

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gepretix 100 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää:

progesteroni.....100 mg

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: soijalesitiini

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Kananmunanmuotoinen, luonnonvalkoinen, pehmeä liivatekapseli, joka on n. 12 mm pitkä ja n. 8 mm leveä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gepretix on tarkoitettu aikuisten naisten hoitoon.

Suun kautta:

- Progesteronivajeen aiheuttamat kuukautiskierron häiriöt, erityisesti kuukautisten epäsäännöllisyys
- Estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon lisänä postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohtu tallella.

Emättimeen:

- Luteaalivaiheen tukeminen hedelmöityshoitojen hoitokierroilla.
- Ennenaikaisen synnytyksen estäminen yksisikiöraskaudessa naisilla, joiden kohdunkaula on lyhentynyt (kohdunkaulan pituus toisen raskauskolmanneksen aikaisessa ultraäänitutkimuksessa ≤ 25 mm) ja joilla voi olla anamneesissa spontaani ennenaikainen synnytys (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttöaiheen mukainen suositeltu annos on:

Suun kautta:

- *Luteaalivaiheen häiriöt (epäsäännölliset kuukautiset):* Valmistetta otetaan 10 vuorokauden ajan kussakin kuukautiskierrossa, yleensä kierron päivinä 17–26 nämä päivät mukaan lukien.

Keskimääräinen annostus on 200–300 mg progesteronia vuorokaudessa kerta-annoksena tai jaettuna kahteen annokseen, esim. 200 mg illalla nukkumaanmenon yhteydessä ja tarvittaessa 100 mg aamulla.

- *Vaihdevuosisoireiden hoito:* Pelkkää estrogeenihoitoa ei suositella menopausaalisille naisille, joilla on kohtu tallella. Estrogeenihoitoon on lisättävä 200 mg progesteronia kerta-annoksena nukkumaanmenon yhteydessä vähintään 12–14 päivänä kuukaudessa eli jokaisen hoitokson kahtena viimeisenä viikkona, minkä jälkeen potilas on ottamatta korvaushoitoja noin yhden viikon ajan, jolloin hänellä saattaa esiintyä tyhjennysvuotoa.

Emättimeen:

- *Luteaalivaiheen tukeminen hedelmöityshoitojen hoitokierroilla:* Suositeltu annos on 600 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen: yksi annos aamulla, toinen keskipäivällä ja kolmas nukkumaanmenon yhteydessä. Hoito aloitetaan viimeistään kolmantena päivänä munasolujen keräyksestä, ja sitä jatketaan vähintään 7. raskausviikolle ja enintään 12. raskausviikolle.
- *Ennenaikaisen synnytyksen estäminen yksisikiöraskaudessa naisilla, joiden kohdunkaula on lyhentynyt ja joilla voi olla anamneesissa spontaani ennenaikainen synnytys:* Annostus on 200 mg vuorokaudessa illalla nukkumaanmenon yhteydessä noin 20. raskausviikolta 34. raskausviikolle. Tietoa yhteisestä päätöksenteosta, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Gepretix-valmistetta pediatrisille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Gepretix-valmistetta iäkkäille potilaille.

Antotapa

Suun kautta:

Lääkevalmistetta ei pidä ottaa ruuan kanssa. Valmistetta otetaan mieluiten illalla nukkumaanmenon yhteydessä. Toinen annos otetaan aamulla.

Emättimeen:

Työnnä kapselit syvälle emättimeen sormella.

4.3 Vasta-aiheet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- diagnosoimaton verenvuoto sukuelimistä
- ikterus
- vaikea maksan toimintahäiriö
- maksakasvaimet
- epäilty tai vahvistettu rintojen tai sukuelinten kasvain
- tromboflebiitti
- tromboemboliset sairaudet (aktiiviset tai anamneesissa olevat)
- aivoverenvuoto
- porfyria
- keskeytynyt keskenmeno
- sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (ks. kohta 4.4)
- estrogeeneihin liittyvä vasta-aihe, kun Gepretix-valmistetta käytetään hormonikorvaushoidossa yhdessä estrogeenivalmisteen kanssa (ks. kyseisen estrogeeniä sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto).

Gepretix sisältää soijalesitiiniä. Maapähkinälle tai soijalle allergisten potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suositteluihin käyttöaiheisiin käytettynä tämä lääke **EI OLE EHKÄISYVALMISTE**.

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmäkäytön riskit postmenopausaalissa hormonihoidossa on kuvattu yksityiskohtaisesti kunkin estrogeeniä sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa.

- Potilaita on seurattava huolellisesti, jos heillä on anamneesissa laskimotromboosi.
- Jos potilaalla esiintyy kohtuverenvuotoa, ennen lääkkeen määräämistä on selvitettävä vuodon syy ja tutkittava erityisesti kohdun limakalvo.
- Koska metabolisia riskejä ja tromboemolian riskiä ei voida kokonaan sulkea pois, valmisteen käyttö on lopetettava, jos potilaalla esiintyy jokin seuraavista:
 - silmien häiriöt, kuten näön heikentyminen, diplopia ja verkkokalvon verisuonien leesiot
 - tromboemboliset tai tromboottiset laskimotapahtumat sijainnista riippumatta
 - vaikea päänsärky.
- Jos potilaan kuukautiset jäävät pois hoidon aikana, on varmistettava, ettei hän ole raskaana.
- Raskauden aikana Gepretix 100 mg tai Gepretix 200 mg -valmistetta saa käyttää vain ensimmäisellä raskauskolmanneksella ja vain emättimeen.
- Kattava lääkärintarkastus on tehtävä ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti hoidon aikana.
- Mikronoidun progesteronin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa harvoin johtaa raskausmaksataudin tai hepatosellulaarisen maksasairauden kehittymiseen.
- Hoito on lopetettava, jos potilaalla todetaan keskeytynyt keskenmeno.

Varotoimet

- Verenvuoto emättimestä edellyttää aina tutkimuksia.

Varoitus, joka koskee ainoastaan luteaalivaiheen tukemista hedelmöityshoitojen hoitokierroilla:

- Gepretix-valmistetta saa käyttää vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja vain emättimeen.

Varotoimet, jotka koskevat ainoastaan ennenaikaisen synnytyksen estämistä yksisikiöraskaudessa naisilla, joiden kohdunkaula on lyhentynyt ja joilla voi olla anamneesissa spontaani ennenaikainen synnytys:

Ennen hoidon aloittamista:

- Potilaan kanssa on keskusteltava saatavilla oleviin vaihtoehtoihin liittyvistä haitoista ja hyödyistä. Lääkäri ja potilas päättävät yhdessä, mikä hoidosta on sopivin (ks. kohta 5.1).
- Sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen on suljettava pois (ks. kohta 4.3). Jos sikiökalvot puhkeavat hoidon aikana, Gepretix-hoito on lopetettava.

Lääkärintarkastukset/seuranta

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, potilaan anamneesi ja sukuanamneesi on selvitettävä perusteellisesti. Potilaalle on tehtävä lääkärintarkastus (mukaan lukien gynekologinen sisätutkimus ja rintojen tutkiminen), jossa otetaan huomioon saadut tiedot sekä vasta-aiheet ja käyttöä koskevat varoitukset. Hoidon aikana määrääaikaisten tarkastusten aikaväli ja sisältö on suositeltavaa mukauttaa kunkin potilaan yksilölliseen tilanteeseen. Potilaille on kerrottava, millaiset rintojen muutokset on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset, kuten mammografia, toteutetaan nykyisen seulontakäytännön mukaisesti ja potilaan yksilölliset kliiniset tarpeet huomioon ottaen.

Kohdun limakalvon liikakasvu

Jos naisella on kohtu tallella, säännöllinen kuukautisvuotomainen tyhjennysvuoto on todennäköistä estrogeenin ja Gepretix-valmisteen yhdistelmähoidon aikana. Tällainen vuoto voi vähentyä tai loppua kokonaan kohdun limakalvon atrofian lisääntyessä pitkäaikaishoidon aikana. Jos tyhjennysvuotoa ei esiinny, kohdun limakalvon liikakasvun mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos tällaista läpäisy- tai tiputteluvuotoa esiintyy myöhemmin hoidon aikana tai se jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, syy on selvitettävä. Osana selvitystä voidaan tutkia kohdun limakalvon biopsianäyte maligniteetin poissulkemiseksi.

Pitkäkestoinen (> 5 vuoden) yhdistelmähoito estrogeenillä ja progesteronilla, kuten Gepretix-valmisteella, saattaa suojata kohdun limakalvoa vähemmän kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmät. Tämän vuoksi suositellaan kohdun limakalvon säännöllistä seurantaa.

Gepretix sisältää soijalesitiiniä

Gepretix sisältää soijalesitiiniä ja saattaa aiheuttaa yliherkkyysoireita (nokkosihottumaa) ja anafylaktisen sokin. Maapähkinälle tai soijalle allergisten potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gepretix voi muuttaa bromokriptiinin vaikutusta ja saattaa suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa.

Maksan CYP450-3A4-järjestelmää tunnetusti indusoivat lääkkeet, kuten barbituraatit, epilepsialääkkeet (fenytoiini, karbamatsipiini), rifampisiini, fenyylibutatsoni, spironolaktoni, griseofulviini, jotkin antibiootit (ampisilliinit, tetrasykliinit) sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, voivat lisätä progesteronin metaboliaa ja eliminaatiota.

Ketokonatsoli ja muut CYP450-3A4:n estäjät voivat lisätä progesteronin biologista hyötyosuutta.

Progesteroni voi vaikuttaa maksan ja/tai umpieritysjärjestelmän toimintaa arvioivien laboratoriotutkimusten tuloksiin.

Progesteronit voivat heikentää glukoosinsietoa ja siten suurentaa insuliiniresistenssiä tai resistenssiä mille tahansa muulle diabeteslääkkeelle diabetespotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Luontaista progesteronia voidaan antaa suun kautta, emättimeen tai lihakseen luteaalivaiheen tukemiseen vähintään 7. raskausviikolle ja enintään 12. raskausviikolle asti. Luontaista progesteronia voidaan antaa emättimeen myös ennenaikaisen synnytyksen estämiseen 20. raskausviikolta 34. raskausviikolle asti.

Raskaus

Luontaisen progesteronin käytöllä alkuraskauden aikana ei ole todettu olevan yhteyttä sikiön epämuodostumiin.

Imetys

Progesteronia ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana. Progesteroni erittyy ihmisillä äidinmaitoon havaittavissa määrin.

Hedelmällisyys

Koska tämä lääkevalmiste on tarkoitettu luteaalivaiheen tukemiseen naisille, joiden hedelmällisyys on heikentynyt tai jotka ovat hedelmättömiä, sillä ei ole tunnettuja haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gepretix-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu, kun lääkevalmistetta on otettu suun kautta:

| Elinjärjestelmäluokka | Yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10) | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) | Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000) | Hyvin harvinaiset (< 1/10\ 000) |
|------------------------------------|---|--|--|------------------------------------|
| Sukupuolielimet ja rinnat | Epäsäännölliset kuukautiset Amenorrea Metrorragia | Mastodynia | | |
| Hermosto | Päänsärky | Uneliaisuus Hetkellinen huimauksen tunne | | Masennus |
| Ruoansulatuselimistö | | Oksentelu Ripuli Ummetus | Pahoinvointi | |
| Maksa ja sappi | | Kolestaattinen ikterus | | |
| Immuunijärjestelmä | | | Anafylaktistyyppiset reaktiot | Nokkosihottuma |
| Iho ja ihonalainen kudokset | | Kutina Akne | | Maksaläiskät |

Uneliaisuutta ja/tai hetkellistä huimauksen tunnetta esiintyy erityisesti samanaikaisen hypoestrogenismin yhteydessä. Nämä haittavaikutukset häviävät välittömästi ja vaikuttamatta hoidon hyötyihin, kun annosta pienennetään tai estrogeenipitoisuus suurenee.

Jos hoitajakso aloitetaan liian aikaisin (erityisesti jos se aloitetaan ennen kuukautiskierron 15. päivää), kuukautiskierto voi lyhentyä tai verenvuotoa voi esiintyä muulloin kuin tyhjennysvuodon aikana.

Yleisesti ottaen progesteronihoidon yhteydessä on havaittu ja esiintynyt kuukautisten muutoksia, amenorreaa ja välivuotoja.

Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu postmenopausaalisilla naisilla hormonikorvaushoitona käytetyn estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä:

- estrogeeniriippuvainen hyvän- tai pahanlaatuinen kasvain, kuten kohdun limakalvon karsinooma
- laskimotromboemboliaa, kuten alaraajan tai lantion alueen syvien laskimoiden tromboosia, sekä keuhkoemboliaa esiintyy hormonikorvaushoitoa käyttävillä useammin kuin sitä käyttämättömillä
- sydäninfarkti ja aivohalvaus
- sappirakon häiriöt
- ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum ja vaskulaarinen purppura
- mahdollinen dementia.

Estrogeenien ja progestiiniyhdistelmäkäytön haittavaikutuksia postmenopausaalisessa hormonihoidossa on kuvattu yksityiskohtaisesti kunkin estrogeenilääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa.

Anto emättimeen

Paikallista intoleranssia (polte, kutina tai rasvainen eritevuoto) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu julkaisuissa, mutta sen ilmaantuvuus on erittäin harvinainen.

Kun valmistetta käytetään suositusten mukaisesti, ohimenevää väsymystä tai huimausta voi esiintyä 1–3 tunnin kuluessa lääkkeenotosta.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat laajaan markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen progesteronin annosta emättimeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| | |
|---|---|
| Elinjärjestelmä | Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |
| Iho ja ihonalainen kudος | Kutina |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Verenvuoto emättimestä Eritevuoto emättimestä |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Polte |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kohdassa 4.8 kuvatut haittavaikutukset ovat yleensä yliannostuksen merkkejä. Ne häviävät ilman hoitoa, kun annostusta pienennetään.

Tavanomainen annostus voi olla liian suuri joillekin potilaille, joilla progesteronin endogeenisen erityksen epästabilius jatkuu tai uusiutuu, jotka ovat erityisen herkkiä vaikuttavalle aineelle tai joilla veren samanaikainen estradiolipitoisuus on liian pieni. Näissä tapauksissa on toimittava seuraavasti:

- Jos potilaalla esiintyy uneliaisuutta tai hetkellistä huimausta, annostusta on pienennettävä tai progesteroni on annettava ILLALLA NUKKUMAANMENON YHTEYDESSÄ, 10 vrk:n ajan kussakin kuukautiskierrossa.
- Jos kuukautiskierto lyhenee tai potilaalla esiintyy tiputteluvuotoa, hoito on aloitettava myöhemmin kuukautiskierron aikana (esim. päivänä 19 päivän 17 sijasta).
- Perimenopaussin aikana ja menopaussin hoitoon käytettävän hormonikorvaushoidon yhteydessä on tarkastettava, että estradiolipitoisuus on riittävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, ATC-koodi: G03DA04

Gepretix, joka sisältää mikronisoitua progesteronia, suurentaa plasman progesteronipitoisuutta merkittävästi peroraalisen käytön jälkeen ja korjaa siten progesteronivajetta.

Vaikuttava aine progesteroni on kemiallisesti samanlaista kuin progesteroni, jota keltarauhanen tuottaa naisen munasarjakierron aikana. Se käynnistää monia biologisia toimintoja, pääasiassa aiemmin estrogeeneille herkistyneissä kohdekudoksissa. Progesteroni saa kohdun limakalvon siirtymään proliferatiivisesta vaiheesta sekretoriseen vaiheeseen.

Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, ja pelkkä estrogeenihoito ilman progesteronia suurentaa kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riskiä. Progesteronin lisääminen hoitoon pienentää estrogeenin aiheuttamaa kohdun limakalvon liikakasvun riskiä huomattavasti naisilla, joille ei ole tehty kohdunpoistoa.

Ennenaikaisen synnytyksen estäminen

Progesteroni on tärkeää raskauden aikana, sillä se rauhoittaa kohtua vähentämällä kohdun supistelua stimuloivien prostaglandiinien tuotantoa. Progesteroni myös vähentää matriksimetalloproteiinaasien vapautumista. Matriksimetalloproteiinaasit voivat aiheuttaa kohdunkaulan kypsymistä ja pehmenemistä estämällä supistuksiin liittyvien proteiinigeenien ilmentymistä kohtulihaksessa (ionikanavat, oksitosiini- ja prostaglandiinireseptorit sekä aukkoliitokset).

Vaikka progesteronin pitoisuus äidin verenkierrossa ei muutu merkittävästi synnytystä edeltävinä viikkoina, sekä täysiaikaisen että ennenaikaisen synnytyksen käynnistyminen liittyy progesteronin aktiivisuuden funktionaaliseen vähenemiseen kohdussa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta

Mikronisoitu progesteroni imeytyy ruoansulatuskanavasta. Plasman progesteronipitoisuudet suurenevat ensimmäisen tunnin kuluttua annosta, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua annosta.

Johtuen hormonin retentioajasta kudoksissa vuorokausiannos vaikuttaa olevan tarpeen jakaa kahteen erilliseen, 12 tunnin välein otettavaan osa-annokseen, jotta saavutetaan hormoniaaltistus koko vuorokauden ajaksi.

Emättimeen

Valmiste imeytyy emättimen limakalvojen läpi nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–6 tunnin kuluttua lääkkeenannosta. Kun valmistetta on annettu 100 mg aamulla ja 100 mg illalla, plasmassa saavutetaan 24 tunniksi keskipitoisuus 9,7 ng/ml (30,9 nmol/l). Tämä annostus (200 mg/vrk) stabiloi plasman fysiologisia progesteronipitoisuuksia, jotka ovat samankaltaisia kuin kuukautiskierron luteaalivaiheessa normaalin ovulaation jälkeen todettavat pitoisuudet.

Progesteronemian yksilölliset vaihtelut ovat vähäisempiä emättimeen annon yhteydessä, ja tulokset ovat siten tämän reitin osalta paremmin ennustettavissa.

Yli 200 mg:n vuorokausiannoksilla saavutettavat plasman progesteronipitoisuudet ovat verrattavissa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikaisiin pitoisuuksiin.

Jakautuminen

Progesteroni sitoutuu noin 96–99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin (50–54-prosenttisesti) ja transkortiiniin (43–48-prosenttisesti).

Biotransformaatio

Plasmassa ja virtsassa esiintyvät metaboliitit ovat identtisiä niiden metaboliittien kanssa, joita havaitaan, kun progesteronia on erittynyt fysiologisesti keltarauhasesta: plasmassa päämetaboliitit ovat 20- α -hydroksi, Δ -4-pregnenoloni ja 5- α -dihydroprogesteroni. 5 β -pregnenolonin pitoisuus plasmassa ei suurene progesteronin emättimeen annon jälkeen.

Eliminaatio

Eliminaatio virtsaan tapahtuu 95-prosenttisesti glukuronidikonjugaattimetaboliitteina, pääasiassa 3- α -5- β -pregnaanidiolina (pregnandiolina), minkä osoittaa sen pitoisuuden asteittainen suureneminen (kunnes saavutetaan enimmäispitoisuus 142 ng/ml 6. tunnin kohdalla).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Mikronisoidun progesteronin farmakokinetiikka (sekä imeytyminen että eliminaatio) oli annetusta annoksesta riippumatonta, ja annossuhteisuus on vahvistettu. Farmakokinetiikassa esiintyy jonkin verran vaihtelua, jolla ei ole kliinistä merkitystä. Yksilön farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät kuitenkin samoina usean kuukauden ajan, mikä mahdollistaa annostuksen asianmukaisen, yksilöllisen mukauttamisen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Merkittävä määrä selviin farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin suhteisiin liittyvää julkaistua tietoa tukee luontaisen mikronisoidun progesteronin tehoa erityisesti seuraavissa käyttöaiheissa:

- kuukautisten epäsäännöllisyys ja käyttö estrogeenin lisänä postmenopausaalisille naisille, joilla on kohtu tallella (hormonihoito).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viiniköynnöksen siemenöljy

Soijalesitiini

Kapselin kuori:

- Liivate
- Glyseroli
- Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

15 kapselia lämpösinetöidyssä läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al)

30 kapselia lämpösinetöidyssä läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al)

45 kapselia lämpösinetöidyssä läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al)

60 kapselia lämpösinetöidyssä läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al)

90 kapselia lämpösinetöidyssä läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al)

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37155

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gepretix 100 mg, kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller:

Progesteron 100 mg

Hjälpämne med känd effekt: sojalecitin

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Äggformad mjuk, benvit gelatinkapsel cirka 12 mm lång och ca 8 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gepretix är avsett för vuxna kvinnor.

Oral användning:

- Cykelrubbingar på grund av progesteronbrist, i synnerhet menstruationsrubbingar.
- Tillägg vid menopausal hormonbehandling (MHT) med östrogen hos postmenopausala kvinnor med intakt livmoder.

Vaginal användning:

- Som lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART)
- För att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd som har kort cervix (cervix ≤ 25 mm vid ultraljud i andra trimestern) oavsett om kvinnan tidigare genomgått spontan för tidig förlossning eller ej (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är följande, beroende på indikationen.

Oral användning:

- *Vid brist på gulkroppshormon (oregelbunden menstruation):* Läkemedlet ska tas i 10 dagar per cykel, vanligen från den 17:e till och med den 26:e dagen. Genomsnittlig dos är 200 till 300 mg progesteron per dag, tagen som 1 eller 2 doser, dvs. 200 mg på kvällen vid läggdags plus 100 mg på morgonen vid behov.
- *Vid behandling som tillägg vid MHT:* Utöver östrogen ska en dos på 200 mg progesteron tas vid läggdags minst 14 dagar per månad, dvs. under de sista 2 veckorna i varje behandlingssekvens. Därefter kan en bortfallsblödning förväntas.

Vaginal användning:

- *Som lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART):* Den rekommenderade dosen är 600 mg/dygn, uppdelat på tre doser: en på morgonen, en mitt på dagen och en vid sänggående. Behandlingen ska inledas senast tredje dagen efter uttag av oocyter och pågå minst till den 7:e graviditetsveckan men inte längre än till den 12:e graviditetsveckan.
- *För att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd som har kort cervix:* Doseringen är 200 mg/dygn som tas till kvällen vid sänggående, från cirka vecka 20 till vecka 34 av graviditeten. För information om gemensamt beslutstagande, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Gepretix för en pediatrisk population.

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Gepretix för äldre.

Administreringssätt

Oral användning:

Läkemedlet ska inte tas tillsammans med mat, utan helst på kvällen vid läggdags. Den andra dosen ska tas på morgonen.

Vaginal användning:

Kapslarna förs in djupt i slidan med ett finger.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- odiagnostiserad vaginalblödning
- gulsot
- svår leverdysfunktion
- levertumörer
- misstänkt eller bekräftad neoplas i bröst eller könsorgan
- tromboflebit
- tromboemolisk sjukdom, aktiv eller i anamnesen
- hjärnblödning
- porfyri
- uteblivet missfall
- för tidig vattenavgång (PPROM) (se avsnitt 4.4)
- vid kontraindikation relaterad till östrogen när Gepretix används för MHT tillsammans med ett östrogen (se produktresumén för det aktuella östrogeninnehållande läkemedlet).

Gepretix innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Under de rekommenderade användningsförhållandena är denna behandling **INTE ETT PREVENTIVMEDEL.**

Riskerna med kombinerad användning av östrogen och gestagen för postmenopausal hormonbehandling beskrivs ingående i produktresuméerna för de aktuella östrogeninnehållande läkemedlen.

- Patienterna måste övervakas noga om de har en anamnes med ventrombos.

- Får ej förskrivas vid livmoderblödning förrän orsaken har fastställts, framför allt med endometrieundersökning.
- På grund av att metabola risker och risk för tromboembolism inte kan uteslutas helt ska administrering avbrytas vid:
 - okulära tillstånd, som synnedsättning, diplopi och lesioner i retinala kärl
 - venösa tromboemboliska eller trombotiska händelser, oavsett lokalisering
 - svår huvudvärk.
- Vid utveckling av amenorré under behandlingen ska det säkerställas att patienten inte är gravid.
- Användning av Gepretix under graviditet ska endast ske under första trimestern, och läkemedlet får endast ges vaginalt.
- En fullständig läkarundersökning ska utföras innan behandlingen inleds och därefter regelbundet under behandlingen.
- I sällsynta fall kan användning av mikroniserat progesteron under andra och tredje trimestern av graviditeten medföra utveckling av graviditetskolestas eller hepatocellulär leversjukdom.
- Om uteblivet missfall konstateras ska behandlingen avbrytas.

Försiktighetsåtgärder

- Vaginala blödningar ska alltid utredas.

Varning som specifikt gäller lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART):

- Gepretix ska bara användas under graviditetens första tre månader och endast administreras vaginalt.

Specifika försiktighetsåtgärder vid förhindrande av för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd som har kort cervix oavsett om kvinnan tidigare genomgått spontan för tidig förlossning eller ej:

Före behandlingsstart:

- Riskerna och fördelarna med tillgängliga alternativ ska diskuteras med patienten. Läkaren och patienten ska fatta ett gemensamt beslut om vilken behandling som är mest lämplig (se avsnitt 5.1)
- För tidig vattenavgång (PPROM) ska uteslutas (se avsnitt 4.3). I händelse av för tidig vattenavgång under behandlingen ska behandlingen med Gepretix avbrytas.

Läkarundersökning/uppföljning

Innan MHT sätts in eller återinsätts ska en fullständig personlig och familjär anamnes tas upp. Kroppsundersökning (inklusive bäcken och bröst) ska vägledas av denna samt av kontraindikationerna och varningarna. Under behandling rekommenderas regelbundna kontroller anpassade till den enskilda kvinnan vad gäller frekvens och typ. Kvinnorna ska informeras om vilka förändringar av bröstet som ska rapporteras till läkare eller sjuksköterska. Undersökningar, inklusive med lämplig bilddiagnostik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med aktuell vedertagen screeningpraxis och anpassad till patientens kliniska behov.

Endometriehyperplasi

Hos kvinnor med intakt livmoder förekommer troligen regelbundna menstruationsliknande bortfallsblödningar under behandlingen med östrogen och Gepretix. Sådan blödning kan minska eller upphöra helt med ökande endometrieatrofi under långtidsbehandling. I frånvaro av bortfallsblödning ska endometriehyperplasi uteslutas med lämpliga metoder.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om sådan genombrottsblödning eller stänklödning förekommer senare under behandlingen, eller fortsätter efter att behandlingen har avslutats, ska orsaken utredas; endometriebiopsi kan vara aktuellt för att utesluta endometrie-cancer.

Långtidsbehandling (>5 år) med kombinationer av östrogen och progesteron, som Gepretix, kan ge mindre endometrieskydd än kombinationer av östrogen och gestagen. Därför rekommenderas regelbundna endometriekontroller.

Gepretix innehåller sojalecitin

Gepretix innehåller sojalecitin och kan orsaka överkänslighetsreaktioner (urtikaria) och anafylaktisk chock. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gepretix kan påverka effekterna av bromokriptin och eventuellt öka koncentrationen av ciklosporin i plasma.

Läkemedel som inducerar leverenzymet CYP450-3A4, såsom barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylobutazon, spironolaktin, griseofulvin, vissa antibiotika (ampicilliner, tetracykliner) och även växtbaserade preparat innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka metabolismen och elimineringen av progesteron.

Ketokonazol och andra hämmare av CYP450-3A4 kan öka progesterons biotillgänglighet.

Progesteron kan påverka resultaten av laboratorieundersökningar av levern och/eller endokrina funktioner.

Gestagener kan minska glukostoleransen och därigenom öka insulinresistensen eller resistensen mot andra diabetesläkemedel som används av patienter med diabetes mellitus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Naturligt progesteron kan ges oralt, vaginalt eller intramuskulärt som lutealfasstöd till minst 7:e graviditetsveckan och inte senare än till 12:e graviditetsveckan. Naturligt progesteron kan också ges vaginalt för att förhindra för tidig födsel, från 20:e graviditetsveckan till 34:e graviditetsveckan.

Graviditet

Inget samband har upptäckts mellan moderns användning av naturligt progesteron i tidig graviditet och fostermisbildningar.

Amning

Progesteron ska inte användas under amning. Detekterbara mängder progesteron utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Eftersom detta läkemedel är avsett för att stödja lutealfasen hos subfertila eller infertila kvinnor, finns det ingen känd skadlig effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gepretix har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har setts vid oral administrering:

| Organsystemklass | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) |
|---|--|--|---|--|
| Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst | Oregelbunden menstruation Amenorré Metrorragi | Mastodyni | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Dåsighet Kortvarig yrsel | | Depression |
| Magtarmkanalen | | Kräkningar Diarré Förstoppning | Illamående | |
| Lever och gallvägar | | Kolestatisk gulsot | | |
| Immunsystemsjukdomar | | | Anafylaktoida reaktioner | Urtikaria |
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad | | Klåda Akne | | Kloasma |

Dåsighet och/eller kortvarig yrsel ses särskilt vid samtidig hypoöstrogenism. Dessa effekter upphör omedelbart utan att påverka behandlingsnyttan när doserna reduceras eller bildningen av östrogen ökar.

Om behandlingssekvensen påbörjas för tidigt i månaden, särskilt före den 15:e dagen i cykeln, kan cykeln förkortas eller mellanblödning förekomma.

Förändringar i menstruationen, amenorré eller mellanblödningar har setts och kopplats till användning av progesteron generellt.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med hormonersättningsterapi med östrogen/gestagen hos postmenopausala kvinnor:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t.ex. endometrie cancer.
- Venös tromboembolism, dvs. trombos i djupa ben- eller bäckenvenor liksom lungembolism, förekommer oftare hos användare av hormonersättningsterapi än hos icke-användare.
- Hjärtinfarkt och stroke.
- Gallblåseproblem.
- Rubbningar i hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura.
- Möjlig demens.

Detaljerad information om biverkningarna av kombinerad användning av östrogener och gestagener för postmenopausal hormonterapi finns i produktresuméerna för de aktuella östrogeninnehållande läkemedlen.

Vaginal administrering

Lokal intolerans (brännande känsla, klåda eller oljig flytning) har observerats i kliniska studier och rapporterats i publikationer, men förekomsten är väldigt sällsynt.

Vid rekommenderad användning kan övergående trötthet eller yrsel uppstå inom 1–3 timmar efter att läkemedlet tagits.

Rapportering av biverkningar efter godkännandet för försäljning

Informationen nedan baserar sig på omfattande erfarenhet efter godkännandet för försäljning från vaginal administrering av progesteron.

Biverkningarna presenteras efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| | |
|---|--|
| Organsystemklass | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad | Klåda |
| Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst | Vaginal blödning Vaginal flytning |
| Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe | Brännande känsla |

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.8 är vanligen tecken på överdosering. De försvinner utan behandling när dosen minskas.

Vanlig dos kan vara för hög hos vissa personer på grund av kvarvarande eller återkommande instabil endogen utsöndring av progesteron, särskild känslighet för substansen eller mycket låga, samtidiga östradiolkoncentrationer i blodet. I sådana situationer:

- Dosen ska minskas eller också ska progesteron administreras VID LÄGGDAGS PÅ KVÄLLEN, 10 dagar per cykel, om dåsighet eller kortvarig yrsel förekommer.
- Behandlingen ska påbörjas senare i cykeln (t.ex. dag 19 istället för dag 17) om cykeln förkortas eller stänklödning förekommer.
- Kontrollera att östradiolkoncentrationen är tillräcklig under den perimenopausala perioden och vid hormonersättningsterapi för menopaus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener.
ATC-kod: G03DA04

Gepretix, som innehåller mikroniserat progesteron, höjer plasmakoncentrationen av progesteron signifikant efter oral användning. Det korrigerar därför progesteronbrist.

Det aktiva innehållsämnet, progesteron, är kemiskt identiskt med det progesteron som produceras av corpus luteum under kvinnans ovariecykel. Det utövar biologiska effekter, främst på målvävnader som

tidigare sensibiliserats av östrogener. Progesteron omvandlar proliferativt endometrium till sekretoriskt tillstånd.

Hos postmenopausala kvinnor främjar östrogener endometriets tillväxt och utan motverkan av progesteron ökar östrogenet risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer. Tillägget av progesteron minskar i hög grad den östrogeninducerade risken för endometrie hyperplasi hos icke-hysterektomiserade kvinnor.

För att förhindra för tidig förlossning

Progesteron är viktigt under graviditeten för att hålla livmodern avslappnad genom att begränsa produktionen av prostaglandiner som stimulerar livmodern att dra ihop sig. Progesteron begränsar också utsöndring av matrix-metalloproteinaser, som kan få cervix att mjukna och utplånas genom att hämma uttryck av kontraktionsassocierade proteiner (jonkanaler, oxytocin- och prostaglandin-receptorer och kanalförbindelser [*gap junctions*]) i myometriet.

Även om nivåerna av progesteron i moderns blodomlopp inte förändras signifikant under veckorna före förlossningen upphör den funktionella progesteronaktiviteten runt livmodern i samband med förlossningsstart, både vid fullgången tid och när det sker för tidigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral administrering

Mikroniserat progesteron absorberas i magtarmkanalen.

Koncentrationen av progesteron i blodet stiger från den första timmen efter dosering och maximala plasmakoncentrationer ses 1 till 3 timmar efter dosering.

På grund av hormonets retention i vävnad, förefaller det som att den dagliga dosen behöver fördelas på två separata doser med 12 timmars mellanrum för att uppnå hormonexponering under hela 24-timmarsperioden.

Vaginal administrering

Absorption via vaginans slemhinna sker snabbt. C_{max} nås 2–6 timmar efter administrering. Efter administrering av 100 mg på morgonen och 100 mg på kvällen uppnås en genomsnittlig plasmakoncentration på 9,7 ng/ml (30,9 nmol/l) i 24 timmar. Denna dosering om 200 mg/dygn ger en stabil fysiologisk plasmakoncentration av progesteron liknande den som kan ses under lutealfasen av en menstruationscykel med naturlig ägglossning. De interindividuela variationerna av progesteronemi är mindre vid vaginal administrering, och resultaten kan därför bättre förutsägas med denna administreringsväg.

Vid doser över 200 mg per dygn uppnås plasmakoncentrationer av progesteron liknande de som kan ses under graviditetens första tre månader.

Distribution

Progesteron binds till cirka 96-99 % till serumproteiner, främst till serumalbumin (50-54 %) och transkortin (43-48 %).

Metabolism

Metaboliterna i plasma och urin är identiska med de som påvisas efter fysiologisk sekretion från corpus luteum i äggstockarna: i plasma förekommer främst 20 α -hydroxi, Δ 4 pregnenolon och 5 α -dihydroprogesteron. Plasmakoncentrationen av 5 β -pregnenolon ökar inte efter vaginal administrering av progesteron.

Eliminering

Utsöndringen via urin sker primärt (95 %) i form av glukuronidkonjugerade metaboliter, huvudsakligen 3 α , 5 β -pregnanediol (pregnanediol), vilket visas av den gradvisa ökningen av dess koncentration (tills den maximala koncentrationen 142 ng/ml uppnås vid 6:e timmen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för mikroniserat progesteron, både absorption och eliminering, var oberoende av administrerad dos, och dosproportionalitet har bekräftats. Även om icke kliniskt relevanta variationer förekommer, bibehåller en och samma person samma farmakokinetiska karakteristika vid mätning med flera månaders mellanrum. Därmed är det möjligt att anpassa dosen individuellt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

En betydande mängd publicerad information gällande ett klart farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande stödjer effekten av naturligt mikroniserat progesteron, i synnerhet:

- vid menstruationsrubbingar och vid användning som komplement tillsammans med ett östrogen för postmenopausala kvinnor med intakt livmoder (för hormonterapi).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vindruvskärnolja

Sojalecitin

Kapselhölje:

- Gelatin
- Glycerol
- Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 kapslar i värmeförseglad blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

30 kapslar i värmeförseglad blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

45 kapslar i värmeförseglad blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

60 kapslar i värmeförseglad blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

90 kapslar i värmeförseglad blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37155

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.02.2024