

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g vaginalgel inneholder 50 mikrogram østriol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 1 g vaginalgel inneholder 1,60 mg natriummetylparahydroksybenzoat og 0,20 mg natriumpropylparahydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalgel
Homogen, fargeløs, klar til delvis gjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av symptomer på vaginal atrofi som skyldes østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel er et rent østrogenpreparat til vaginal bruk.

Veiledning for oppstart og vedlikehold av behandling

Behandling med Gelisse kan startes når som helst etter at vaginal atrofi er diagnostisert.

Oppstart av behandling: Én applikatordose med vaginalgel daglig i 3 uker (helst ved sengetid). Som vedlikeholdsbehandling anbefales én applikatordose med vaginalgel to ganger i uken (helst ved sengetid). Etter 12 uker bør legen vurdere om behandling skal fortsette.

Ved oppstart og videre behandling av postmenopausale symptomer skal laveste effektive dose benyttes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

For østrogenpreparater til vaginal bruk, der systemisk eksponering for østrogen forblir innenfor det normale menopausale området, anbefales det ikke å legge til et progestagen (men se pkt. 4.4).

En glemt dose skal tas så fort man kommer på det, med mindre det er mer enn 12 timer over tiden. I så fall skal den glemte dosen utelates og neste dose tas til vanlig tid.

Administrering:

Gelisse skal innføres i vagina ved hjelp av en applikator med dosemarkering. "Bruksanvisningen" i pakningsvedlegget og nedenfor skal følges nøye.

Én applikatordose (applikator fylt til merket) gir en dose på 1 g vaginalgel som inneholder 50 mikrogram østriol. Den fylte applikatoren skal føres inn i vagina og tømmes, helst om kvelden.

Ved innføring av gelen skal kvinnen ligge med bøyde knær og beina fra hverandre. Den åpne enden av applikatoren føres forsiktig dypt inn i vagina. Stempelet presses langsomt helt inn, så langt som mulig, for å tømme applikatoren for gel inne i vagina.

Etter bruk trekkes stempelet ut av sprøyten, og deretter, avhengig av pakningen, vaskes eller kastes sprøyten som vist i "Bruksanvisningen" i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent tidligere brystkreft eller mistanke om brystkreft
- Kjent eller mistenkt østrogenavhengig ondartet svulst (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere idiopatisk eller pågående venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisk sykdom i anamnesen (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Kjente trombofile forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Akutt leversykdom eller leversykdom i anamnesen forutsatt at leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Til behandling av postmenopausale symptomer bør lokal østrogenbehandling kun innledes ved symptomer som reduserer livskvaliteten.

For alle pasienter bør det foretas en grundig vurdering av risikoer og fordeler minst én gang i året, og hormonerstatningsbehandling (HRT) bør kun fortsette så lenge fordelene oppveier risikoene.

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel skal ikke kombineres med østrogenpreparater til systemisk behandling, da det ikke foreligger studier vedrørende sikkerhet og risiko med østrogenkonsentrasjoner som oppnås ved kombinasjonsbehandling.

Intravaginal applikator kan medføre små lokale skader, spesielt hos kvinner med alvorlig vaginal atrofi.

Advarsel om hjelpestoffer

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel inneholder natriummetylparahydroksibenzoat (E 219) og natriumpropylparahydroksibenzoat (E 217). Kan forårsake allergiske reaksjoner (som kan inntreffe først etter en stund).

Medisinsk undersøkelse/oppfølging av behandling

Før innledning eller gjenopptagelse av østriolbehandling bør en fullstendig personlig anamnese og familieanamnese foretas. En fysisk undersøkelse (inkludert bekken- og brystundersøkelse) bør baseres på dette, og på kontraindikasjoner samt advarsler relatert til bruk.

Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller med hyppighet og type tilpasset den enkelte kvinne. Kvinner bør gis råd angående hvilke endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se "Brystkreft" nedenfor).

Undersøkelser, inkludert mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis, tilpasset individuelt medisinsk behov.

Eventuelle vaginalinfeksjoner skal behandles før oppstart av behandling med Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel.

Tilstander som krever oppfølging

Dersom noen av de følgende tilstander er til stede, nylig har forekommet og/eller har forverret seg under graviditet eller tidligere hormonbehandling skal pasienten følges opp nøye. Det bør tas i betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel, spesielt:

- Leiomyomer (myomer i livmoren) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske tilstander (se avsnitt "Venøse tromboemboliske tilstander" nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. førstegrads arvelighet for brystkreft (førstegradslekting med brystkreft).
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (kraftig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Anamnese med endometriehyperplasi (se avsnittet "Endometriehyperplasi")
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

Årsaker til umiddelbar seponering av behandling

Behandlingen skal seponeres dersom en kontraindikasjon blir oppdaget og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon
- Signifikant blodtrykksøkning
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Gelisse er et lokaltvirkende, lavdose østriolpreparat, og derfor er forekomst av tilstandene nevnt nedenfor mindre sannsynlig enn ved systemisk østrogenbehandling.

Endometriehyperplasi og karsinom

- Hos kvinner med intakt livmor øker risikoen for endometriehyperplasi og karsinom når **systemisk** østrogen administreres alene over lengre tid. For østrogenpreparater til vaginal bruk der systemisk eksponering for østrogen holder seg innenfor det normale postmenopausale området, anbefales det ikke å legge til et progestagen.
- Endometriesikkerhet ved langtidsbruk (mer enn 1 år) eller gjenopptatt bruk av lokalt vaginalt administrert østrogen er uklar. Derfor bør behandlingen, hvis den gjenopptas, evalueres minst en gang pr. år.
- Ved blødninger eller småblødninger når som helst under behandlingen, skal årsaken undersøkes. Dette kan omfatte endometriebiopsi for å utelukke endometriekreft.
- Østrogenstimulering uten motvekt kan medføre premaligne forandringer i områder med residual endometriose. Derfor anbefales forsiktighet ved bruk av dette legemidlet hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, spesielt dersom det er kjent at de har residual endometriose.

Følgende risikoer er forbundet med systemisk HRT og gjelder i mindre grad for østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen forblir innenfor normalt postmenopausalt nivå. Risikoene bør imidlertid vurderes ved langtidsbruk eller ved gjentatt bruk av dette preparatet.

Brystkreft

Epidemiologiske data fra en stor metaanalyse antyder ingen økning av brystkreftrisiko hos kvinner uten brystkreft i anamnesen og som tar lavdose vaginalt appliserte østrogener. Det er ikke kjent om lavdose vaginalt appliserte østrogener stimulerer tilbakefall av brystkreft.

Eggstokkreft

Eggstokkreft er langt sjeldnere enn brystkreft. Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse antyder en lett forhøyet risiko hos kvinner som tar systemisk HRT kun med østrogen, som blir åpenbar innen 5 års bruk og reduseres over tid etter seponering.

Venøs tromboemboli

- Systemisk HRT er forbundet med en 1,3–3 ganger høyere risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjent risiko for tromboemboliske tilstander har økt risiko for VTE, og HRT kan forsterke risikoen. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Generelt anerkjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogen, høy alder, større kirurgi, forlenget immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erytematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende betydningen av åreknuter i forbindelse med VTE.

Koronarsykdom

Hormonsubstitusjonsbehandling med legemidler med systemisk effekt er forbundet med økt risiko for koronarsykdom.

Iskemisk slag

Hormonsubstitusjonsbehandling med legemidler med systemisk effekt er forbundet med økt risiko for iskemisk slag. Ettersom risikoen for slag ved baseline er sterkt aldersavhengig, vil imidlertid den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT, øke med alderen (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

Østrogener med systemiske effekter kan medføre væskeretensjon eller økte plasmatriglyserider, og derfor bør pasienter med henholdsvis hjertesykdom eller nedsatt nyrefunksjon eller med underliggende hypertriglyseridemi, overvåkes nøye de første behandlingssukene. Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel inneholder en lav dose østriol til lokalbehandling, og systemiske effekter forventes derfor ikke.

Pasienter med alvorlig nyresvikt bør overvåkes nøye da det kan forventes at nivået av sirkulerende østriol øker.

Eksogent østrogen kan indusere eller forsterke symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel og andre legemidler. På grunn av vaginal administrering og minimal systemisk absorpsjon er det usannsynlig at det vil forekomme klinisk relevante interaksjoner mellom Gelisse og andre legemidler. Interaksjoner med annen lokalt vaginal tilført behandling bør imidlertid vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig på fertilitet.

Graviditet

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel er ikke indisert under graviditet.

Dersom graviditet inntreffer under behandling med Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel skal behandlingen umiddelbart seponeres.

For østriol foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studier til dags dato av relevans for utilsiktet fostereksposering, indikerer ingen teratogene eller føtotoksiske effekter.

Amming

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel er ikke indisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger av østriol rapporteres vanligvis hos 3-10 % av pasientene som behandles.

I begynnelsen av behandlingen, mens slimhinnen i vagina fortsatt er atrofisk, kan lokal irritasjon forekomme i form av en fornemmelse av varme og/eller kløe.

Bivirkningene registrert i kliniske studier utført med Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel er klassifisert etter frekvens av forekomst:

Organklasser	<u>Vanlige</u> ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	<u>Mindre vanlige</u> ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	<u>Sjeldne</u> ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$)
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Genital pruritus	Bekkensmerter, genitalt utslett	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Pruritus på påføringsstedet	Irritasjon på påføringsstedet	
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Candidiasis	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Hodepine	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Pruritus	Prurigo	

Gelisse er en vaginalgel som administreres lokalt med en svært lave dose av østriol og selvbegrensende systemisk eksponering (vist å være nærmest ubetydelig etter gjentatt administrasjon), og det er derfor svært lite sannsynlig at den gir de mer alvorlige effektene forbundet med oral østrogensubstitusjonsbehandling.

Klasseeffekter forbundet med systemisk HRT

Følgende risikoer er forbundet med systemisk HRT og gjelder i mindre grad for østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering av østrogen forblir innenfor normalt postmenopausalt nivå.

Ovarialkreft

Bruk av **systemisk** HRT har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker systemisk HRT sammenliknet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Blant kvinner i alderen 50–54 år som har brukt HRT i 5 år, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50–54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5 års periode.

Risiko for venøs tromboemboli

Systemisk HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT-bruk (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert nedenfor:

WHI-studier – Ekstra risiko for VTE over en 5 års periode

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over en 5-årsperiode	Risiko ratio og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere
Peroral østrogen alene*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Studie med kvinner uten livmor

Risiko for iskemisk slag

- Bruk av **systemisk HRT** er forbundet med opptil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.
- Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men da baseline-risikoen er sterkt aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT, øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studier kombinert – Ekstra risiko for iskemisk slag* over en 5 års periode

Alders gruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over en 5-årsperiode	Risiko ratio og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere over en 5-årsperiode
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemorragisk slag.

Andre bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med systemisk østrogen/gestagen behandling:

- Galleblæresykdom
- Hud og underhudssykdommer: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Østriols toksisitet er svært lav. Overdosering med Gélisse 50 mikrogram/g vaginalgel ved vaginal bruk er svært lite sannsynlig. Symptomer som kan oppstå ved utilsiktet bruk av en høy dose er kvalme, oppkast og vaginalblødning hos kvinner. Det finnes ingen kjent spesifikk antidot. Symptomatisk behandling kan gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Østrogener, ATC-kode: G03C A04

Behandling av symptomer på vaginal østrogenmangel: Vaginalt påført østrogen lindrer symptomene på vaginal atrofi som skyldes østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel ble undersøkt i en randomisert dobbeltblind placebokontrollert multisenterstudie hos postmenopausale kvinner med symptomer og tegn på vulvovaginal atrofi.

Intravaginal bruk av en lav dose av østriol (50 mikrogram per administrasjon) ga signifikant bedring av modningsgraden i vaginalt epitel, vaginal pH og tegn på vaginal atrofi, som skjørhet, tørrhet og blekhet i slimhinnen samt utflating av folder. I responderanalysen for symptomer (sekundært endepunkt) ble statistisk signifikans nådd for vaginal tørrhet, men ikke for dyspareuni ($p=0,095$), vaginal pruritus, svie og dysuri, etter 12 ukers behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter én administrasjon av Gelisse 50 mikrogram/g vaginalgel absorberes østriol lett, og en maksimal plasmakonsentrasjon av østriol på 106 ± 63 pg/ml ble nådd etter 2 (variasjonsbredde 0,5–4) timer.

Etter 21 dagers daglig behandling med Gelisse, var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av østriol (\pm standardavvik) $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml. Etter toppen synker plasmakonsentrasjonen av østriol monoeksponensielt med en gjennomsnittlig halveringstid på $1,65 \pm 0,82$ timer. Ingen akkumulering oppstår.

Systemisk eksponering for østriol ved administrering av Gelisse to ganger ukentlig ble ikke undersøkt.

Nesten alt (90 %) østriol bindes til albumin i plasma, og østriol bindes nesten ikke til seksualhormonbindende globulin (SHBG). Østriols metabolisme består hovedsakelig av konjugering og dekonjugering ved enterohepatisk sirkulasjon. Østriol utskilles hovedsakelig i urin i konjugert form. Kun en liten fraksjon (≤ 2 %) utskilles i feces, hovedsakelig som ikke-konjugert østriol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksikologiske egenskapene til østriol er velkjente. Det finnes ingen prekliniske data av relevans for sikkerhetsvurderingen utover det som allerede er nevnt i andre punkter av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol (E 422)
Natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)
Polykarbofil
Karbopol
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Aluminiumtuber med 10 og 30 g.

I 10 g pakningsstørrelse er tuben på 10 g pakket i en yttereske sammen med pakningsvedlegget, og den kan leveres i to utforminger:

- 1 forseglet blisterpakning inneholdende 10 engangssprøyter med et fyllingsmerke og 1 stempel for gjenbruk eller
- 1 forseglet pose inneholdende 1 sprøyte for gjenbruk med et fyllingsmerke og 1 stempel for gjenbruk.

I 30 g pakningsstørrelse er tuben på 30 g pakket i en yttereske sammen med pakningsvedlegget, og den kan leveres i to utforminger:

- 3 forseglede blisterpakninger som hver inneholder 10 engangssprøyter med et fyllingsmerke og 1 stempel for gjenbruk eller
- 1 forseglet pose inneholdende 1 sprøyte for gjenbruk med et fyllingsmerke og 1 stempel for gjenbruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT-nr 16-11124

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. august 2016

Dato for siste fornyelse: 11.07.2021

10. OPPDATERINGSDATO

28.03.2022