

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g vaginalgel innehåller 50 mikrogram estriol.

Hjälpämnen: 1 g vaginalgel innehåller 1,60 mg natriummetylparahydroxibensoat och 0,20 mg natriumpropylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalgel

Gelen är homogen, färglös, helt eller nästan genomskinlig.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtom på vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

För vaginalt bruk.

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller enbart östrogen.

Råd om hur behandlingen påbörjas och upprätthålls

Behandling med Gelistrol kan påbörjas när som helst efter att atrofisk vaginit har uppkommit.

Behandlingsstart: En applikator-dos vaginalgel dagligen under 3 veckor (lämpligen i samband med sänggåendet). Som underhållsbehandling rekommenderas en applikator-dos vaginalgel 2 gånger per vecka (lämpligen i samband med sänggåendet). Läkare bör bedöma eventuell fortsatt behandling efter 12 veckor.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen (se dock avsnitt 4.4).

Glömd dos ska appliceras så snart som möjligt, om inte mer än 12 timmar har förflutit. Har det senare inträffat ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid vanlig tidpunkt.

Administrering:

Gelistrol appliceras vaginalt med en applikator med dosmarkering. Användaranvisningar som finns nedan och i bipacksedeln ska följas noga.

Applikatorn (fylld till markeringen) ger en dos om 1 g vaginalgel innehållande 50 mikrogram estriol. Den fyllda applikatorn ska föras in i slidan och tömmas, helst på kvällen.

För att applicera gelen ligg ned med böjda knän och särade ben. För försiktigt in den öppna ändan av applikatorn djupt i slidan och tryck långsamt på kolven tills den når botten för att tömma gelen in i slidan.

Efter användning, dra ut kolven ur applikatorn. Därefter kan du antingen tvätta eller kasta bort applikatorn enligt anvisningar i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Känd trombofili/rubbning (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Akut leversjukdom eller tidigare genomgången leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska lokal östrogenbehandling endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt.

Under alla omständigheter ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och hormonersättningsbehandlingen ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel ska inte ges i kombination med östrogenpreparat för systemiskt bruk, då säkerhet och risker inte studerats med de östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling.

En intravaginal applikator kan orsaka mindre lokala skador, speciellt hos kvinnor med svår vaginal atrofi.

Varningar för hjälpämnen

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E 219) och natriumpropylparahydroxibensoat (E 217). Dessa kan orsaka allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan estriolbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. Dessa uppgifter samt uppgifterna om kontraindikationer och varningar ska användas som vägledning då man bestämmer vilka fysiska (bäcken och bröst) undersökningar som ska göras.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer").

Kontroller, inklusive mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Eventuella vaginala infektioner ska behandlas innan behandling med Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel påbörjas.

Tillstånd som behöver uppmärksammas

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd, eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten noga övervakas. Det bör beaktas att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel:

- Uterusmyom eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan avsnittet "Venös tromboembolisk sjukdom")
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet "Endometriehyperplasi")
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller vid konstaterat försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Gelistrol är ett estriolpreparat med låg dos som verkar lokalt och därför är sannolikheten för att tillstånden som nämns nedan förekommer mindre än med systemisk östrogenbehandling.

Endometriehyperplasi och karcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart **systemiskt** östrogen ges under lång tid. För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.
- Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (>1 år) eller upprepad behandling är inte fastställd. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling.
- Om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.
- Behandling med enbart östrogen till kvinnor kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Försiktighet bör därför iaktas vid behandling med denna produkt av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, framförallt om de har kvarvarande endometrios.

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på en något ökad risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen, vilket visar sig inom 5 års

användning och minskar med tiden efter avslutad behandling.

Venös tromboembolism

- Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Kranskärslssjukdom

Hormonsubstitution med preparat med systemisk effekt är associerad med en ökad risk för kranskärslssjukdom.

Ischemisk stroke

Hormonsubstitution med preparat med systemisk effekt är associerad med en ökad risk för ischemisk stroke. Eftersom risken för stroke vid baslinjen är starkt åldersberoende kommer dock den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT öka med stigande ålder (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener med systemisk effekt kan ge vätskeretention eller öka triglyceridnivåerna i plasma, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion eller med känd hypertriglyceridemi bör observeras noggrant under behandlingens första veckor. Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel innehåller en låg dos estriol för lokal behandling och därför förväntas ingen systemisk effekt.

Patienter med svår njurinsufficiens skall noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande estriol är förhöjd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel och andra läkemedel.

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Gelistrol. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Inga fertilitetsdata finns tillgängliga.

Graviditet

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel ska behandlingen snarast avbrytas.

För estriol finns inga kliniska data tillgängliga vid användning under graviditet.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några teratogena eller toxiska effekter på foster, när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

Amning

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel ska inte användas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av estriol brukar rapporteras hos 3-10 % av dem som behandlas.

I början av behandlingen, då slemhinnorna i vagina fortfarande är atrofiska, kan lokal irritation förekomma i form av värmekänsla och/eller klåda.

Biverkningar från kliniska prövningar med Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel presenteras enligt frekvens:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Genital klåda		
		Smärta i bäckenet, genitala utslag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på applikationsstället		
		Irritation på applikationsstället	
Infektioner och infestationer		Candidainfektion	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Hud och subkutan vävnad	Klåda		
		Prurigo	

Gelistrol är en lokalt administrerad vaginalgel med en mycket låg dos av estriol och självreglerande systemisk exponering (har visats vara i det närmaste försumbar vid upprepad administrering). Det är därför högst osannolik att Gelistrol orsakar de mer allvarliga reaktioner som setts vid oral substitutionsbehandling med östrogen.

Klasseffekter vid systemisk HRT

Följande risker är associerade med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt administrerade östrogenprodukter för vilka den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerad med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är

mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk, 95% CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med **systemisk** HRT är associerad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk, 95% CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid systemisk östrogen-gestagenbehandling:

- gallblåsesjukdom
- hudsjukdomar och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- trolig demens efter 65 års ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Toxiciteten hos estriol är mycket låg. Överdosering av Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel med applikator är högst osannolik. Symtom som kan uppträda vid fall av oavsiktligt intag är illamående, kräkning och vaginal blödning hos kvinnor. Det finns ingen specifik antidot. Vi behov kan symptomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: östrogener, ATC-kod: G03CA04.

Behandling av vaginala östrogenbristsymptom: Vaginalt administrerad östrogen lindrar symtomen av vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel undersöktes i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie på postmenopausala kvinnor med symptom och tecken på vulvovaginal atrofi.

Intravaginal applikation med lågdos estriol (50 mikrogram per applikation) gav en signifikant förbättring vid mätning av mognad av vagninalepitel, vaginalt pH och tecken på vaginal atrofi som skörhet, torrhet, blek mukosa och utslätning av veck. Från analysvaren av symtomen (sekundärt resultatmått) nåddes statistisk signifikans för vaginal torrhet men inte för dyspareuni ($p = 0,095$), vaginal pruritus, brännande känsla och dysuri efter 12-veckors behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av en dos Gelistrol 50 mikrogram/g vaginalgel absorberas estriol snabbt och maximal plasmakoncentration av estriol på 106 ± 63 pg/ml nåddes efter 2 (intervall 0,5-4) timmar.

Efter daglig dosering med Gelistrol i 21 dagar var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av estriol ($\pm$ standardavvikelse) $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml. Efter det högsta värdet, minskar plasmakoncentrationen av estriol mono-exponentiellt med en genomsnittlig halveringstid på $1,65 \pm 0,82$ timmar. Ingen ackumulering inträffar.

Systemisk exponering av estriol vid administrering med Gelistrol två gånger i veckan har inte undersökts.

Nästan allt estriol (90%) binds till albumin i plasma och estriol binds knappt alls till könshormon-bindande globulin (SHBG). Estriols metabolism består huvudsakligen av konjugering och dekonjugering under enterohepatiskt kretslopp. Estriol utsöndras huvudsakligen i urinen i konjungerad form. Endast en liten del ($\leq 2\%$) utsöndras vid faeces, främst som okonjungerat estriol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos estriol är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E 422)
Natrimetylparahydroxibensoat (E 219)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E 217)
Polykarbofil
Karbopol
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Aluminiumtuber à 10 g och 30 g.

Förpackningsstorleken 10 g innehåller en tub förpackad i en ytterkartong tillsammans med en bipacksedel och kan tillhandahållas i två förpackningstyper:

- 1 blister innehållande 10 dosmarkerade engångsapplikatorer och 1 kolv som ska återanvändas eller:
- 1 plastficka innehållande 1 återanvändbar applikator med dosmarkering och 1 kolv som ska återanvändas.

Förpackningsstorleken 30 g innehåller också en tub förpackad i en ytterkartong tillsammans med en bipacksedel och kan tillhandahållas i två förpackningstyper:

- 3 blister innehållande 10 dosmarkerade engångsapplikatorer och 1 kolv som ska återanvändas, eller:
- 1 plastficka innehållande 1 återanvändbar applikator med dosmarkering och 1 kolv som ska återanvändas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43093

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2010-08-27

Datum för förnyat godkännande: 2015-07-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-09