

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FARLUTAL
ФАРЛУТАЛ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложено към
разрешение за употреба № *11821/18.11.05*

684/25-10.05



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки за перорално приложение
Една таблетка съдържа 500 mg medroxyprogesterone acetate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Medroxyprogesterone acetate (МРА) таблетки са показани за лечението на:

- Рецидивиращ и/или метастазирал карцином на млечната жлеза;
- Рецидивиращ и/или метастазирал ендометриален карцином;
- Рецидивиращ и/или метастазирал бъбречен карцином;
- Метастазирал простатен карцином;
- Синдром на анорексия и кахексия.

4.2. Дозирание и начин на приложение

Рецидивиращ и/или метастазирал карцином на млечната жлеза

- 400 до 1500 mg дневно;

Рецидивиращ и/или метастазирал ендометриален или бъбречен карцином

- 100 до 600 mg дневно;

Метастазирал простатен карцином

- 100 до 500 mg дневно;

Синдром на анорексия и кахексия

- 1000 mg дневно.

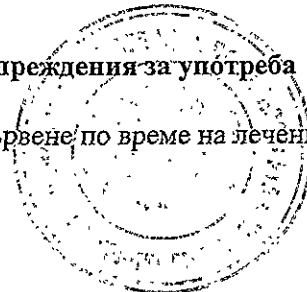
4.3. Противопоказания

МРА е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- Известна или подозирана бременност;
- Неуточнено диагностично вагинално кървене;
- Тежка чернодробна дисфункция;
- Известна свръхчувствителност към МРА или някое от помощните вещества на лекарството.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

- Трябва да се изследва всяко неочаквано вагинално кървене по време на лечение с МРА.



- МРА може да предизвика известна задръжка на течности, следователно, трябва да се подхожда с внимание при лечение на пациенти с предшестващи заболявания, които биха могли да се влошат от задръжка на течности.
- Пациенти с анамнестични данни за лечение на клинично проявена депресия трябва да бъдат внимателно мониторирани по време на лечение с МРА.
- Някои пациенти на лечение с МРА могат да изявят намален глюкозен толеранс. Пациенти, страдащи от диабет, трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на такова лечение.
- Патологът (лабораторният лекар) трябва да бъде информиран, че пациентът е на терапия с МРА, ако бъде изпратена за изследване проба от ендометриална или ендоцервикална тъкан.
- Лекарят/лабораторният лекар трябва да бъдат предупредени, че употребата на МРА може да намали нивата на следните ендокринни биомаркери:
 - a. стероиди в плазмата/урината (например кортизол, естроген, прегнанедиол, прогестерон, тестостерон);
 - b. гонадотропини в плазмата/урината (например LH и FSH);
 - c. глобулин, свързващ половите хормони.
- МРА не трябва да се прилага повторно преди провеждане на изследване, ако има внезапна частична или пълна загуба на зрение или внезапна поява на проптоза, диплопия или мигрена. Ако изследването установи папиларен оток или лезии на ретинните съдове, лекарството не трябва да бъде прилагано повторно.
- Въпреки че приложението на МРА не е било причинно свързано с индуциране на тромботични или тромбоемболични нарушения, всички пациенти с такива анамнестични данни или които получат такова събитие по време на лечение с МРА, трябва да бъдат прегледани и да се прецени внимателно необходимостта от лечението преди то да бъде продължено.

Допълнителни противопоказания и предупреждения при специфична употреба или различни лекарствени форми

- МРА може да доведе до проява на Къшингоидни симптоми.
- Някои пациенти на терапия с МРА може да имат потисната функция на надбъбречните жлези. МРА може да намали концентрацията на АСТН и хидрокортизон в кръвта.
- Лекарят/лабораторията трябва да бъдат информирани, че в допълнение към ендокринните биомаркери, изброени в Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба (раздел 4.4), употребата на МРА за индикациите при онкологични показания може също така да причини частична надбъбречна недостатъчност (недостатъчен отговор на оста хипофиза-надбъбрек) по време на тестване с metyrapone. Поради това способността на кората на надбъбрека да отговори на АСТН трябва да се провери преди прилагането на metyrapone.

Перорални лекарствени форми и парентерални лекарствени форми във висока доза (например употреба при пременопаузални жени с онкологични заболявания)

Намаление на костната плътност

Няма проучвания за ефектите от прилагане на перорален МРА или високи дози парентерален МРА (напр. за приложение в онкологията) върху костната плътност (КП).

Клинично проучване при зрели жени в репродуктивна възраст, на които е прилаган МРА IM в доза 150 mg на всеки 3 месеца за контрацепция, обаче показва средно-намаление с 5,4% на костната плътност, измерена в лумбалния отдел на гръбначния стълб в продължение на 5 години, с поне частично възстановяване на тази костна загуба през първите 2 години след спиране на лечението. Подобно клинично проучване с МРА интрамускулно в дозировка 150 mg на всеки 3 месеца за контрацепция при момичета в юношеска възраст демонстрира подобно

намаление на КП, което също е било по-силно изразено през първите 2 години от лечението и което отново е било поне частично обратимо при преустановяване на лечението.

Намалението на серумния естроген, дължащо се на ефекта на МРА, може да доведе до намаление на костната плътност (КП) при пременопаузални жени и може да увеличи по-късно риска от развитие на остеопороза.

Препоръчва се всички пациенти да приемат калций и витамин D в адекватни дози.

При някои пациенти на дългосрочна терапия с МРА може да е подходяща оценка на КП.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба на aminoglutethimide с високи дози МРА може значително да потисне плазмените концентрации на medroxyprogesterone acetate. Пациентите на терапия с високи дози МРА трябва да бъдат предупредени за възможността за намалена ефикасност при едновременна употреба с aminoglutethimide.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

МРА е противопоказан за употреба при бременни.

Някои съобщения предполагат връзка между вътрематочната експозиция на прогестагени през първото тримесечие на бременността и гениталните малформации при фетусите от мъжки и женски пол.

Новородени от непланирани забременявания, които възникват от 1 до 2 месеца след поставяне на инжекция МРА инжекционна суспенсия, могат да имат повишен риск за ниско тегло при раждането, което на свой ред да е свързано с повишен риск за смъртност в неонаталния период. Степента на риск от такъв характер е ниска, защото забременявания по време на лечение с МРА не са обичайни. Няма окончателна информация за другите лекарствени форми на МРА.

Ако МРА се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с това лекарство, то тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Кърмене

МРА и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни, които да предполагат, че това представлява опасност за кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на medroxyprogesterone acetate върху способността за шофиране и работа с машини не е бил системно оценяван.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

MedDRA терминология	СЪБИТИЕ
Нарушения в кръвната и лимфната система	Увеличение на броя на левкоцитите и тромбоцитите
Ендокринни нарушения	Кортико - подобни ефекти (например Къшинговиден синдром)
Метаболизъм и нарушения в храненето	Промени на телесното тегло, влощаване на захарен диабет

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Farlutal® 500 mg tablets

Психиатрични нарушения	Обърканост, еуфория, променено либидо, безсъние
Нарушения на нервната система	Депресия, замайване, главоболие, загуба на концентрация, нервност, сомнолентност, мозъчен инфаркт, адренергично-подобни ефекти (например фин тремор на ръцете, изпотяване, нощни крампи на прасците)
Зрителни нарушения	Зрителни нарушения, диабетна катаракта, ретинна тромбоза
Кардиологични нарушения	Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	Белодробна емболия, тромбоемболични нарушения, тромбофлебит
Гастроинтестинални нарушения	Констипация, диария, сухота в устата, гадене, повръщане
Жлъчно-чернодробни нарушения	Нарушена чернодробна функция, жълтеница
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	Акне, алоpecia, хирзутизъм, сърбеж, обрив, уртикария
Бъбречни и уринарни нарушения	Глюкозурия
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Абнормно маточно кървене (неправилно, засилено, намалено), аменорея, променени цервикални секрети, цервикални ерозии, продължителна ановулация, галакторея, мастодиния, повишена чувствителност на млечните жлези при допир
Нарушения от общ характер и промени на мястото на приложение	Оток/задръжка на течности, реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия и анафилактоидни реакции, ангиоедем), умора, астения, реакция на мястото на поставяне на инжекцията, неразположение, пирексия
Изследвания	Променени на апетита, хиперкалциемия, намален глюкозен толеранс, повишено артериално налягане

4.9. Предозиране

Перорални дози до 3 g дневно са били понасяни добре.
Лечението на предозирането е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

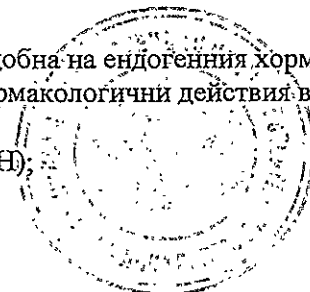
5.1. Фармакодинамични свойства

Medroxyprogesterone acetate (17 α -hydroxy-6 α -methylprogesterone acetate) представлява прогестаген и е производно на progesterone.

Механизъм на действие

МРА е синтетична прогестинова молекула (структурно подобна на ендогенния хормон progesterone), която е демонстрирала, че притежава няколко фармакологични действия върху ендокринната система:

- инхибиране на хипофизарните гонадотропини (FSH и LH);



- намаление на нивата на АСТН и хидрокортизон в кръвта;
- намаление на циркулиращия тестостерон;
- намаление на циркулиращия естроген (като резултат както на инхибирането на FSH, така и на ензимната индукция на чернодробната редуктаза, вследствие на което клирънсът на тестостерона се увеличава и съответно намалява превръщането на андрогени в естрогени).

МРА демонстрира антитуморна активност. Когато МРА се прилага при пациенти във високи дози (независимо дали перорално или интрамускулно), той е ефективен при палиативното лечение на хормоно-активни злокачествени новообразувания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Пероралният medroxyprogesterone (МРА) бързо се абсорбира и максималната плазмена концентрация се достига след 2 до 4 часа. Плазменният полуживот на пероралния МРА е около 17 часа. 90% от МРА се свързва с плазмените протеини и се екскретира предимно с урината.

Ефект на храненето: Приемането с храната увеличава бионаличността на МРА. Перорален МРА в доза 10 mg, приет непосредствено преди или непосредствено след хранене, увеличава C_{max} на МРА (50 до 70%) и AUC (18 до 33%). Храненето не променя плазменния полуживот на МРА.

Разпределение: 90% от МРА се свързва с плазмените протеини, главно с албумина. МРА не се свързва с глобулина, свързващ половите хормони. Несвързаният МРА модулира фармакологичните отговори.

Метаболизъм: След прием на перорална доза МРА се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез хидроксилиране на пръстен А и/или страничната верига с последваща конюгация и елиминиране в урината. Идентифицирани са най-малко 16 метаболита на МРА. Резултатите от проучване за измерване на метаболизма на medroxyprogesterone (МРА) сочат, че човешкият цитохром P450 3A4 основно участва в цялостния метаболизъм на МРА в човешките чернодробни микрозоми.

Елиминиране: Повече метаболити на МРА се екскретират в урината като глюкуронидни конюгати и само малки количества се екскретират като сулфати. Средният процент от дозата, екскретирана в 24-часова урина на пациенти със стеатоза на черния дроб като интактен МРА след прилагане на доза от 10 mg или 100 mg, е съответно 7,3% и 6,4%. Времето на полуживот на пероралния МРА е 12 до 17 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

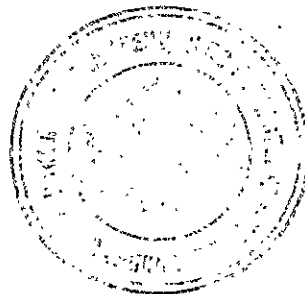
Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Установено е, че дългосрочното интрамускулно приложение на medroxyprogesterone acetate (МРА) води до образуване на тумори в млечните жлези на кучета от породата гонче. Няма данни за карциногенен ефект, свързан с пероралното приложение на МРА при плъхове и мишки.

Medroxyprogesterone acetate няма мутагенен ефект при серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания за генетична токсичност. Medroxyprogesterone acetate във високи дози представлява лекарство с антифертилно действие и може да се очаква, че високите дози ще увреждат фертилитета, докато не бъде преустановено лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Lactose, Crospovidone, Povidone K25, Polysorbate 80, Cellulose microcrystalline, Magnesium stearate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма налични данни за пероралните лекарствени форми.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Вид на опаковката и съдържание

Таблетките са опаковани в бутилки от стъкло тип Ш, в обезопасени контейнери или блистери от PVC/Al-PVC, поставени в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000510

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо одобрение: 10.06.1987
Пререгистрация: 15.08.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

