

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FARLUTAL 500 mg tablets
ФАРЛУТАЛ 500 mg таблетки

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20000510

Разрешение № 9539 / 03.05.2010

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 500 mg медроксипрогестеронов ацетат (*medroxyprogesterone acetate*).

Помощни вещества: лактоза и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Медроксипрогестеронов ацетат (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. Дозировка 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.

Чернодробна недостатъчност

Няма клинични проучвания, които да оценяват ефекта на чернодробно заболяване върху фармакокинетиката на МРА. МРА обаче почти изцяло се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и стероидните хормони могат слабо да се метаболизират при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (**вж. точка 4.3 - Противопоказания**).

Бъбречна недостатъчност



Няма клинични проучвания, които да оценяват ефекта на бъбречно заболяване върху фармакокинетиката на МРА. МРА обаче почти изцяло се елиминира чрез чернодробен метаболизъм. Промени в дозите не са необходими при жени с бъбречна недостатъчност.

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.

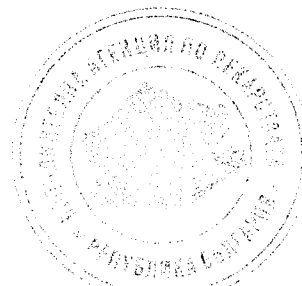
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- 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 предшествващи заболявания, които биха могли да се влошат от задръжка на течности.
- Пациенти с анамnestични данни за лечение на клинично проявена депресия трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечение с МРА.
- Някои пациенти на лечение с МРА могат да извият 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:
 - а. стероиди в плазмата/урината (например кортизол, естроген, прегнандиол, прогестерон, тестостерон);
 - б. гонадотропини в плазмата/урината (например LH и FSH);
 - в. глобулин, свързващ половите хормони.
- Лекарството не трябва да се приема 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.
- МРА не е бил причинно свързан с предизвикване на тромботични или тромбоемболични нарушения, но МРА не се препоръчва при пациенти с анамnestични данни за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Препоръчва се прекратяване на приложението на МРА при пациенти, които развият ВТЕ по време на провеждано лечение с МРА.

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 предпазни мерки при употреба (точка 4.4), употребата на МРА при онкологични показания може също така да причини частична надбъбречна недостатъчност (недостатъчен отговор на оста хипофиза-надбъбрек) по време на тестване с метирапон. Поради това способността на кората на надбъбрека да отговори на АСТН трябва да се провери преди прилагането на метирапон.

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



Намаление на костната минерална плътност

Няма проучвания за ефектите от прилагане на перорален МРА или високи дози парентерален МРА (напр. за приложение в онкологията) върху костната минерална плътност (КМП). При някои пациенти на дългосрочна терапия с МРА може да е подходяща оценка на КМП.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на аминоклутетимид с високи дози перорален МРА може значително да намали плазмените концентрации на медроксипрогестеронов ацетат. Пациентите на терапия с високи дози перорален МРА трябва да бъдат предупредени за възможността за намалена ефикасност при едновременна употреба с аминоклутетимид.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

МРА е противопоказан за употреба при бременни.

Някои съобщения предполагат връзка между втрематочната експозиция на прогестагени през първото тримесечие на бременността и гениталните малформации при фетуси.

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 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 медроксипрогестеронов ацетат върху способността за шофиране и работа с машини не е бил системно оценяван.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

MedDRA системно-органен клас	СЪБИТИЕ
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия и анафилактоидни реакции, ангиоедем)
Нарушения на ендокринната система	Кортико - подобни ефекти (например Къшингоиден синдром), продължителна ановулация
Нарушения на метаболизма и храненето	Оток/задръжка на течности, промени на телесното тегло, влошаване на захарен диабет
Психични нарушения	Обърканост, депресия, еуфория, променено либидо, безсъние, нервност
Нарушения на нервната система	Замайване, главоболие, загуба на концентрация, сомнолентност, мозъчен



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФАРЛУТАЛ 500 mg таблетки / FARLUTAL 500 mg tablets

	инфаркт, адренергично-подобни ефекти (например фин тремор на ръцете, изпотяване, нощни крампи на прасците)
Нарушения на очите	Зрителни нарушения, диабетна катаракта, тромбоза на ретиналните съдове
Сърдечни нарушения	Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	Тромбоемболични нарушения, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, диария, сухота в устата, гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, алопеция, хирзутизъм, сърбеж, обрив, уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Глюкозурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Абнормно маточно кървене (нередовно, засилено, намалено), аменорея, цервикални ерозии, галакторея, мастодиния
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, реакции на мястото на поставяне на инжекцията, неразположение, пирексия
Изследвания	Променени в цервикалната секреция, промени на апетита, нарушена чернодробна функция, покачване броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите, 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 СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

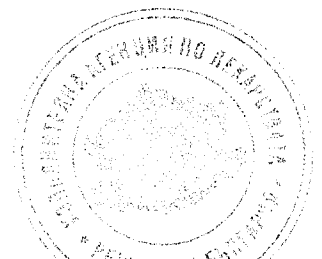
Фармакотерапевтична група: Прогестогени, АТС код: L02AB02

Медроксипрогестеронов ацетат (17 α -hydroxy-6 α -methylprogesterone acetate) е производно на прогестерон.

Механизъм на действие

МРА е синтетичен прогестин (структурно подобен на ендогенния хормон прогестерон), който е показал, 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 нивата на циркулиращия естроген (в 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.

Клинични проучвания

Клинични проучвания върху костната минерална плътност (КМП)

Промени в КМП при зрели жени

В контролирано клинично проучване, зрели жени, на които е прилаган инжекционен МРА (150 mg инжекционно) за период до пет години за контрацепция са показали средно намаление на КМП в гръбначния стълб и бедрото от 5-6%, спрямо отсъствието на значима промяна в КМП в контролната група. Намалението на КМП е било по-изразено през първите две години на приложение, с по-малки намаления през следващите години. Наблюдавани са средни промени в КМП в лумбални прешлени от -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% и -5,38% след съответно 1, 2, 3, 4 и 5 години. Подобни са били средните намаления на КМП на тазобедрената става и бедрената шийка.

След прекратяване на употребата на инжекционен МРА (150 mg инжекционно) е имало прогресивно възстановяване на КМП към изходните стойности по време на двегодишния период след лечение. След две години без лечение, костната загуба е намаляла приблизително до 2,1% в гръбначния стълб и бедрото. По-дългата продължителност на лечение се свързва с по-бавна скорост на възстановяване на КМП.

Промени в КМП при момичета в юношеска възраст (12-18 години)

Открито нерандомизирано клинично проучване на инжекционен МРА (150 mg инжекционно на всеки 3 месеца за период до 240 седмици [4,6 години]) при момичета в юношеска възраст (12-18 години) за контрацепция също показва значимо намаление на КМП спрямо изходните стойности. При участничките, които са получавали > 4 инжекции/60-седмичен период, средното намаление на КМП в лумбални прешлени на е било -2,1% след 240 седмици; средното намаление за тазобедрена става и бедрена шийка е било съответно -6,4% и -5,4%. Проследяването след лечение показва, че КМП на лумбални прешлени се е възстановила до изходните стойности приблизително 1 година след прекратяване на лечението и че КМП на бедрото се е възстановила до изходни стойности приблизително 3 години след прекратяване на лечението. За разлика от тях, разнородни, нелекувани пациенти са показали средно увеличение на КМП на 240-та седмица от 5,1%, 1,1% и 1,5% съответно за лумбални на прешлени, тазобедрената става и бедрената шийка.

Deleted: дена

Deleted:

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Приемането с храната увеличава бионаличността на МРА. Перорален МРА в доза 10 mg, приет непосредствено преди или след хранене, увеличава C_{max} на МРА (51 и 77% съответно) и AUC (18 до 33% съответно). Храненето не променя плазменото полуелиминиране 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



елиминирани в урината. Идентифицирани са най-малко 16 метаболита на МРА. Резултатите от проучване за измерване на метаболизма на медроксипрогестеронов ацетат (МРА) сочат, че човешкият цитохром P450 3A4 основно участва в цялостния метаболизъм на МРА в човешките чернодробни микросоми.

Елиминирани: 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 полуетиминиране 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 медроксипрогестеронов ацетат (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. Медроксипрогестеронов ацетат няма мутагенен ефект при серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания за генетична токсичност. Медроксипрогестеронов ацетат 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

Лактоза, кросповидон, повидон K25, полисорбат 80, целулоза, микрокристална, магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Няма налични данни за пероралните лекарствени форми.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Данни за опаковката

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

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL

Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,



L-1855 Luxembourg
Люксембург

8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000510

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо одобрение: 10/06/1987

Пререгистрация: 15/08/2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

