

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gepretix 200 mg, kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller:

Progesteron 200 mg

Hjälpämne med känd effekt: sojalecitin

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Äggformad mjuk, benvit gelatinkapsel cirka 16 mm lång och ca 9,6 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:

- Lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART)
- För att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd som har kort cervix (cervix $\leq$ 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 administreringssätt

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:

- *Vid lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART):* Den rekommenderade doseringen är 600 mg/dygn, uppdelat på tre doser, en på morgonen, en mitt på dagen och en vid sänggående. Behandlingen ska startas 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:* Den rekommenderade dosen är 200 mg/dygn som tas till kvällen vid sänggående, från cirka graviditetsvecka 20 till 34. 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 hos äldre.

Administreringssätt

Vid oral användning.

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

Vid 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
- tromboembolisk sjukdom, aktiv eller i anamnesen
- hjärnblödning
- porfyri
- uteblivet missfall (missed abortion)
- för tidig vattenavgång (PPROM) (se avsnitt 4.4)
- vid kontraindikation relaterad till östrogener när Gepretix används vid 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, företrädesvis 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 vid graviditet ska endast ske under graviditetens första tre månader och ska endast användas vaginalt.
- En fullständig läkarundersökning ska utföras innan behandlingen påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.
- I sällsynta fall kan användningen av mikroniserat progesteron under andra och tredje trimestern av graviditeten medföra utveckling av gravidkolestas eller hepatocellulär leversjukdom.
- I händelse av uteblivet missfall (missed abortion) ska behandlingen avbrytas.

Försiktighetsåtgärder

- Vaginala blödningar ska alltid utredas

Varning specifikt för behandling vid lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART):

- Gepretix ska bara användas under graviditetens första tre månader och ska 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 start av behandling:

- Riskerna och fördelarna med tillgängliga alternativ ska diskuteras med patienten. Läkaren och patienten ska ta ett gemensamt beslut om vilken behandling som är mest lämpad (se avsnitt 5.1)
- För tidig vattenavgång (PPROM) ska uteslutas (se avsnitt 4.3). I händelse av för tidig vattenavgång under behandlingen ska behandling 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 genomföras med utgångspunkt från anamnesen 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 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 endometriecancer.

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 effekten av bromokriptin och eventuellt öka koncentrationen av ciklosporin i plasma.

Läkemedel som inducerar leverenzymet CYP450-3A4, såsom barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylobutazon, spironolakton, griseofulvin, vissa antibiotika (ampicilliner, tetracykliner) och även traditionellt 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 vid tidig graviditet och fostermissbildningar.

Amning

Gepretix 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 ($< 1/10\ 000$)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruation Amenorré Metrorragi	Mastodyn		
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, i synnerhet före den 15:e dagen i cykeln, kan cykeln bli förkortad eller mellanblödning förekomma.

Förändringar i menstruationen, amenorré eller mellanblödningar har observerats och satts i samband med 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. endometriecancer.
- Venös tromboembolism, dvs. trombos i djupa ben- eller bäckenvener liksom lungembolism, förekommer oftare hos användare av hormonersättningsterapi än hos icke-användare.
- Hjärtinfarkt och stroke.
- Gallblåseproblem.
- Åkommor i hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura.
- Möjlig demens.

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

Vid vaginal administrering

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

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

Rapportering av biverkningar efter godkännande

Informationen nedan baserar sig på omfattande erfarenhet efter marknadsföring för vaginal administrering av progesteron.

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

Organsystemklass	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	Klåda
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning Vaginal flytning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.8 är ofta 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 blivit förkortad 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 ovarialcykel. 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 endometriecancer. Tillägget av progesteron minskar i hög grad den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos icke-hysterektomerade kvinnor.

För att förhindra för tidig förlossning

Progesteron är viktigt under graviditeten för att hålla livmodern avslappnad och för att begränsa produktionen av prostaglandiner som stimulerar livmodern att dra ihop sig. Progesteron begränsar också utsöndring av matrismetalloproteinaser, som kan orsaka uppmjukning och utplåning av cervix, genom att hämma uttryck av kontraktionsassocierade proteingener (jonkanaler, oxytocin- och prostaglandinreceptorer och gap junctions) i myometriet.

Även om nivåer av progesteron i moderns blodomlopp inte förändras signifikant under veckorna före förlossningen, så upphör den funktionella progesteronaktiviteten i livmodern i samband med start av förlossningen, oavsett om graviditeten är fullgången eller inte.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral administrering

Mikroniserat progesteron absorberas i magtarmkanalen.

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

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 medelplasmakoncentration på 9.7 ng/ml (30.9 nmol/l) under 24 timmar. Denna dosering med 200 mg/dygn inducerar stabil fysiologisk plasmakoncentration av progesteron liknande den som kan ses under lutealfasen av en menstruationscykel med naturlig ägglosning. Interindividuella variationer av progesteronemi är mindre vid vaginal administrering och resultat 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 20α -hydroxi, $\Delta 4$ pregnenolon och 5α -dihydroprogesteron. Plasmakoncentrationen av 5β -pregnanediol (pregnanediol) ökar inte efter vaginal administrering av progesteron.

Eliminering

95 % utsöndras via urinen i form av glukuronidkonjugerade metaboliter, huvudsakligen 3α , 5β -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 menstruationsrubbnings 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 värmeförseglat blister (PVC/PE/PVDC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium)
30 kapslar i värmeförseglat blister (PVC/PE/PVDC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium)
45 kapslar i värmeförseglat blister (PVC/PE/PVDC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium)
60 kapslar i värmeförseglat blister (PVC/PE/PVDC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium)
90 kapslar i värmeförseglat blister (PVC/PE/PVDC/aluminium eller PVC/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

MTnr: 59326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-26