

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блиссель, гель вагинальный, 50 мкг/г.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстриол.

1 г геля содержит: эстриол - 50 мкг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гель вагинальный.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Лекарственный препарат Блиссель, гель вагинальный, 50 мкг/г, предназначен для интравагинального применения.

Режим дозирования

Одна доза (заполненная до метки канюля) 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.

Способ применения

Местно, интравагинально.

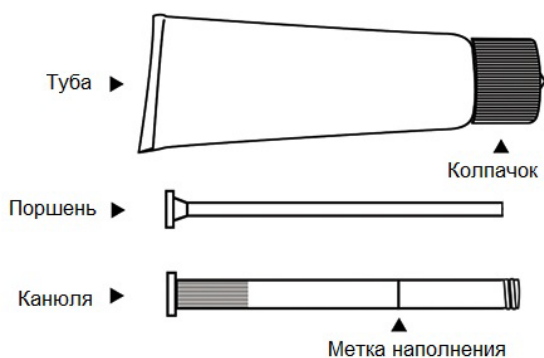
Препарат вводят во влагалище с помощью аппликатора, состоящего из одноразовой канюли с меткой наполнения и многоразового поршня, на ночь перед сном, тщательно следуя инструкциям листка-вкладыша.

Чтобы нанести гель, нужно лечь на спину, ввести открытый конец аппликатора глубоко во влагалище и медленно надавить на поршень до упора.

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

Комплектация препарата



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

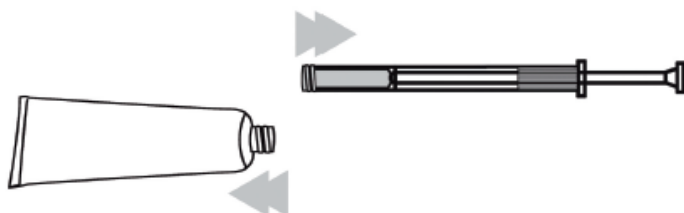
свою очередь, вставьте в тубу.



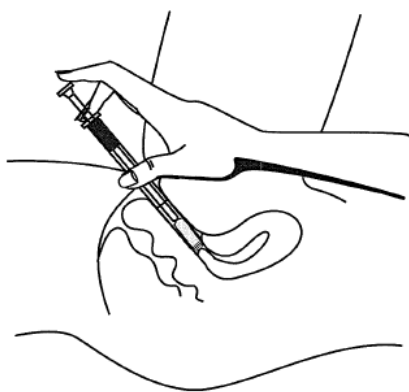
3. Надавите на тубу, заполняя аппликатор гелем до остановки поршня у метки наполнения.



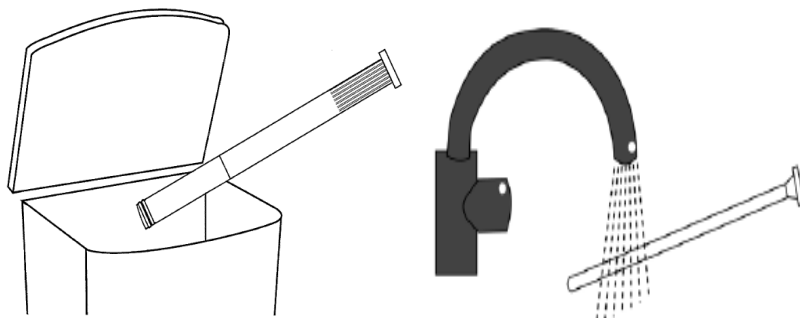
4. Извлеките канюлю из тубы и закройте тубу колпачком.



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.



4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к эстриолу и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Диагностированный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы.
- Диагностированные эстрогензависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченая 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 проромальные 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.
-
- Порфирия.
- Беременность или период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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.

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

Вспомогательные вещества

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

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 тромбоэмболия, инсульт и заболевания коронарных артерий

Заместительная гормональная терапия препаратами системного действия связана с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (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 ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

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

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о фертильности при применении эстриола в виде геля отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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).

	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)	

Описание отдельных нежелательных реакций

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 прогестогена в высоких дозах были зарегистрированы следующие очень редкие НР:

- Доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, например,

рак эндометрия и рак молочной железы (см. разделы 4.3, 4.4).

- 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 4.3, 4.4).
- Инфаркт миокарда и инсульт;
- Желчекаменная болезнь;
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узелковая эритема, геморрагическая пурпура;
- Вероятная деменция.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: Российская Федерация, 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

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

Код АТХ: G03CA04.

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, одноразовое 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Блиссель гель вагинальный 50 мкг/г была исследована в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе с симптомами вульвовагинальной атрофии.

Интравагинальное применение низкой дозы эстриола (50 мкг на одно применение) привело

к значительному улучшению показателей созревания вагинального эпителия, pH влагалища и таких признаков атрофии влагалища, как хрупкость, сухость и бледность слизистой оболочки, и сглаживание складок. При анализе респондентов по симптомам (вторичная конечная точка) статистическая значимость была достигнута для сухости влагалища, но не для диспареунии ($p=0,095$), вагинального зуда, жжения и дизурии после 12 недель лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

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

Биотрансформация

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические свойства эстриола хорошо известны. Нет никаких доклинических данных, имеющих отношение к оценке безопасности, помимо тех, которые уже были рассмотрены в других разделах краткого описания характеристик продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

поликарбофил,
карбопол 971Р,
глицерол,
метилпарагидроксibenзоат натрия,
пропилпарагидроксibenзоат натрия,
хлористоводородная кислота,
натрия гидроксид,
вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

Гель вагинальный, 50 мкг/г.

Первичная упаковка: По 10 г или 30 г препарата помещается в алюминиевую тубу, запечатанную алюминиевой мембраной для контроля первого вскрытия и укупоренную навинчивающимся колпачком из полиэтилена высокой плотности (ПВП).

Вторичная упаковка: Каждую тубу с 10 г препарата помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем, 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 листком-вкладышем, 3-мя запечатанными блистерами, каждый содержит 10 одноразовых аппликаторов, состоящих из одноразовых канюль из ПНП и 1 многоразового поршня из ПВП.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном

порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Италия

Италфармако С.п.А.,

Адрес: 20126, Милан, Вьяле Фульвио Тести, 330

Телефон: +39.02.64431

Электронная почта: info@italfarmaco.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИТФ»

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

Тел.: +7 (495) 933-14-58

Электронная почта: safety-ru@italfarmaco.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Блиссель доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>