

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БЛИССЕЛЬ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Блиссель

Международное непатентованное наименование: эстриол

Лекарственная форма: гель вагинальный

Состав

1 г геля содержит:

Действующее вещество: эстриол - 50 мкг;

Вспомогательные вещества: поликарбофил - 15,00 мг, карбопол 971Р - 5,00 мг, глицерол - 100,00 мг, метилпарагидроксибензоат натрия 1,60 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия - 0,20 мг, хлористоводородная кислота - q.s., натрия гидроксид - q.s, вода очищенная - до 1 г.

Описание

Гомогенный бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий гель без видимых механических включений.

Фармакотерапевтическая группа: гормоны мочеполовой и половой системы; половые гормоны и модуляторы половой системы; эстрогены, натуральные и полусинтетические эстрогены, простые.

Код АТХ: G03CA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Лекарственный препарат Блиссель содержит синтетический эстриол - идентичный по составу и действию естественному женскому гормону эстриолу.

Эстриол оказывает фармакологическое и биологическое действие путем связывания с эстрогеновыми рецепторами. Он обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам в мочевом пузыре и тканях влагалища и относительно низким сродством к рецепторам в эндометрии и тканях молочной железы. Эстриол обладает коротким периодом действия (в ядрах эндометрия он удерживается в течение короткого

промежутка времени). В связи с чем, однократное введение суточной дозы эстриола не вызывает пролиферации эндометрия, в то время как его взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами влагалища достаточно для полноценного трофического действия на влагалище, несмотря на использование низкой дозы.

Фармакодинамические эффекты

В постменопаузе у женщин дефицит эстрогенов приводит к сухости, зуду и более легко вызываемому раздражению в области влагалища. При местном интравагинальном введении эстриол оказывает прямое действие на чувствительные к эстрогену ткани нижних отделов мочевыводящих и половых путей, снимая симптомы атрофии влагалища. Эстриол индуцирует нормализацию эпителия влагалища, шейки матки и мочеиспускательного канала и, таким образом способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического pH влагалища. Кроме того, эстриол повышает устойчивость эпителиальных клеток влагалища к инфекциям, уменьшает такие жалобы, как сухость и зуд во влагалище, ощущение дискомфорта и болезненность при половом акте.

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного интравагинального введения 50 мкг (0,05 мг) эстриола в виде геля эстриол быстро всасывается, максимальная концентрация эстриола в плазме достигается через 2 часа (от 0,5 до 4 часов) и составляет 106 ± 63 пг/мл. После достижения максимума концентрация эстриола в плазме снижается моноэкспоненциально со средним периодом полувыведения $1,65 \pm 0,82$ ч.

Распределение

После 21 дня регулярного интравагинального применения 50 мкг эстриола в виде геля всасывание значительно снижается, и системное действие эстриола становится практически ничтожным. У всех пациенток через 24 часа после введения геля концентрация эстриола была ниже предела количественного определения.

Биотрансформация

В плазме практически весь (90%) эстриол связывается с альбумином и, в отличие от других половых гормонов, почти не взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны.

Метаболизм эстриола заключается, в основном, в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояние при кишечно-печеночной рециркуляции.

Элиминация

Эстриол, главным образом, выводится почками в связанном виде. Только небольшая его часть ($\leq 2\%$) выводится через кишечник, в основном, в виде несвязанного эстриола.

Показания к применению

Местное лечение сухости слизистой оболочки влагалища у женщин в постменопаузе с атрофическим вагинитом.

Противопоказания

- Диагностированный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы.
- Диагностированные эстрогензависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Наличие венозного тромбоза или тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе.
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт) или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия).
- Подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III и т.д.).
- Заболевания печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функций печени не вернулись к норме.
- Гиперчувствительность к эстриолу и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Порфирия.
- Беременность или период грудного вскармливания.

С осторожностью

Эстриол следует применять с соблюдением мер предосторожности при наличии, в том числе в анамнезе, любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, в том числе наличие в семейном анамнезе рака молочной железы у родственников 1-й линии (мать, сестры);
- артериальная гипертензия;

- доброкачественные опухоли печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее;
- желтуха (в т.ч. в анамнезе во время предшествующей беременности);
- хроническая сердечная или почечная недостаточность;
- мигрень или головная боль тяжелой степени;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- гипертриглицеридемия.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Для интравагинального применения.

Препарат вводят во влагалище с помощью аппликатора, состоящего из одноразовой канюли с меткой наполнения и многоразового поршня, на ночь перед сном, тщательно следуя «Инструкции по применению».

Одна доза (заполненная до метки канюли) содержит 1 г геля, что соответствует 50 мкг эстриола.

Начало лечения: 1 аппликатор-доза вагинального геля в сутки в течение 3-х недель (желательно перед сном).

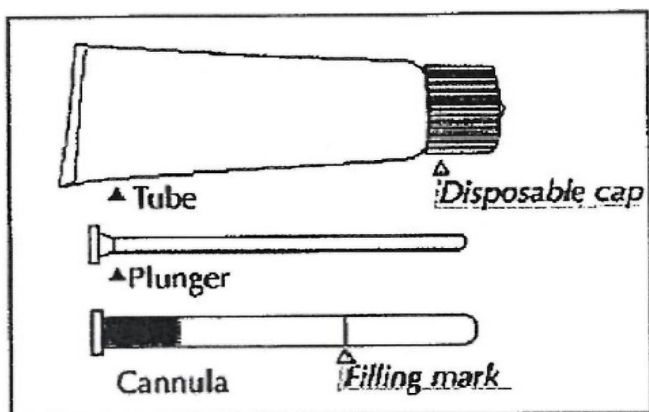
При поддерживающем лечении рекомендуется вводить 1 аппликатор-дозу вагинального геля 2 раза в неделю (желательно перед сном). Через 12 недель терапии врач должен оценить целесообразность продолжения лечения.

В начале и во время лечения симптомов постменопаузы следует использовать наименьшую эффективную дозу в течение как можно более короткого периода времени.

Пропущенную дозу препарата следует ввести сразу же, если прошло не более 12 часов. Далее аппликации следует проводить в соответствии с обычной схемой. Если прошло более 12 часов, введение препарата следует пропустить. Далее аппликации следует продолжать в обычное время.

Инструкция по применению для пациенток

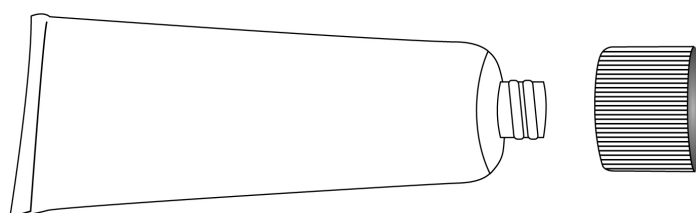
Комплектация препарата



Надписи на рисунке:

Tube/Туба	Disposable cap/Съемный колпачок
Plunger/Поршень	
Cannula/Канюля	Filling mark/Метка наполнения

1. Снимите с тубы колпачок, переверните его и проколите острым шипом пленку. Не применяйте препарат, если пленка повреждена.



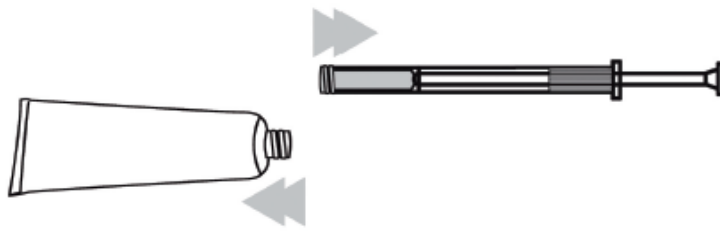
2. Достаньте из упаковки канюлю и поршень. Введите поршень до упора в канюлю, которую, в свою очередь, вставьте в тубу.



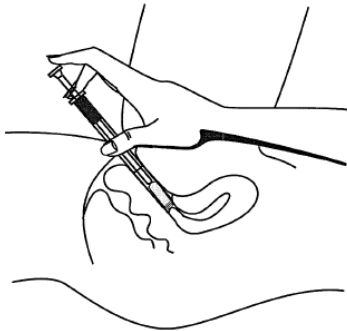
3. Надавите на тубу, заполняя аппликатор гелем до остановки поршня у метки наполнения.



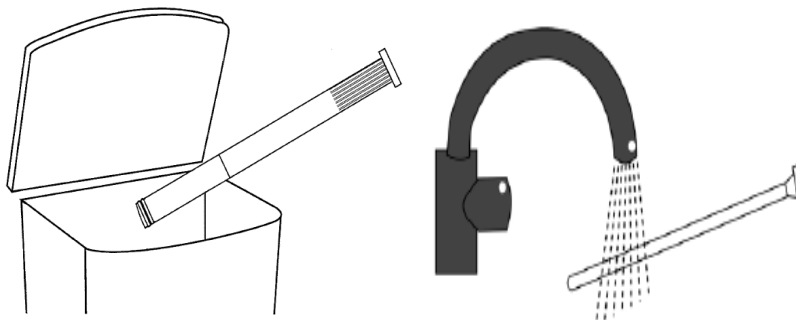
4. Извлеките канюлю из тубы и закройте тубу колпачком.



5. Для нанесения геля нужно лечь на спину, ввести кончик аппликатора глубоко во влагалище и медленно надавить на поршень до упора.



6. После введения геля извлеките поршень из канюли, выбросьте канюлю и тщательно промойте поршень чистой теплой водой, чтобы его можно было использовать при следующем применении препарата.



Пропущенную дозу препарата следует ввести сразу же, если прошло не более 12 часов. Далее аппликации следует проводить в соответствии с обычной схемой. Если прошло более 12 часов, введение препарата следует пропустить. Далее аппликации следует продолжать в обычное время.

Доза не должна вводиться 2 раза в сутки.

Побочное действие

Нежелательные реакции (НР) при применении эстриола обычно возникают у 3-10 % пациенток, в большинстве случаев - кратковременные и легкой степени тяжести. В

начале терапии, когда слизистая влагалища еще атрофичная, может возникать местное раздражение в виде ощущения жара и/или зуда.

Нежелательные реакции перечислены ниже и разделены на следующие группы в соответствии с их частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Зуд в области половых органов	Боль в области таза, сыпь в области половых органов.	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Зуд в месте нанесения	Раздражение в месте нанесения	
Инфекции и инвазии		Кандидоз	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Пруриго (почесуха)	

Препарат Блиссель - это вагинальный гель для местного применения, содержащий эстриол в очень низкой дозе и, соответственно, с ограниченным системным действием (практически незначительным после длительного применения), поэтому очень маловероятно, что применение препарата будет вызывать более серьезные НР, связанные с пероральной заместительной терапией эстрогенами. Тем не менее, при системной терапии комбинацией эстрогена и прогестагена в высоких дозах были зарегистрированы следующие очень редкие НР:

- Доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, например, рак эндометрия и рак молочной железы (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
- Венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен ног или таза, эмболия сосудов легких) у пациенток, получающих гормональную заместительную терапию, встречается чаще, чем у не получающих ее (дополнительную информацию см. в разделах «Противопоказания» и «Особые указания»).
- Инфаркт миокарда и инсульт;
- Желчекаменная болезнь;
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узелковая эритема, геморрагическая пурпура;
- Вероятная деменция.

Передозировка

Токсичность эстриола очень низкая, поэтому передозировка препаратом Блиссель при вагинальном применении маловероятна. При применении высоких доз, случайном проглатывании препарата могут появиться такие симптомы, как тошнота, рвота и вагинальное кровотечение у женщин. Специальный антидот неизвестен. При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия препарата Блиссель с другими лекарственными средствами не проводилось. Так как препарат Блиссель применяется местно в низкой дозе, клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Особые указания

Местное лечение симптомов постменопаузы эстрогенами можно начинать только в случае, если эти симптомы оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни.

Как и в случае любого эстрогенсодержащего препарата, необходимо не менее одного раза в год тщательно проводить оценку риска и пользы лечения. Лечение следует продолжать только в том случае, если польза превышает риск.

Препарат Блиссель не следует применять одновременно с другими эстрогенными препаратами для системного лечения, так как безопасность и риск полученной концентрации эстрогена в организме не изучены.

Использование вагинального аппликатора может привести к незначительным местным повреждениям, особенно у женщин с серьезной атрофией слизистой влагалища.

Предупреждения относительно вспомогательных веществ

Препарат Блиссель содержит метилпарагидроксибензоат натрия (E219) и пропилпарагидроксибензоат натрия (E217). Эти вещества могут вызвать аллергические реакции.

Медицинское обследование/наблюдение

До начала или возобновления лечения эстриолом следует собрать подробный индивидуальный и семейный медицинский анамнез. Следует провести клиническое медицинское и гинекологическое обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез), учитывая при этом историю болезни пациентки, противопоказания и меры предосторожности при рассматриваемом лечении.

В ходе лечения рекомендуется проводить периодические медицинские осмотры, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не реже 1 раза в год.

Женщины должны быть информированы о необходимости сообщения лечащему врачу о любых изменениях в своих молочных железах. Исследования, включая маммографию, рекомендуется проводить в соответствии с текущими стандартами обследования, скорректированными по индивидуальным потребностям.

Вагинальные инфекции, при наличии, следует вылечить до начала терапии препаратом Блиссель.

Причины для немедленной отмены лечения

Терапию отменяют при обнаружении противопоказаний и при возникновении следующих состояний:

- Желтуха или ухудшение показателей функции печени;
- Значимое повышение артериального давления;
- Возникновение головной боли по типу мигрени;
- Беременность.

Так как препарат Блиссель, препарат с низкой дозой эстриола и предназначен для местного применения, возникновение указанных ниже состояний менее вероятно, чем при системном лечении эстрогенами.

Гиперплазия эндометрия

Риск гиперплазии эндометрия и карциномы при пероральной монотерапии эстрогенами зависит как от продолжительности лечения, так и от дозы. Не было показано, что вагинальное применение эстриола сопровождается повышенным риском гиперплазии эндометрия или рака матки. Однако, если требуется длительное лечение, рекомендуется проводить периодические обследования, обращая особое внимание на симптомы, позволяющие предположить гиперплазию или злокачественную опухоль эндометрия.

Пациентки должны быть информированы о необходимости сообщить лечащему врачу в случае начала вагинального кровотечения. Для выяснения причин необходимо провести обследование, которое может включать биопсию эндометрия.

Бесконтрольная стимуляция эстрогенами может привести к предраковой трансформации остаточных очагов эндометриоза. Поэтому следует проявлять осторожность при назначении данного продукта женщинам, которые перенесли гистерэктомию по причине эндометриоза, в особенности, если известно о наличии у них остаточного эндометриоза.

Рак молочной железы, матки и яичников

Системная терапия эстрогенами может повысить риск возникновения определенных

видов рака, в частности, рака матки, яичников и молочной железы. Препарат Блиссель для местного применения содержит эстриол в низкой дозе, которая, как предполагается, не повышает риск возникновения рака.

Венозная тромбоземболия, инсульт и заболевания коронарных артерий

Гормональная заместительная терапия препаратами системного действия связана с повышенным риском развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), инсульта и заболеваний коронарных артерий. Не ожидается, что препарат Блиссель, который содержит эстриол в низкой дозе для местного применения, увеличивает риск ВТЭ, инсульта и заболеваний коронарных артерий.

Общепризнанные факторы риска ВТЭ включают наличие этого заболевания в индивидуальном или семейном анамнезе, ожирение тяжелой степени ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) и системную красную волчанку (СКВ). Единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ не существует. За такими пациентками рекомендуется более тщательное наблюдение.

Другие заболевания

Эстрогены системного действия могут вызвать задержку жидкости в организме или повышать концентрацию триглицеридов в плазме крови, поэтому пациентки с сердечно-сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью или гипертриглицеридемией в анамнезе должны находиться под тщательным врачебным контролем в первые недели лечения.

Препарат Блиссель содержит эстриол в низкой дозе и предназначен для местного применения, поэтому системное действие не ожидается.

Следует тщательно контролировать состояние пациенток с тяжелой почечной недостаточностью, поскольку у них вероятно повышение концентрации эстриола в крови.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Блиссель не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска

Гель вагинальный, 50 мкг/г. По 10 или 30 г препарата помещается в алюминиевую тубу, запечатанную алюминиевой мембраной для контроля первого вскрытия и укупоренную навинчивающимся колпачком из полиэтилена высокой плотности (ПВП).

Каждую тубу с 10 г препарата помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению, запечатанным блистером с 10 одноразовыми аппликаторами, состоящими из одноразовой канюли из полиэтилена низкой плотности (ПНП) и 1 многоразового поршня из полиэтилена высокой плотности (ПВП). Каждую тубу с 30 г препарата помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению, 3-мя запечатанными блистерами, каждый содержит 10 одноразовых аппликаторов, состоящих из одноразовых канюль из ПНП и 1 многоразового поршня из ПВП.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Италия

Италфармако С.п.А.

20126 Милан, Вьяле Фульвио Тести 330, Италия

Производитель:

Италфармако С.А., Испания

28108, Алькобендас, Мадрид, Сан Рафаель, 3, Испания.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «ИТФ»,

115114, Москва, Летниковская ул., д. 10 стр. 4, ком. 56

Тел.: (495) 933-14-58, Факс: (495) 626-56-58/