kaldığı vajinal uygulama için östrojen ürünleri için geçerlidir.

Yumurtalık kanseri

Sistemik HRT kullanımı, yumurtalık kanseri teşhisi konması riskinde hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta-analiz, şu anda sistemik HRT kullanan kadınlarda, hiç HRT kullanmayan kadınlara kıyasla yumurtalık kanseri riskinde artış olduğunu bildirmiştir (RR 1,43, %95 CI 1.31-1,56). 5 yıl HRT alan 50 ila 54 yaş arası kadınlar için bu, 2000 kullanıcı başına yaklaşık 1 ekstra vaka ile sonuçlanır. 50-54 yaş arası HRT almayan kadınlarda, 5 yıllık bir süre içinde 2000 yılında yaklaşık 2 kadına yumurtalık kanseri teşhisi konacaktır.

Venöz tromboembolizm riski

Sistemik HRT, venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner emboli geliştirme açısından 1,3-3 kat artmış nispi risk ile ilişkilidir. Böyle bir olayın meydana gelmesi, HT kullanımının ilk yılında daha olasıdır (bkz. bölüm 4.4). WHI çalışmalarının sonuçları sunulmaktadır:

WHI Çalışmaları - 5 yıllık kullanımda ek VTE riski

<u>Yaş aralığı (yıl)</u>	<u>insidans</u> <u>5 yıl boyunca</u> <u>plasebo kolundaki</u> <u>her 1000 kadın için</u>	<u>Risk oranı ve %95 CI</u>	<u>1000 HRT kullanıcısı</u> <u>başına Ek vakalar</u>
<u>Sadece oral östrojen*</u>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)

* Rahmi olmayan kadınlardaki çalışma

İskemik inme riski

- **Sistemik** HRT kullanımı, göreceli iskemik inme riskinin 1,5 katına kadar artmasıyla ilişkilidir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmaz.
- Bu göreceli risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak temel risk yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla birlikte artacaktır, bölüm 4.4'e bakınız.

WHI çalışmaları birleştirildi - 5 yıllık kullanımda ek iskemik inme* riski

<u>Yaş aralığı (yıl)</u>	<u>insidans</u> <u>5 yıl boyunca</u> <u>plasebo kolundaki</u> <u>her 1000 kadın için</u>	<u>Risk oranı ve %95 CI</u>	<u>1000 HRT kullanıcısı</u> <u>başına Ek vakalar</u>
<u>50-59</u>	8	1,3 (1,1-1,6)	1 (1-5)

*iskemik ve hemorajik inme arasında ayırım yapılmamıştır.

Sistemik östrojen/progestagen tedavisi ile bağlantılı olarak başka advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

- Safra kesesi rahatsızlığı.
- Deri ve deri altı bozuklukları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura.
- 65 yaş üstü muhtemel demans

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Estriolün toksisitesi çok düşüktür. Vajinal yolla uygulanan BLİSSEL için doz aşımı olasılığı son derece düşüktür. Yanlışlıkla ağız yoluyla yüksek doz alıma bağlı olası semptomlar arasında bulantı, kusma ve kadınlarda vajinal kanama bulunmaktadır. Spesifik bir antidodu bulunmamaktadır. Gerekirse semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal ve yarı sentetik östrojenler, ATC kodu: G03CA04.

Vajinal östrojen eksikliği semptomlarının tedavisi: Vajinal olarak uygulanan östrojen, menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi semptomlarını hafifletir.

Klinik Etkililik ve Güvenlik

BLİSSEL in etkililiği, vulvovajinal atrofi semptom ve bulguları olan postmenopozal kadınlarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır.

Düşük doz intravajinal estriol uygulaması (uygulama başına 50 mikrogram) vajinal epitelin matürasyonu, vajinal pH ve mukozada frajilite, kuruluk, solukluk ve kıvrımların düzleşmesi gibi vajinal atrofi bulgularında belirgin iyileşme sağlamıştır. Semptomlara göre yanıt veren hasta analizinde de (sekonder sonlanım noktası) 12 haftalık tedavinin ardından vajinal kuruluştaki iyileşme istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmış, ancak disparoni ($p=0,095$) vajinal pruritus, ve dizüri için istatistiksel anlamlılık sağlanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Tek doz BLİSSEL uygulamasından sonra estriol kolaylıkla emilmekte ve 106 ± 63 pg/ml'lik doruk estriol plazma konsantrasyonlarına 2 saatte (aralık: 0,5-4 saat) ulaşmaktadır.

BLİSSEL ile 21 günlük tedaviden sonra ortalama doruk estriol plazma konsantrasyonu ($\pm$ standart sapma) $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml'di.

BLİSSEL'in haftada iki kez uygulanması sırasında estriole sistemik maruziyet araştırılmamıştır.

Dağılım

Estriolün neredeyse tamamı (%90) plazmada albümine bağlıdır ve estriol cinsiyet hormonuna bağlanan globüline (SHBG) çok az bağlanır.

Biyotransformasyon

Estriol metabolizmasının başlıca yolları enterohepatik dolaşımdaki konjugasyon ve dekonjugasyondur.

Eliminasyon

Doruğa ulaşıldıktan sonra estriol plazma konsantrasyonları mono-eksponansiyel olarak azalmaktadır ve ortalama yarılanma ömrü $1,65 \pm 0,82$ saattir, birikim oluşmaz.

Estriol esas olarak idrarda konjuge formda atılır. Yalnızca az miktarda estriol ($\leq$ %2) feçeste konjuge olmamış estriol olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

BLİSSEL'in tek doz uygulamasından sonra, zamana karşı plazma konsantrasyonları (EAA) altındaki alan, dozla orantılı bir şekilde (doğrusal kinetik) artmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Estriolün toksikolojik özellikleri iyi bilinmektedir. Kısa ürün bilgisinin diğer bölümlerinde ele alınanlar dışında güvenlik değerlendirmesi açısından değer taşıyan başka bir prelinik veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol (E422)
Sodyum metil parahidroksibenzoat (E219)
Sodyum propil parahidroksibenzoat (E217)
Polikarbofil
Karbopol
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Saf su.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir karton kutu içerisinde:
10 g vajinal jel içeren alüminyum tüp,
Bir plastik kılıf içerisinde 10 adet tek kullanımlık kanül ile birlikte 1 adet tekrar kullanılabilen piston bulunmaktadır.
10 g'lık tüp, hasta bilgi broşürü ile birlikte bir dış karton kutu içinde paketlenmiştir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ITF İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Merkez Mah. Bağlar Cad.
D Blok. No:14D İç Kapı No:13
Kağıthane-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/626

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ