

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gepretix 100 mg kapsel, myk

Gepretix 200 mg kapsel, myk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder:

Gepretix 100 mg

Progesteron 100 mg

Gepretix 200 mg

Progesteron 200 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: soyalecitin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Gepretix 100 mg: Ovale, offwhite, myke gelatinkapsler som er ca. 12 mm lange og ca. 8 mm brede.

Gepretix 200 mg: Ovale, offwhite, myke gelatinkapsler som er ca. 16 mm lange og ca. 9,6 mm brede.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gepretix 100 mg og Gepretix 200 mg er indisert til voksne kvinner.

Oral bruk:

- Syklusforstyrrelser som skyldes progesteronmangel, spesielt uregelmessig menstruasjon.
- Tilleggsbehandling ved menopausal hormonterapi (MHT) med et østrogen hos menopausale kvinner som har intakt livmor.

Vaginal bruk:

- Som støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi (ART).
- Forebygging av for tidlig fødsel hos kvinner med ettbarnssvangerskap som har kort livmorhals (livmorhals ≤ 25 mm ved ultralyd i andre trimester) med eller uten tidligere spontan for tidlig fødsel (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er som følger, i henhold til indikasjon:

Oral bruk:

- *Ved lutealsvikt (uregelmessig menstruasjon):* Legemidlet skal tas i 10 dager per syklus, vanligvis fra den 17. til og med den 26. dagen. Gjennomsnittlig dose er 200 til 300 mg progesteron per dag, tatt som 1 eller fordelt på 2 doser, dvs. 200 mg om kvelden ved leggetid og 100 mg om morgenen ved behov.
- *Ved behandling knyttet som tillegg ved MHT:* Behandling med østrogen alene anbefales ikke som eneste behandling til menopausale kvinner med intakt livmor. Ett enkelt inntak med 200 mg progesteron ved leggetid må legges til minst 12 til 14 dager per måned, dvs. de to siste ukene av hver behandlingssyklus, etterfulgt av omtrent én uke uten hormonterapi der det kan forekomme bortfallsblødning.

Vaginal bruk:

- Som støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi (ART). Den anbefalte dosen er 600 mg per dag, fordelt på tre doser, én om morgenen, én midt på dagen og den tredje ved leggetid. Behandlingen skal starte senest tredje dag etter egguthenting og fortsettes frem til minst uke 7 i svangerskapet, men ikke lenger enn til uke 12.
- Forebygging av for tidlig fødsel hos kvinner med kort livmorhals. Doseringen er 200 mg per dag på kvelden ved leggetid fra ca. uke 20 til uke 34 i svangerskapet. For informasjon om delt beslutningstaking, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Gepretix hos den pediatriske populasjonen.

Eldre pasienter

Det er ikke relevant å bruke Gepretix hos eldre.

Administrasjonsmåte

Oral bruk:

Legemidlet skal ikke tas sammen med mat, og skal fortrinnsvis tas om kvelden ved leggetid. Det andre inntaket av legemidlet bør skje om morgenen.

Vaginal bruk:

Kapslene skal føres dypt inn i skjeden ved å skyve den med fingeren.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet skal ikke brukes i følgende situasjoner:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- udiagnostisert genitalblødning
- gulsott
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- levertumorer
- mistenkt eller bekreftet neoplasi i bryster eller kjønnsorganer
- tromboflebitt
- tromboembolisk sykdom, aktiv eller tidligere
- cerebral blødning
- porfyri
- «missed abortion»
- preterm vannavgang (PPROM – premature rupture of membranes) (se pkt. 4.4)
- ved kontraindikasjon relatert til østrogen når Gepretix brukes ved HRT sammen med et østrogen (se preparatomtalen for det aktuelle østrogen-inneholdende legemidlet)

Gepretix inneholder soyalecitin. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, må du ikke bruke dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved anbefalt bruk er denne behandlingen **IKKE ET PREVENSMIDDEL**.

Risikoene knyttet til kombinert bruk av østrogen og progestogen ved postmenopausal hormonterapi er grundig beskrevet i preparatomtalen til det enkelte østrogen-inneholdende legemidlet.

- Pasienter må overvåkes nøye hvis de tidligere har hatt venøs trombose.
- Ved uterine blødninger skal ikke dette legemidlet forskrives før årsaken til blødningen er fastslått, særlig med undersøkelser av endometriet.
- På grunn av de metabolske risikoene og risikoene for tromboembolisme, som ikke kan utelukkes fullstendig, skal legemidlet seponeres ved:
 - o okulære forstyrrelser som nedsatt syn, diplopi og vaskulære lesjoner i retina
 - o venøse tromboemboliske eller trombotiske hendelser, uavhengig av lokasjon
 - o alvorlig hodepine
- Dersom pasienten utvikler amenoré under behandlingen, må graviditet utelukkes.
- Gepretix skal kun brukes i første trimester av svangerskapet og skal kun administreres vaginalt.
- Det skal gjennomføres en komplett medisinsk undersøkelse før oppstart av behandling og deretter regelmessig under behandlingen.
- I sjeldne tilfeller kan bruk av mikronisert progesteron i andre eller tredje trimester av svangerskapet føre til utvikling av svangerskapskolestase eller hepatocellulær leversykdom.
- Behandling skal seponeres ved diagnostisering av «missed abortion».

Forsiktighetsregler

- Enhver vaginal blødning skal alltid undersøkes.

Spesifikke advarsler i forbindelse med støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi:

- Gepretix skal kun brukes de første tre månedene av svangerskapet og skal kun administreres vaginalt.

Spesifikke forsiktighetsregler ved forebygging av for tidlig fødsel hos kvinner med ettbarssvangerskap som har kort livmorhals med eller uten tidligere spontan for tidlig fødsel:

Før behandlingsoppstart:

- Risikoer og fordeler ved tilgjengelige behandlingsalternativer skal diskuteres med pasienten. Legen og pasienten skal sammen ta en beslutning om hvilken behandling som er best egnet (se pkt. 5.1).
- Preterm vannavgang (PPROM) skal utelukkes (se pkt. 4.3). Dersom det oppstår vannavgang under behandlingen, skal videre behandling med Gepretix seponeres.

Medisinsk undersøkelse og oppfølging

Før innledning eller gjenopptagelse av MHT bør det tas opp en fullstendig personlig anamnese og familieanamnese. Det bør utføres en fysisk undersøkelse (inkludert bekken og bryst) som tar hensyn til dette og til kontraindikasjonene og advarslene. Under behandlingen anbefales regelmessige undersøkelser som er tilpasset den enkelte kvinne med tanke på hyppighet og type. Kvinnen skal få råd om hvilke endringer i brystene som bør rapporteres til lege eller sykepleier. Undersøkelser, inkludert egnet bildediagnostikk som mammografi, skal foretas i overensstemmelse med gjeldende akseptert praksis for screening, men tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Endometriehyperplasi

Hos kvinner med intakt livmor er det sannsynlig at det vil forekomme regelmessige menstruasjonslignende blødninger ved seponering av østrogen og Gepretix. Slike blødninger kan avta eller stanse helt ved økende atrofi av endometriet i løpet av langvarig behandling. Ved fravær av bortfallsblødning skal endometriehyperplasi utelukkes ved hjelp av egnede tiltak.

Det kan forekomme gjennombruddsblødninger og sporblødninger i de første månedene av behandlingen. Dersom det forekommer gjennombruddsblødninger eller sporblødninger senere i behandlingen, eller slike blødninger fortsetter etter seponering, må årsaken utredes. Dette kan omfatte endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Langvarig behandling (> 5 år) med kombinasjoner av østrogen og progesteron, f.eks. Gepretix, kan gi dårligere endometriebeskyttelse enn kombinasjoner av østrogen og progestogen. Regelmessig endometrieovervåking anbefales derfor.

Gepretix inneholder soyalecitin

Gepretix inneholder soyalecitin og kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner (urtikaria og anafylaktisk sjokk). Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya, skal ikke bruke dette legemidlet (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Gepretix kan påvirke effektene av bromokriptin og eventuelt øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin.

Legemidler som er kjent for å indusere det hepatiske cytokromet CYP450-3A4, f.eks. barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylbutazon, spironolakton, griseofulvin, visse antibiotika (ampicillin, tetracykliner) samt urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan øke **metabolismen og** eliminasjonen av progesteron.

Ketokonazol og andre hemmere av CYP450-3A4 kan øke biotilgjengeligheten av progesteron.

Progesteron kan påvirke resultatene av laboratorietester på hepatiske og/eller endokrine funksjoner.

Progestogener kan redusere glukosetoleransen og dermed øke insulinresistensen eller resistensen mot ethvert annet antidiabetikum brukt til pasienter med diabetes mellitus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Naturlig progesteron kan gis oralt, vaginalt eller intramuskulært for å behandle lutealfasedefekt frem til minst uke 7 og ikke senere enn uke 12 av svangerskapet. Naturlig progesteron kan også gis vaginalt til forebygging av for tidlig fødsel fra uke 20 i svangerskapet til uke 34.

Graviditet

Det er ikke funnet noen sammenheng mellom maternal bruk av naturlig progesteron tidlig i svangerskapet og misdannelser hos fosteret.

Amming

Progesteron skal ikke brukes under amming. Detekterbare mengder progesteron går over i morsmelk.

Fertilitet

Da dette legemidlet er indisert som støtte ved lutealsvikt hos subfertile eller infertile kvinner, er det ingen kjente skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gepretix har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert ved oral administrasjon:

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
---------------------	----------------	-----------------------	----------------	----------------------

	(≥ 1/100 til < 1/10)	(≥ 1/1000 til < 1/100)	≥ 1/10 000 til < 1/1000	< 1/10 000
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uregelmessig menstruasjon Amenoré Metroragi	Mastodyn		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Døsighet Forbigående følelse av svimmelhet		Depresjon
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast Diaré Forstoppelse	Kvalme	
Sykdommer i lever og galleveier		Kolestatisk gulsott		
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoide reaksjoner	Urtikaria
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Akne		Kloasme

Døsighet og/eller forbigående følelse av svimmelhet er observert spesielt ved samtidig hypoøstrogenisme. Disse effektene forsvinner umiddelbart ved dosereduksjon eller økt østrogenisme, og det får ingen innvirkning på nytten av behandlingen.

Dersom behandlingen påbegynnes for tidlig i måneden, spesielt før den 15. dagen i syklusen, kan syklusen forkortes og det kan forekomme blødninger mellom menstruasjoner.

Endret menstruasjonsmønster, amenoré eller blødninger mellom menstruasjoner er observert og generelt assosiert med bruk av progesteron.

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med østrogen/progestogen-behandling brukt som hormonterapi hos postmenopausale kvinner:

Østrogenavhengig godartet eller ondartet svulst, f.eks. endometriekarsinom.

- Venøs tromboembolisme, dvs. trombose i de dype venene i beina eller i bekkenet i tillegg til lungeemboli, oppstår hyppigere hos brukere av hormonterapi enn hos ikke-brukere
- Myokardinfarkt og slag
- Sykdommer i galleblæren
- Hud- og underhudssykdommer: kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura
- Sannsynlig demens

Detaljert informasjon om bivirkningene ved kombinert bruk av østrogener og gestagener ved postmenopausal hormonterapi er beskrevet i preparatomtalen til det enkelte østrogen-inneholdende legemidlet.

Vaginal administrasjon

Lokal intoleranse (svie, kløe eller oljeaktig utflod) er observert i kliniske studier og rapportert i publikasjoner, men forekomsten er svært sjelden. Ved anbefalt bruk kan det forekomme forbigående fatigue eller svimmelhet innen 1–3 timer etter bruk av legemidlet.

Rapportering av bivirkninger etter markedsføring.

Informasjonen gitt nedenfor er basert på omfattende erfaring etter markedsføring fra vaginal bruk av progesteron.

Bivirkninger er rangert under frekvensoverskrifter ved hjelp av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning Vaginal utflod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svie

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bivirkningene som beskrives i pkt. 4.8 er vanligvis tegn på overdosering. Disse bivirkningene forsvinner uten behov for behandling når dosen reduseres.

Den vanlige dosen kan være for stor hos enkelte personer på grunn av vedvarende eller tilbakevendende ustabil endogen utskillelse av progesteron, spesifikk overfølsomhet overfor virkestoffet eller for lave samtidige østradiolkonsentrasjoner i blodet. Fremgangsmåte i slike situasjoner:

- Ved forekomst av døsighet eller forbigående svimmelhet bør dosen reduseres eller progesteronet administreres VED LEGGETID OM KVELDEN, 10 dager per syklus.
- Dersom syklusen forkortes eller det forekommer sporblødninger, bør behandlingen startes senere i syklusen (f.eks. dag 19 i stedet for dag 17).
- Kontroller at østradiolkonsentrasjonene er tilstrekkelige i den perimenopausale perioden samt ved hormonterapi knyttet til menopause.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener.
ATC-kode: G03D A04

Gepretix, som inneholder mikronisert progesteron, øker progesteronkonsentrasjonen i plasma signifikant etter oral bruk. Legemidlet korrigerer derfor progesteronmangel.

Virkestoffet progesteron er kjemisk identisk med progesteronet som produseres av corpus luteum under ovariesyklusen. Det har en rekke biologiske virkninger, hovedsakelig på målvev som tidligere er sensitisert av østrogen. Progesteron virker på endometriet ved å endre proliferasjonsfasen til sekretorisk fase.

Hos postmenopausale kvinner stimulerer østrogen endometrievækst, og østrogen gitt alene øker risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tillegg av et progesteron reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerte kvinner betydelig.

For å forhindre for tidlig fødsel

Progesteron er viktig under graviditet for å holde livmoren i ro ved å begrense produksjonen av stimulerende prostaglandiner som får livmoren til å trekke seg sammen. Progesteron begrenser også frigiving av matriks-metalloproteinaser som kan få livmorhalsen til å flates ut og bli myk ved å hemme uttrykket av kontraksjonsrelaterte proteiner (ionekanaler, oksytocin- og prostaglandinreseptorer og gap junctions) i livmorveggen. Selv om progesteronnivået i morens blodomløp ikke endres signifikant i ukene før fødsel, er igangsettelse av fødsel til termin og før termin forbundet med en funksjonell stans av progesteronaktivitet rundt livmoren.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oral administrasjon

Mikronisert progesteron absorberes i mage-/tarmkanalen.

Progesteronkonsentrasjonen i blodet øker fra den første timen etter dosering og er på sitt høyeste 1 til 3 timer etter dosering.

På grunn av hormonets retensjonstid i vev kan det se ut som at den daglige dosen må fordeles på to separate doser med et intervall på 12 timer for å oppnå hormoneksponering gjennom hele perioden på 24 timer.

Vaginal administrasjon

Mikronisert progesteron administrert vaginalt absorberes raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon nås 2–6 timer etter applisering. Etter administrering av 100 mg om morgenen og 100 mg om kvelden oppnås en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 9,7 ng/ml (30,9 nmol/l) i 24 timer. Denne daglige dosen på 200 mg gir en stabil fysiologisk plasmakonsentrasjon av progesteron, lignende den som ble observert i lutealfasen av en menstruasjonssyklus med normal ovulasjon. De interindividuelle variasjonene av progesteronanemi er mindre med vaginal administrasjon, og resultatene kan derfor være mer predikerbare med denne administrasjonsveien. Med daglige doser på mer enn 200 mg oppnås en plasmakonsentrasjon av progesteron som er sammenlignbar med den som ble beskrevet i første trimester av svangerskapet.

Distribusjon

Progesteron er omtrent 96 %–99 % bundet til serumproteiner, primært til serumalbumin (50 %–54 %) og transkortin (43 %–48 %).

Biotransformasjon

Metabolittene i plasma og urin er identiske med de som finnes etter fysiologisk utskillelse fra corpus luteum: i plasma finner vi hovedsakelig 20 α -hydroksey, Δ 4-pregnenolon og 5 α -dihydroprogesteron. Plasmakonsentrasjonen av 5 α -pregnenolon øker ikke etter vaginal administrasjon av progesteron.

Eliminasjon

Urinutskillelsen skjer primært (95 %) i form av glykuronid-konjugerte metabolitter, hovedsakelig 3 α , 5 β -pregnanediol (pregnandiol), som vist ved den gradvise økningen i konsentrasjon (inntil oppnådd maksimal konsentrasjon på 142 ng/ml den 6. timen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til mikronisert progesteron, både når det gjelder absorpsjon og eliminasjon, var uavhengig av administrert dose, og doseproporsjonalitet er bekreftet. Selv om det finnes visse variasjoner som ikke er klinisk relevante, er de individuelle farmakokinetiske egenskapene de samme selv med flere måneders mellomrom. Dette gjør det mulig å tilpasse doseringen individuelt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

En betydelig mengde publiserte data viser et tydelig farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold som støtter effekten av naturlig mikronisert progesteron, og dette gjelder særlig:

- Ved uregelmessig menstruasjon og ved tilleggsbehandling sammen med et østrogen til postmenopausale kvinner med intakt livmor (ved hormonterapi).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Druekjerneolje
Soyalecitin

Kapselskall:

- Gelatin
- Glyserol
- Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 kapsler i termoforseglet blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)
30 kapsler i termoforseglet blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)
45 kapsler i termoforseglet blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)
60 kapsler i termoforseglet blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)
90 kapsler i termoforseglet blister (PVC/PE/PVDC/aluminium)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 19-12916

200 mg: 19-12917

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2024