

 17. juni 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gelisse, vaginalgel**

**0. D.SP.NR.**

30228

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g vaginalgel indeholder 50 mikrogram estriol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 g vaginalgel indeholder 1,60 mg natriummethylparahydroxybenzoat og 0,20 mg natriumpropylparahydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Vaginalgel

Homogen gel, farveløs, klar til let gennemsigtig.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af symptomer på vaginal atrofi, der skyldes østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel er et præparat til vaginal brug, som udelukkende indeholder østrogen.

Vejledning til påbegyndelse og vedligeholdelse af behandling

Gelisse kan påbegyndes på ethvert tidspunkt efter manifestation af atrofisk vaginitis.

Indledende behandling: Én dosis vaginalgel fra applikatoren om dagen i 3 uger (helst før sengetid).

Som vedligeholdelsesbehandling anbefales én dosis vaginalgel fra applikatoren to gange om ugen (helst før sengetid). Lægen bør evaluere, om behandlingen skal fortsættes ud over 12 uger.

Til påbegyndelse og vedligeholdelse af behandling af postmenopausale symptomer skal den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

For østrogen-præparater til vaginal brug, hvor den systemiske eksponering over for østrogenet forbliver inden for det normale postmenopausale interval, frarådes det at tilføje et progestagen (men se pkt. 4.4).

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, skal den administreres så hurtigt som muligt, medmindre dette først opdages 12 timer efter, den burde være administreret. I sidstnævnte tilfælde skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal administreres på det sædvanlige tidspunkt.

Administration

Gelisse skal indføres i vagina ved hjælp af en applikator med dosismærkning efter nøje overholdelse af "vejledningen" i indlægssedlen og oplysningerne nedenfor.

Én dosis fra applikatoren (applikatoren er fyldt til mærket) indeholder en dosis på 1 g vaginalgel indeholdende 50 mikrogram estriol. Den fyldte applikator skal indføres i vagina og tømmes. Det anbefales at gøre det om aftenen.

Når gelen skal indføres, er det bedst at ligge ned med bøjede knæ, der er spredt. Den åbne ende af applikatoren indføres forsigtigt dybt i vagina, og stemplet trykkes langsomt helt i bund, for at tømme applikatoren helt.

Efter brug trækkes stemplet ud af sprøjten, hvorefter sprøjten rengøres eller bortskaffes, afhængigt af om den er til engangs- eller flergangsbrug, som anvist i vejledningen i indlægssedlen.

**4.3 Kontraindikationer**

* + Diagnosticeret, tidligere eller formodet brystcancer
	+ Diagnosticeret eller formodet østrogenafhængig malign tumor (fx endometriecancer)
	+ Udiagnosticeret genital blødning
	+ Ubehandlet endometriehyperplasi
	+ Tidligere idiopatisk eller aktiv tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli)
	+ Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (fx angina, myokardieinfarkt)
	+ Diagnosticeret trombofili (fx protein-C, protein-S eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
	+ Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, hvor leverfunktionsværdierne endnu ikke er normaliserede
	+ Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
	+ Porfyri

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af postmenopausale symptomer med lokal østrogenbehandling bør kun initieres ved symptomer, der forringer livskvaliteten.

I alle tilfælde skal der foretages en nøje afvejning af risici og fordele mindst én gang årligt, og HRT-behandling skal kun fortsætte, så længe fordelene opvejer risikoen.

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel må ikke kombineres med østrogenpræparater til systemisk behandling, da der ikke er nogen studier af sikkerhed og risici med østrogenkoncentrationer, der opnås i kombinationsbehandling.

Brug af en intravaginal applikator kan forårsage mindre lokale traumer, især hos kvinder med alvorlig vaginal atrofi.

Advarsel om hjælpestoffer

Gelisse indeholder natriummethylparahydroxybenzoat (E219) og natriumpropyl-parahydroxybenzoat (E217). Kan give allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

## Lægeundersøgelse/opfølgende undersøgelse

Før initiering eller genoptagelse af estriolbehandling bør der optages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. En fysisk undersøgelse (herunder undersøgelse af pelvis og bryst) skal udføres med udgangspunkt i denne anamnese og ud fra kontraindikationer og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Under behandlingen anbefales periodisk kontrol med en hyppighed og af en art, der er tilpasset den enkelte kvinde. Kvinder skal oplyses om, hvilken slags forandringer i brystet, der bør føre til henvendelse til læge eller sygeplejersken (se ”Brystcancer” nedenfor).

Der bør foretages undersøgelser, herunder mammografi, i henhold til anerkendt screeningspraksis, modificeret efter de individuelle kliniske behov.

I tilfælde af vaginale infektioner bør disse behandles, før behandling med Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel påbegyndes.

Forhold, der kræver overvågning

Hvis nogen af nedenstående tilstande er til stede, tidligere har været til stede og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten overvåges tæt. Opmærksomheden henledes på, at behandling med Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel kan medføre recidiv eller forværring af disse sygdomme:

* Leiomyom (uterinfibromer) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboemboliske lidelser (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, fx førstegrads arvelig disposition for brystcancer
* Hypertension
* Leversygdomme (fx leveradenom)
* Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer
* Cholelithiasis
* Migræne eller (svær) hovedpine
* Systemisk lupus erythematosus (SLE)
* Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosklerose

Grunde til øjeblikkelig seponering

Behandlingen skal seponeres, hvis der konstateres en kontraindikation, samt i følgende situationer:

* Ikterus eller nedsat leverfunktion
* Væsentlig blodtryksstigning
* Nyindsættende migrænelignende hovedpine
* Graviditet

Gelisse er et lokaltvirkende, lavdosis estriol-præparat, og forekomsten af nedenstående lidelser er derfor mindre sandsynlig end med systemisk østrogenbehandling.

Endometriehyperplasi og -karcinom

* Hos kvinder med en intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og -karcinom øget, når **systemiske** østrogener administreres alene i længere perioder. For østrogen-præparater til vaginal brug, hvor den systemiske eksponering over for østrogenet forbliver inden for det normale postmenopausale interval, frarådes det at tilføje et progestagen.
* Endometriets sikkerhed ved langtidsbrug (mere end 1 år) eller gentagen brug af lokal, vaginal østrogen er ukendt. Derfor bør behandlingen, hvis den gentages, evalueres mindst én gang årligt.
* Hvis der opstår blødning eller pletblødning på noget tidspunkt under behandlingen, skal årsagen hertil udredes, hvilket kan indebære endometriebiopsi til udelukkelse af endometriel malignitet.
* Stimulation med østrogen alene kan medføre præmalign eller malign omdannelse i tilbageværende foci med endometriose. Forsigtighed tilrådes derfor ved brug hos patienter, der har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, navnlig hvis de vides at have tilbageværende endometriose.

*Følgende risici har været associeret med systemisk HRT og gælder i mindre omfang østrogenpræparater til vaginal brug, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale område. Disse risici bør dog overvejes i tilfælde af langvarig eller gentagen brug af dette lægemiddel.*

Brystcancer

Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på, at der ikke er nogen øget risiko for brystcancer hos kvinder, der ikke tidligere har haft brystcancer, og som tager en lav dosis vaginalt administrerede østrogener. Det er ukendt, om en lav dosis vaginale østrogener stimulerer recidiv af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer meget sjældnere end brystcancer. Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på en let øget risiko hos kvinder, der tager systemisk HRT med østrogen alene. Den let øgede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

Venøs tromboemboli

* Systemisk HRT er forbundet med en 1,3-3 gange højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), fx dyb venøs trombose eller lungeemboli. VTE indtræffer oftere i de første år af HRT end senere hen (se pkt. 4.8).
* Patienter med kendt trombofili har en øget risiko for VTE. HRT øger muligvis denne risiko. Derfor er HRT kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).
* Anerkendte risikofaktorer for venøs tromboemboli omfatter brug af østrogener, højere alder, større operation, langvarig immobilisering, fedme (BMI >30 kg/m2), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ikke konsensus om den mulige påvirkning af varicer på venøs tromboemboli.

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Hormonsubstitutionsbehandling med præparater med systemisk virkning er forbundet med en øget risiko for lidelser i koronararterierne.

Iskæmisk slagtilfælde

Hormonsubstitutionsbehandling med præparater med systemisk virkning er forbundet med en øget risiko for iskæmisk slagtilfælde. Eftersom risikoen for slagtilfælde ved baseline i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for slagtilfælde med alderen hos kvinder, som bruger HRT (se pkt. 4.8).

Andre sygdomstilstande

Da østrogener med systemiske virkninger kan forårsage væskeretention eller stigning i plasmatriglycerider, bør patienter med henholdsvis hjertesygdomme eller nedsat nyrefunktion eller præeksisterende hypertriglyceridæmi observeres nøje i de første uger af behandlingen. Da Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel indeholder en lav dosis af estriol til lokalbehandling, forventes der ikke systemiske virkninger.

Patienter, der lider af svær nyreinsufficiens, bør observeres nøje, da det kan forventes, at niveauet af cirkulerende estriol er forhøjet.

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditær og erhvervet angioødem.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Gelisse og andre lægemidler.

Som følge af den vaginale administration og minimale systemiske absorption er det usandsynligt, at der vil forekomme nogle klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med Gelisse. Interaktioner med andre lokale vaginale behandlinger bør dog tages i betragtning.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata.

Graviditet

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel er ikke indiceret under graviditet.

Hvis der indtræder graviditet under brug af Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel, skal behandlingen straks seponeres.

Der foreligger ingen kliniske data for estriol vedrørende eksponering under graviditet.

Resultaterne fra de fleste af de epidemiologiske studier, der er relevante med hensyn til utilsigtet føtal eksponering for østrogener, viser ingen teratogen eller føtotoksisk virkning.

Amning

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel er ikke indiceret under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der rapporteres sædvanligvis bivirkninger pga. estriol hos 3-10 % af de behandlede patienter.

I starten af behandlingen, hvor slimhinden i vagina stadig er atrofisk, kan lokalirritation forekomme i form af varmefølelse og/eller kløe.

Bivirkninger, der er set i kliniske studier med Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel, er blevet klassificeret i henhold til deres hyppighed:

| **Systemorganklasse** | Almindelig (≥1/100 til <1/10)  | Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) |
| --- | --- | --- | --- |
| *Det reproduktive system og mammae* | Genital pruritus. |  |  |
|  |  | Bækkensmerter, udslæt på genitalier |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Pruritus på administrationsstedet |  |  |
|  | Irritation på administrationsstedet |  |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  | Candidiasis |  |
| *Nervesystemet*  |  | Hovedpine |  |
| *Hud og subkutane væv* | Pruritus |  |  |
|  | Prurigo |  |

Gelisse er en vaginalgel til lokal administration med en meget lav dosis estriol og selvbegrænsende systemisk eksponering (påvist at være næsten ubetydelig efter gentagen administration), og der er som sådan meget lille sandsynlighed for, at det forårsager de mere alvorlige bivirkninger, som er forbundet med oral substitutionsterapi med østrogen.

**Klasseeffekter i forbindelse med systemisk HRT**

*Følgende risici har været associeret med systemisk**HRT og gælder i mindre omfang østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale område.*

Ovariecancer

**Systemisk** HRT-behandling har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der bruger systemisk HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

**Systemisk** HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange forøget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af en sådan hændelse er mere sandsynlig i det første behandlingsår med HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiet er fremstillet nedenfor:

**WHI-studier – Yderligere risiko for VTE over 5** **års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval (år) | Tilfælde pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over en 5 årig periode | Risiko-ratio og 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere |
| **Oral østrogen - alene\*** |
| 50 − 59 | 7 | 1,2 (0,6 − 2,4) | 1 (-3 − 10) |

\* Studie med kvinder uden livmoder

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

* Behandling med **systemisk** HRT er associeret med en øget relativ risiko på op til 1,5 gange for iskæmisk slagtilfælde. Risikoen for hæmoragisk slagtilfælde er ikke forøget ved brugen af HRT.
* Den relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men den basale risiko er stærkt aldersafhængig. Den generelle risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, vil stige med alderen (se pkt. 4.4).

**WHI kombinerede studier – Yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\* over 5** **år behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alders-interval (år) | Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over en 5-årig periode | Risiko ratio og 95% CI | Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over 5 års behandling |
| 50 − 59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

\* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde.

Der er indberettet andre bivirkninger i forbindelse med systemisk østrogen/gestagen-behandling:

* Galdeblæresygdom
* Hud og subkutane væv: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
* Mulig demens i en alder over 65 år

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Estriols toksicitet er meget lav. Overdosis af Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel ved vaginal administration er meget usandsynlig. Utilsigtet indtagelse af høje doser kan medføre symptomer såsom kvalme, opkastning og vaginal blødning hos kvinder. Der findes ingen specifik antidot. Hvis det er nødvendigt, skal symptomatisk behandling indledes.

**4.10 Udlevering**

HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 CA 04. Estrogener.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Behandling af symptomer på vaginal østrogenmangel: Vaginalt appliceret østrogen lindrer symptomerne på vaginal atrofi, der skyldes østrogenmangel, hos postmenopausale kvinder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel blev undersøgt i et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret multicenterstudie hos postmenopausale kvinder med symptomer og tegn på vulvovaginal atrofi.

Intravaginal applikation af en lav dosis estriol (50 mikrogram pr. applikation) medførte en betydelig forbedring i modningsværdien af det vaginale epitel, den vaginale pH-værdi og tegn på vaginal atrofi såsom skrøbelighed, tørhed og bleghed af slimhinden og udglatning af folder. I respondentanalysen af symptomer (sekundært endepunkt) var vaginal tørhed statistisk signifikant efter 12 ugers behandling. Dette var ikke tilfældet for dyspareuni (p=0,095), vaginal pruritus, svie og dysuri.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter en enkelt administration af Gelisse 50 mikrokram/g vaginalgel absorberes estriol hurtigt, og maksimale estriolkoncentrationer i plasma på 106±63 pg/ml blev opnået efter 2 timer (interval 0,5-4 timer).

Efter 21 dages daglig behandling med Gelisse, var estriols gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (± standardafvigelse) 22,80 (±15,78) pg/ml. Efter maksimalt niveau (peak) falder estriols plasmakoncentrationer monoeksponentielt med en gennemsnitlig halveringstid på 1,65 ± 0,82 timer. Der forekommer ingen akkumulering.

Systemisk eksponering for estriol ved administration af Gelisse to gange ugentlig blev ikke undersøgt.

Næsten al (90 %) estriol bindes til albumin i plasma, og estriol bindes stort set ikke til det kønshormonbindende globulin (SHBG). Estriols metabolisme består hovedsageligt af konjugering og dekonjugering under cirkulation i det enterohepatiske kredsløb. Estriol udskilles hovedsageligt via urinen i konjugeret form. Kun en lille brøkdel (≤2 %) udskilles via fæces, hovedsageligt som ukonjugeret estriol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Estriols toksikologiske egenskaber er velkendte. Der er ingen non-kliniske data af relevans for vurderingen af sikkerheden ud over det, der allerede er behandlet i andre dele af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol (E422)

Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)

Natriumpropylparahydroxybenzoat (E217)

Polycarbophil

Carbopol

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Aluminiumstuber med 10 g og 30 g.

I en pakningsstørrelse med 10 g er tuben på 10 g pakket i en ydre kartonæske sammen med indlægssedlen og kan fås som to modeller:

• 1 forseglet blister med 10 applikatorer til engangsbrug med et påfyldningsmærke og 1 genanvendeligt stempel

 eller

• 1 forseglet pose med 1 applikator til flergangsbrug med et påfyldningsmærke og 1 genanvendeligt stempel.

I en pakningsstørrelse med 30 g er tuben også pakket i en ydre kartonæske sammen med indlægssedlen og kan fås i to modeller:

• 3 forseglede blistre, der hver indeholder 10 applikatorer til engangsbrug med et påfyldningsmærke og 1 genanvendeligt stempel

eller

• 1 forseglet pose med 1 applikator til flergangsbrug med et påfyldningsmærke og 1 genanvendeligt stempel.

**6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Italfarmaco S.A.

C/San Rafael 3

Pol. Ind. Alcobendas

28108 Madrid

Spanien

**Repræsentant**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

411 25 Göteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57514

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2016

Dato for seneste fornyelse: 11. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juni 2022