

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel vaginal contém 50 microgramas de estriol.

Excipientes: 1 g de gel vaginal contém 1.60 mg de para-hidroxibenzoato de metilo sódico e 0.20 mg de para-hidroxibenzoato de propilo sódico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel vaginal.

Gel homogéneo, sem cor, transparente ou ligeiramente translúcido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento local da secura vaginal em mulheres pós-menopáusicas com atrofia vaginal.

4.2 Posologia e modo de administração

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal é um medicamento contendo apenas estrogénio para uso vaginal.

Indicações de como iniciar o tratamento e manutenção

Blissel pode ser iniciado em qualquer altura após a manifestação da vaginite atrófica.

Tratamento inicial: um aplicador-dose de gel vaginal por dia durante 3 semanas (preferencialmente ao deitar)

Como tratamento de manutenção, recomenda-se um aplicador-dose de gel vaginal duas vezes por semana (preferencialmente ao deitar). Após 12 semanas, a continuação do tratamento deve ser reavaliada pelo médico.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve ser usada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo (ver também secção 4.4).

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que se lembrar, a menos que tenham passado mais de 12 horas. Neste caso, a dose esquecida deve ser ignorada e a próxima dose deve ser administrada no horário habitual.

Modo de administração:

Blissel tem que ser introduzido na vagina usando um aplicador dose-marcado, seguindo cuidadosamente as “Instruções para uso” incluídas no folheto informativo, e mais à frente.

Um aplicador-dose (aplicador cheio até à marca) fornece uma dose de 1 g de gel vaginal contendo 50 microgramas de estriol. O aplicador cheio deve ser inserido na vagina e esvaziado, preferencialmente ao deitar.

Para aplicar o gel, deite-se, com os joelhos dobrados e afastados. Gentilmente, insira a extremidade aberta do aplicador na vagina e lentamente empurre o êmbolo até ao fim, o máximo que conseguir para esvaziar o gel na vagina.

Após o uso, puxe o êmbolo para fora da cânula, e depois, dependendo da apresentação, pode lavar ou descartar a cânula conforme indicado em “Instruções para uso” incluídas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Presença, antecedentes ou suspeita de cancro da mama.
- Presença ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por ex. cancro do endométrio).
- Hemorragia genital não diagnosticada.
- Hiperplasia endometrial não tratada.
- Tromboembolismo venoso prévio ou atual, de origem idiopática (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex. angina, enfarte do miocárdio).
- Presença de perturbações tromboembólicas (ex. defice de proteína C, proteína S, ou antitrombina, ver secção 4.4).
- Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática, enquanto os valores da função hepática não retomam a normalidade.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Porfiria.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, o tratamento local com estrogénios apenas deve ser iniciado quando os sintomas afetam adversamente a qualidade de vida.

Em todos os casos, deverá ser efetuada uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios pelo menos uma vez por ano e a THS deve ser continuada apenas enquanto o benefício superar o risco.

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal não deve ser combinado com preparações estrogénicas para tratamento sistémico, uma vez que não existem estudos de segurança e riscos com as concentrações de estrogénio alcançadas em tratamentos combinados.

O aplicador intravaginal pode causar ligeiro trauma local, especialmente em mulheres com atrofia vaginal severa.

Precauções com os excipientes

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E 219) e para-hidroxibenzoato de propilo sódico (E 217). Podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Exame médico/acompanhamento clínico

Antes de iniciar ou reinstaurar o tratamento com estriol, deverá ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa. Com base nisto e nas contra-indicações e precauções para utilização, deverá ser realizado um exame físico (incluindo exame pélvico e da mama). Durante o tratamento, recomendam-se exames médicos periódicos com uma frequência e natureza orientada para a mulher individual. As doentes devem ser avisadas sobre quais as alterações na mama que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeiro (ver mais à frente “Cancro da mama”).

Devem ser realizadas investigações, incluindo mamografias, de acordo com as orientações práticas clínicas atuais, modificadas tendo em conta as necessidades clínicas individuais.

No caso de infeções vaginais, estas devem ser tratadas antes de iniciar o tratamento com Blissel 50 microgramas/g gel vaginal.

Situações que necessitam de vigilância médica

Se alguma das seguintes situações estiver presente, tiver ocorrido previamente e/ou se tenha agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser vigiada cuidadosamente. Deverá ser tido em conta que estas condições podem reaparecer ou agravar-se durante o tratamento com Blissel 50 microgramas/g gel vaginal, em particular:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose
- Fatores de risco para alterações tromboembólicas (ver secção “Perturbação tromboembólica venosa”)
- Fatores de risco para tumores estrogénio-dependentes, ex. hereditariedade em 1º grau para cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase

- Enxaqueca ou cefaleias (graves)
- Lúpus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver secção “hiperplasia endometrial”)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para a descontinuação imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado caso seja detetada uma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Ocorrência de um novo tipo de enxaquecas
- Gravidez

Blissel é uma preparação de baixa dose de estriol que atua localmente, e portanto a ocorrência das condições mencionadas abaixo é menos provável que com o tratamento sistémico com estrogénio.

Hiperplasia do endométrio e carcinoma

O risco de hiperplasia do endométrio e carcinoma no tratamento oral apenas com estrogénio depende da duração do tratamento e da dose de estrogénio. Um aumento do risco de hiperplasia do endométrio ou tumor uterino não foi associado ao tratamento com estriol por uso vaginal. No entanto, se for necessário um tratamento continuado, recomendam-se exames médicos periódicos, tendo especial atenção aos sintomas sugestivos de hiperplasia do endométrio ou cancro do endométrio.

Se ocorrerem hemorragias ou spotting em qualquer altura do tratamento, deve-se investigar a causa, o que pode incluir biopsia do endométrio para excluir cancro do endométrio.

Uma estimulação com estrogénios não controlada pode levar a uma transformação pré-maligna no foco residual de endometriose. Assim, recomenda-se precaução quando este medicamento é usado em mulheres que sofreram histerectomia devido a endometriose, especialmente se existir endometriose residual.

Cancro da mama, útero e ovários

O tratamento sistémico com estrogénios pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro, principalmente o cancro da mama, útero e ovários. Não se espera que Blissel 50 micrograms/g gel vaginal administrado localmente e contendo baixa dose de estriol aumente o risco de cancro.

Perturbação tromboembólica venosa, AVC e doença arterial coronária

O tratamento de substituição hormonal com preparações com efeito sistémico está associado a um aumento de risco de tromboembolismo venoso (VTE), AVC e doença arterial coronária. Não se espera que Blissel 50 micrograms/g gel vaginal administrado

localmente e contendo baixa dose de estriol aumente o risco VTE, AVC e doença arterial coronária.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para VTE incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistémico (LES). Não existe consenso sobre o possível efeito das veias varicosas no VTE. Recomenda-se supervisão apertada nestas doentes.

Outras condições

Os estrogénios com efeito sistémico podem causar retenção de fluidos ou aumento dos triglicéridos plasmáticos, por esta razão, doentes com perturbações cardíacas ou insuficiência renal ou com hipertrigliceridémia pré-existente devem ser cuidadosamente observadas durante as primeiras semanas de tratamento. Blissel 50 microgramas/g gel vaginal contém uma baixa dose de estriol para tratamento local, pelo que não se esperam efeitos sistémicos.

Doentes que sofram de insuficiência renal grave devem ser cuidadosamente observadas, pois pode ocorrer aumento do nível de estriol circulante.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação entre Blissel 50 microgramas/g gel vaginal e outros medicamentos. Como Blissel é administrado localmente numa baixa dose, não se esperam interações clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal não está indicado durante a gravidez.

Se engravidar durante o tratamento com Blissel 50 microgramas/g gel vaginal, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição de grávidas ao estriol.

Os resultados dos estudos epidemiológicos mais relevantes há data sobre a exposição inadvertida de fetos a estrogénios, não revelam a existência de efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

Amamentação

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal não está indicado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal não produz efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis de estriol são geralmente reportados em 3-10% das doentes tratadas. Geralmente são transitórios e de intensidade ligeira.

No início do tratamento, quando a membrana mucosa da vagina está ainda atrofica, pode ocorrer irritação local sob a forma de sensação de calor e/ou prurido.

Os efeitos indesejáveis que surgiram em ensaios clínicos realizados com Blissel 50 microgramas/g gel vaginal foram classificados de acordo com a frequência:

Classes de Sistema Órgão	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,0000$ a $< 1/1,000$)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Prurido genital		
		Dor pélvica, erupção genital	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Prurido no local de aplicação		
		Irritação no local de aplicação	
Infeções e infestações		Candidíase	
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido		
		Prurigo	

Blissel é um gel vaginal administrado localmente contendo uma dose muito pequena de estriol e uma exposição sistémica autolimitada (que demonstrou ser praticamente negligenciável após administração repetida), e como tal é extremamente improvável que produza os efeitos mais graves associados à terapia oral de substituição de estrogénios. No entanto, foram reportadas outras reações adversas muito raras com o tratamento sistémico com doses superiores de estrogénio/progestina. Estas são:

- Neoplasmas malignos e benignos estrogênio-dependentes, ex. cancro do endométrio e cancro da mama (ver também secções “4.3 Contraindicações” e “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”)
- Tromboembolismo venoso, i.e, trombose venosa profunda das pernas ou pélvica e embolia pulmonar, é mais frequente entre as utilizadoras da terapia hormonal de substituição do que nas não-utilizadoras. Para mais informação, ver as secções “4.3 Contraindicações” e “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”.
- Enfarte do miocárdio e AVC
- Doença da vesícula biliar
- Perturbações dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, púrpura vascular.
- Demência provável.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A toxicidade do estriol é muito baixa. É pouco provável que ocorra sobredosagem de Blissel 50 microgramas/g gel vaginal com aplicação vaginal. Os sintomas que podem ocorrer no caso de uma dose elevada ser acidentalmente ingerida são náuseas, vómitos e hemorragia vaginal nas mulheres. Não se conhece um antídoto específico. Se necessário, deve ser instituído tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.1.1 Estrogénios e Progestagénios, Código ATC: G03CA04

Blissel 50 microgramas/g gel vaginal contém um estriol sintético que é quimicamente e biologicamente idêntico ao estriol humano. O estriol exerce efeito farmacológico e biológico através da sua ação nos recetores dos estrogénios (ER). O estriol tem uma afinidade para se ligar aos recetores do estrogénio da bexiga e da mucosa vaginal relativamente elevada e uma afinidade relativamente baixa para se ligar aos recetores do estrogénio do tecido do endométrio e da mama. Por esta razão, a ligação do estriol aos recetores do estrogénio do endométrio é demasiadamente curta para induzir uma verdadeira proliferação quando o estriol é administrado uma vez ao dia, enquanto que a sua ligação aos recetores de estrogénio da mucosa vaginal é suficiente para exercer um efeito vaginotrófico completo apesar de se usarem doses muito baixas de estriol.

Nas mulheres em menopausa, a diminuição dos níveis de estrogénio faz com que as áreas genitais se tornem secas, com comichão e facilmente irritáveis. O estriol vaginal local

atua diretamente nos tecidos sensíveis ao estrogênio do trato genito-urinário inferior, aliviando os sintomas da atrofia vaginal. O estriol induz a normalização do epitélio vaginal, cervical e uretral e assim ajuda a restaurar a microflora normal e o pH fisiológico da vagina. Além disso, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais vaginais contra infecções e inflamações e diminui a incidência das queixas urogenitais.

O estriol pode ser usado no tratamento dos sintomas e queixas vaginais (secura vaginal, comichão, desconforto e relação sexual dolorosa) devido à deficiência de estrogênio associada à menopausa (tanto de origem natural como induzida cirurgicamente).

Num ensaio clínico randomizado contra placebo, a aplicação intravaginal de uma baixa dose de estriol (50 microgramas por aplicação) resultou numa melhoria significativa na maturação do epitélio vaginal, pH vaginal e sinais de atrofia vaginal tais como a fragilidade, secura e palidez da mucosa e achatamento das camadas. Na análise das respostas por sintoma (endpoint secundário), verificou-se significado estatístico para a secura vaginal, mas não para dispareunia, prurido vaginal, sensação de queimadura e disúria, após 12 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração única de Blissel 50 microgramas/g gel vaginal, o estriol é rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática de estriol de 106 ± 63 pg/ml é alcançado em 2 (intervalo 0.5 – 4) h. Após este pico, a concentração plasmática de estriol decresce mono-exponencialmente com um tempo de semivida médio de 1.65 ± 0.82 h.

Após 21 dias de tratamento repetido com Blissel, a absorção diminui significativamente e a exposição sistémica é praticamente negligenciável. Os níveis de estriol encontravam-se abaixo do limite de quantificação em todos os indivíduos analisados 24 h pós-dose.

Praticamente a totalidade do estriol (90%) liga-se à albumina plasmática e o estriol quase não se liga à globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG). O metabolismo do estriol consiste, sobretudo, na conjugação e desconjugação durante a circulação enterohepática. O estriol é excretado principalmente pela urina, sob a forma conjugada. Apenas uma pequena fração ($\leq 2\%$) é excretada através das fezes, principalmente sob a forma de estriol não conjugado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As propriedades toxicológicas do estriol são bem conhecidas. Não existem dados pré-clínicos com relevância para a avaliação da segurança para além dos já considerados nas outras secções do resumo das características do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol (E 422)

Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E 219)

Para-hidroxibenzoato de propilo sódico (E 217)

Policarbófilo

Carbómero

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Tubos de alumínio de 10 e 30 g.

No caso da apresentação de 10g, o tubo de 10g é acondicionado numa embalagem de cartão juntamente com o folheto informativo para o doente e pode ser fornecido em duas apresentações:

- 1 blister selado contendo 10 cânulas descartáveis com uma marca de enchimento e 1 êmbolo reutilizável ou
- 1 saco selado contendo 1 cânula reutilizável com uma marca de enchimento e 1 êmbolo reutilizável.

No caso da apresentação de 30g, o tubo é também acondicionado numa embalagem de cartão juntamente com o folheto informativo para o doente e pode ser fornecido em duas apresentações:

- 3 blister selados contendo cada um 10 cânulas descartáveis com uma marca de enchimento e 1 êmbolo reutilizável ou
- 1 saco selado contendo 1 cânula reutilizável com uma marca de enchimento e 1 êmbolo reutilizável

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda
Rua Dom António Ribeiro, nº 9
1495-049 Algés
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo: 5393665 – Bisnaga de 10 g

Nº de Registo: 5329420 – Bisnaga de 30 g

Nº de Registo: 5593637 – Bisnaga de 10 g

Nº de Registo: 5593645 - Bisnaga de 30 g

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 22 de Setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

15 de Agosto de 2018