

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel vaginal contient 50 microgrammes d'estriol.

Excipients: 1 g de gel vaginal contient 1,60 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique et 0,20 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel vaginal

Gel homogène, incolore, transparent à légèrement translucide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées

4.2 Posologie et mode d'administration

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal est un produit œstrogénique pur destiné à un usage vaginal.

Conseils au sujet du début du traitement et de sa poursuite

Le traitement par Blissel peut être commencé à tout moment, après la manifestation de la vaginite atrophique.

Traitement initial: un applicateur rempli de gel vaginal par jour pendant 3 semaines (idéalement au coucher).

En traitement d'entretien, un applicateur rempli de gel vaginal deux fois par semaine (idéalement au coucher) est recommandé. Le médecin devra procéder à une évaluation de la poursuite du traitement au bout de 12 semaines.

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la période la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

Pour les médicaments vaginaux à base d'œstrogène dont l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans la plage normale de la ménopause, il est déconseillé d'ajouter un progestatif (voir cependant rubrique 4.4).

Une dose oubliée doit être administrée dès qu'on se rend compte de l'oubli, sauf s'il y a plus de 12 heures de retard. Dans ce cas, il faut passer la dose oubliée et administrer la dose suivante au moment habituel.

Administration

Blissel doit être introduit dans le vagin au moyen d'un applicateur muni d'un trait de remplissage, en suivant attentivement les « Instructions d'utilisation » reprises dans la notice d'information et ci-dessous.

Une dose (applicateur rempli jusqu'au trait de remplissage) délivre 1 g de gel vaginal contenant 50 microgrammes d'estriol. L'applicateur rempli doit être introduit dans le vagin et être vidé, de préférence le soir.

Pour appliquer le gel, allongez-vous, les genoux pliés et écartés. Introduisez doucement l'extrémité ouverte de l'applicateur profondément dans le vagin, et enfoncez lentement le piston, de manière à ce que la totalité du gel soit délivrée dans le vagin.

Après l'utilisation, retirez le piston de la canule et, en fonction de la présentation, rincez ou jetez la canule selon les « Instructions d'utilisation » reprises dans la notice d'information.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein
- Tumeur maligne œstrogéno-dépendante connue ou suspectée (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Saignements génitaux non diagnostiqués
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Thromboembolie veineuse actuelle ou thrombose idiopathique antérieure (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p. ex. angor, infarctus myocardique)
- Affections thrombophiliques connues (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, tant que les tests de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Porphyrurie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, une œstrogénothérapie locale ne doit être initiée que si les symptômes nuisent sévèrement à la qualité de vie.

Dans tous les cas, il faut procéder à une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices, au moins sur une base annuelle, et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice est supérieur au risque.

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal ne doit pas être associé à des préparations œstrogéniques à usage systémique, étant donné l'absence d'études sur la sécurité et les risques avec les concentrations d'œstrogènes atteintes en cas de traitement combiné.

L'applicateur intravaginal peut occasionner un traumatisme local mineur, en particulier chez les femmes souffrant d'atrophie vaginale sévère.

Mise en garde au sujet des excipients

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217). Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Examens médicaux/suivi du traitement

Avant de commencer ou de réinstaurer un traitement à base d'estriol, il faut procéder à une anamnèse médicale personnelle et familiale complète. L'examen physique (incluant un examen pelvien et mammaire) doit être guidé par ceci et par les contre-indications et mises en garde. Durant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés, leur fréquence et leur nature étant adaptées à chaque patiente individuelle. Les femmes seront averties du type de modifications au niveau des seins à signaler au médecin ou à l'infirmier/ère (voir la rubrique 4.4, « Cancer du sein » ci-dessous).

Les investigations, y compris les mammographies, sont recommandées conformément aux pratiques de dépistage en vigueur, à adapter selon les besoins cliniques des patientes.
Toute infection vaginale éventuelle devra être traitée avant d'initier le traitement par Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des situations suivantes est présente, s'est produite précédemment et/ou s'est aggravée pendant une grossesse ou lors d'un traitement hormonal précédent, la patiente devra être suivie étroitement. Il faut tenir compte du fait que ces situations peuvent récidiver ou s'aggraver durant le traitement par Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal, en particulier:

- Léiomyomes (fibromes utérins) ou endométriose
- Facteurs de risque pour des affections thromboemboliques (voir rubrique 4.4, « Thrombo-embolie veineuse » ci-dessous)
- Facteurs de risque pour des tumeurs œstrogéno-dépendantes, p. ex. une hérédité au premier degré pour un cancer du sein
- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire
- Cholélithiase
- Migraines ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé (LED)
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir rubrique 4.4, « Hyperplasie de l'endomètre »)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté si l'on découvre une contre-indication ainsi que dans les cas suivants:

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Élévation significative de la tension artérielle
- Céphalées migraineuses de novo
- Grossesse

Blissel est une préparation d'estriol faiblement dosé, agissant localement, ce qui explique que la probabilité de survenue des affections mentionnées ci-dessous est moindre qu'avec un traitement œstrogénique systémique.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est augmenté lorsque des œstrogènes **systémiques** sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. Pour les médicaments vaginaux à base d'œstrogène dont l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans la plage normale de la ménopause, il est déconseillé d'ajouter un progestatif.
- La sécurité endométriale de l'utilisation à long terme (plus de 1 an) ou répétée d'œstrogènes administrés localement par voie vaginale est incertaine. Par conséquent, si le traitement est répété, il doit être réévalué au moins une fois par an.

- En cas de survenue de saignements ou de spotting à n'importe quel moment du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut inclure une biopsie de l'endomètre pour exclure un néoplasme endométrial.
- Une stimulation œstrogénique non contrebalancée par des progestatifs peut entraîner une transformation pré maligne au niveau des foyers résiduels d'endométriose. Dès lors, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de ce produit par des femmes ayant subi une hystérectomie motivée par une endométriose, en particulier si on sait qu'elles souffrent d'endométriose résiduelle.

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux médicaments œstrogéniques vaginaux, car l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans la plage normale de la ménopause. Ils doivent cependant être pris en compte lors d'utilisation prolongée ou répétée de ce médicament.

Cancer du sein

Les données épidémiologiques d'une grande méta-analyse indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sans antécédent de cancer du sein qui prennent de faibles doses d'œstrogènes par voie vaginale. On ignore si les œstrogènes vaginaux à faible dose favorisent une récurrence du cancer du sein.

Cancer ovarien

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques d'une grande méta-analyse suggèrent un risque légèrement augmenté chez les femmes qui prennent un THS systémique comportant uniquement un œstrogène, qui devient apparent dans les 5 ans d'utilisation et diminue au cours du temps après l'arrêt du THS.

Thrombo-embolie veineuse

- Un THS systémique est associé à une multiplication par 1,3 à 3 du risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année du THS que plus tard (voir rubrique 4.8).
- Les patientes avec risque thrombophilique connu présentent un risque plus important de TEV ; le THS augmente ce risque. Un THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3)
- Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont les suivants : utilisation d'œstrogènes, âge avancé, chirurgie lourde, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux systémique (LES) et cancer. Il n'y a aucun consensus quant au rôle potentiel des varices en cas de TEV.

Coronaropathie

Les traitements hormonaux de substitution par des médicaments à effet systémique sont associés à une augmentation du risque de coronaropathie.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements hormonaux de substitution par des médicaments à effet systémique sont associés à une augmentation du risque d'AVC ischémique. Cependant, comme le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge à la ligne de base, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres situations

Les œstrogènes ayant des effets systémiques peuvent provoquer une rétention hydrique ou augmenter les triglycérides plasmatiques, raison pour laquelle les patientes souffrant respectivement d'affections cardiaques, de troubles de la fonction rénale ou d'hypertriglycémie préexistante doivent être suivies attentivement lors des premières semaines de traitement. Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal contient une faible dose d'estriol à usage local, ce qui explique qu'on ne s'attend pas à des effets systémiques.

Les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère devront être suivies attentivement, étant donné la possibilité que le taux d'estriol circulant soit augmenté.

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée entre Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal et d'autres médicaments.

En raison de l'administration vaginale et de l'absorption systémique minimale, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives puissent survenir avec Blissel. Il faut cependant envisager des interactions avec d'autres traitements vaginaux locaux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal est contre-indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse se déclare durant le traitement par Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal, le traitement sera arrêté immédiatement.

On ne dispose pas de données cliniques au sujet de grossesses exposées à l'estriol.

À ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur une exposition foetale involontaire aux œstrogènes n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ni fœtotoxique.

Allaitement

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

On ne dispose pas de données sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'estriol sont habituellement rapportés chez 3-10 % des patientes traitées.

Au début du traitement, lorsque la muqueuse vaginale est toujours atrophique, il peut se produire une irritation locale sous la forme d'une sensation de chaleur et/ou de démangeaisons.

Les effets indésirables observés lors des études cliniques conduites avec Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal sont classés par ordre de fréquence :

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
<i>Affections des organes de reproduction et du</i>	Prurit génital		

<i>sein</i>		Douleurs pelviennes, éruption génitale	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Prurit au site d'application		
		Irritation au site d'application	
<i>Infections et infestations</i>		Candidose	
<i>Affections du système nerveux</i>		Céphalées	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Prurit		
		Prurigo	

Blissel est un gel vaginal administré localement, qui contient une très faible dose d'estriol, avec une exposition systémique auto-limitative (qui s'avère pratiquement négligeable après des administrations répétées) et, en tant que tel, il est extrêmement peu probable qu'il entraîne les effets indésirables plus graves associés à une œstrogénothérapie orale de substitution

Effets de classe associés aux THS systémiques

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux médicaments œstrogéniques vaginaux, car l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans la plage normale de la ménopause.

Cancer ovarien

L'utilisation de THS **systémiques** a été associée à une légère augmentation des diagnostics de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a rapporté une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes qui utilisent un THS systémique, par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui utilisent un THS pendant 5 ans, cela se traduit par environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui n'utilisent pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 recevront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans.

Risque de thrombo-embolie veineuse

Un THS **systémique** est associé à une augmentation d'un facteur 1,3 à 3 du risque relatif de thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI - Risque supplémentaire de TEV après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Œstrogène oral seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 -10)

*Étude sur des femmes hystérectomisées

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'un THS **systémique** est associée à une augmentation d'un facteur 1,5 du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté pendant l'utilisation d'un THS.

- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais comme le risque dépend fortement de l'âge à la ligne de base, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Sans distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec des traitements systémiques par œstrogène/progestatif :

- Maladie de la vésicule biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable après 65 ans

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

La toxicité de l'estriol est très faible. Un surdosage de Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal est très peu probable dans le cadre d'une application vaginale. En cas d'ingestion accidentelle d'une dose élevée, les symptômes qui pourraient survenir sont: nausées, vomissements et saignements vaginaux chez les femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Si nécessaire, on instaurera un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: œstrogènes, code ATC : G03CA04.

Traitement vaginal des symptômes de carence en œstrogènes : Les œstrogènes appliqués par voie vaginale atténuent les symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Blissel 50 microgrammes/g de gel vaginal a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo chez des femmes ménopausées présentant des symptômes et des signes d'atrophie vulvo-vaginale.

L'application intravaginale d'une faible dose d'estriol (50 microgrammes par application) entraînait une amélioration significative de la maturation de l'épithélium vaginal, du pH vaginal et des signes d'atrophie vaginale comme la fragilité, la sécheresse et la pâleur des muqueuses, ainsi que la disparition des crêtes. Dans l'analyse des répondeuses par symptômes (critère d'évaluation secondaire), on a atteint la signification statistique pour la sécheresse vaginale, mais pas pour la dyspareunie ($p=0,095$), le prurit vaginal, les brûlures et la dysurie, après 12 semaines de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration unique de Blissel 50 microgrammes/g gel vaginal, l'estriol est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales d'estriol atteignent 106 ± 63 picogrammes/mL après 2 heures (plage : 0,5-4).

Après 21 jours de traitement quotidien avec Blissel, la concentration plasmatique maximale moyenne d'estriol (\pm écart-type) était de 22,80 ($\pm 15,78$) picogrammes/mL. Après le pic, les concentrations plasmatiques d'estriol diminuent de façon mono-exponentielle avec une demi-vie moyenne de $1,65 \pm 0,82$ heure, sans accumulation.

L'exposition systémique à l'estriol lors d'administration bihebdomadaire de Blissel n'a pas été étudiée.

L'estriol se lie presque en totalité (90%) à l'albumine dans le plasma et l'estriol est fortement lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Le métabolisme de l'estriol consiste principalement en une conjugaison et une déconjugaison durant la circulation entérohépatique. L'estriol est essentiellement excrété dans l'urine sous forme conjuguée. Seule une petite fraction ($\leq 2\%$) est excrétée via les fèces, essentiellement sous forme d'estriol non conjugué.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les propriétés toxicologiques de l'estriol sont bien connues. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes relatives à l'évaluation de la sécurité, autres que celles qui ont déjà été évoquées dans d'autres rubriques du Résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol (E 422)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219)
Parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217)
Polycarbophile
Carbopol
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tubes en aluminium de 10 et 30 g.

En ce qui concerne le conditionnement de 10 g: le tube de 10 g est emballé dans une boîte en carton, avec la notice destinée aux patientes, et deux présentations peuvent exister:

- 1 plaquette scellée contenant 10 canules à usage unique dotées d'un trait de remplissage et 1 piston réutilisable, ou
- 1 sachet scellé contenant 1 canule réutilisable dotée d'un trait de remplissage et 1 piston réutilisable.

En ce qui concerne le conditionnement de 30 g: le tube est également emballé dans une boîte en carton, avec la notice destinée aux patientes, et deux présentations peuvent exister :

- 3 plaquettes scellées contenant chacune 10 canules à usage unique dotées d'un trait de remplissage et 1 piston réutilisable, ou
- 1 sachet scellé contenant 1 canule réutilisable dotée d'un trait de remplissage et 1 piston réutilisable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE500435

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 juillet 2010
Date du dernier renouvellement : 29 juillet 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10 mars 2022

Date d'approbation du texte : 03/2022