

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 hoitoon.

- Progesteronivajeen aiheuttamat kuukautiskierron häiriöt, erityisesti kuukautisten epäsäännöllisyys
- Vaihdevuosiin liittyvän estrogeenia sisältävän hormonihoidon lisänä postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohtu tallella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttöaiheen mukainen suositeltu annos on:

- *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.
- *Vaihdevuosiin liittyvän hormonihoidon lisänä:* Estrogeenihoitoon lisätään 200 mg progesteronia kerta-annoksena nukkumaanmenon yhteydessä vähintään 14 päivänä kuukaudessa eli jokaisen hoitojakson kahtena viimeisenä viikkona. Tämän jälkeen on odotettavissa tyhjennysvuotoa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Gepretix-valmistetta pediatrisille potilaille.

Antotapa

Valmiste on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- diagnosoimaton verenvuoto sukuelimistä
- vaikea maksan toimintahäiriö
- maksakasvaimet
- epäilty tai vahvistettu rintojen tai sukuelinten kasvain
- tromboemboliset sairaudet (aktiiviset tai anamneesissa olevat)
- aivoverenvuoto
- porfyria
- estrogeeneihin liittyvä vasta-aihe, kun Gepretix-valmistetta käytetään vaihdevuosiin liittyvässä hormonihoidossa 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 postmenopausaalisessa 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 selvítettävä vuodon syy ja tutkittava erityisesti kohdun limakalvo.
- Koska metabolisia riskejä ja tromboembolian 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.

Lääkärintarkastukset/seuranta

Ennen kuin vaihdevuosiin liittyvä hormonihoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, potilaan anamneesi ja sukuanamneesi on selvítettävä perusteellisesti. Potilaalle on tehtävä lääkirintarkastus (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 seurantakäytännön 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

Maksan CYP450-3A4-järjestelmää tunnetusti indusoivat lääkkeet, kuten barbituraatit, epilepsialääkkeet (fenytoiini, karbamatsipiini), rifampisiini, fenylibutatsoni, 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

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa progesteronin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa progesteronin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Progesteronin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu yksityiskohtaisesti. Gepretix-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Erityisesti ajavia ja koneita käyttäviä potilaita on varoitettava uneliaisuuden ja/tai huimauksen riskistä, joka liittyy tämän lääkevalmisteen käyttöön suun kautta. Nämä haitat voidaan välttää ottamalla kapselit nukkumaanmenon yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmäluokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 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 hoitojakso 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 karsinoma
- 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 progestiinin yhdistelmäkäytön haittavaikutuksia postmenopausaalisessa hormonihoidossa on kuvattu yksityiskohtaisesti kunkin estrogeenilääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa.

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).
- Perimenopausin aikana ja menopausin 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mikronisoitu progesteroni imeytyy ruoansulatuskanavasta. Plasman progesteronipitoisuudet suurenevät 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.

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. 95 % virtsaan erittyneestä progesteronista ilmenee glukuronidikonjugaattimetaboliitteina, pääasiassa 3- α -5- β -pregnaanidiolina (pregnandiolina).

Eliminaatio

Eliminaatio virtsaan tapahtuu 95-prosenttisesti glukuronidikonjugaattimetaboliitteina, pääasiassa 3- α -5- β -pregnaanidiolina (pregnandiolina).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Mikronisoidun progesteronin farmakokinetiikka (sekä imeytyminen että eliminaatio) oli annetusta annoksesta riippumaton, ja annossuhteisuus on vahvistettu. Farmakokinetikassa 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 pakkauskooko (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 pakkauskookoja 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

17.05.2022

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.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är följande, beroende på indikationen.

- *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.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Endast för oral användning.

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

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
- svår leverdysfunktion
- levertumörer
- misstänkt eller bekräftad neoplas i bröst eller könsorgan
- tromboemolisk sjukdom, aktiv eller i anamnesen
- cerebral blödning
- porfyri
- 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.

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

Läkemedel som inducerar leverenzymet CYP450-3A4, såsom barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylobutazon, spironolakton, 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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av progesteron.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om utsöndringen av progesteron/metaboliter i bröstmjolk. Utsöndring av progesteron i bröstmjolk har inte studerats närmare. Gepretix ska inte användas under graviditet.

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

I synnerhet bilförare och maskinoperatörer ska varnas om riskerna för dåsighet och/eller yrsel i samband med oral användning av detta läkemedel. Dessa problem kan undvikas om kapslarna intas vid läggdags.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har setts vid oral administrering:

Organsystemklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruation Amenorrhé Metrorragi	Mastodyni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dåsighet Kortvarig yrsel		Depression
Magtarmkanalen		Kräkningar Diarré Förstoppning	Illamående	
Lever och gallvägar		Kolestatisk gulsot		
Immunsystemet			Anafylaktoida reaktioner	Urtikaria
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, amenorrhé 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.
- Rubbingar 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.

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 (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 endometriehyperplasi hos icke-hysterektomiserade kvinnor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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.

Distribution

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

Metabolism

Metaboliter i plasma och urin är identiska med de som påvisas efter fysiologisk sekretion från corpus luteum i äggstockarna: i plasma förekommer främst 20α -hydroxi, $\Delta 4$ pregnenolon och 5α -dihydroprogesteron. 95 % av utsöndrat läkemedel i urinen är i form av glukuronidkonjugerade metaboliter, varav huvudmetaboliten är 3α , 5β -pregnanediol (pregnanediol)

Eliminering

95 % utsöndras via urinen i form av glukuronidkonjugerade metaboliter, huvudsakligen 3 α , 5 β -pregnanediol (pregnanediol).

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

Gängse 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 destruktions

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

17.05.2022