

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2,5 ml инжекционна суспензия / FARLUTA® DEPOT 500 mg/2,5 ml suspension for injection

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FARLUTAL DEPOT 500 mg/2,5 ml suspension for injection
ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2,5 ml инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FARLUTAL DEPOT се предлага под формата на флакони, съдържащи 500 mg/2,5 ml медроксипрогестеронов ацетат (*medroxyprogesterone acetate*).

Помощни вещества: метил парахидроксibenзоат, пропилен парахидроксibenзоат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия за интрамускулно приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Медроксипрогестеронов ацетат (МРА) инжекционна суспензия е показана 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;

Употреба при деца

Интрамускулното приложение на МРА не е показано преди настъпване на менархе. Има налични данни при момичета в юношеска възраст (12-18 години) (вж. точка 5.1 – Фармакодинамични свойства, клинични проучвания, промени в КМП при момичета в юношеска възраст (12-18 години). С изключение на загубата на КМП, се очаква безопасността и ефикасността на МРА с интрамускулно приложение да бъдат същите при момичета в юношеска възраст след менархе и жени в зряла възраст.

4.2. Дозировка и начин на приложение

FARLUTAL DEPOT следва да бъде прилаган от специализиран медицински персонал, опитен в лечението на онкологични заболявания.

Инжекционната суспензия трябва да бъде разклащана добре преди употреба.

Рецидивиращ и/или метастазирал карцином на млечната жлеза

- Първоначална доза от 500 до 1000 mg интрамускулно дневно за 28 дни. След това пациентите трябва да бъдат оставени на поддържаща схема 500 mg два пъти седмично до изчерпване на ефекта от лечението.

Рецидивиращ и/или метастазирал ендометриален или бъбречен карцином

- Първоначално 400 до 1000 mg интрамускулно седмично. При данни за подобрение в рамките на няколко седмици или месеци и при стабилизиране на заболяването, подобрението е възможно да се поддържа с ниска доза от 400 mg месечно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000511
Разрешение №	9538 / 03.05.2010
Одобрение №	/



Метастазирал простатен карцином

- Първоначална доза от 500 mg интрамускулно два пъти седмично за три месеца; поддържаща схема с 500 mg седмично.

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 противопоказания и 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 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 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, прегнанедиол, прогестерон, тестостерон);
 - б. гонадотропини в плазмата/урината (например LH и FSH);
 - в. глобулин, свързващ половите хормони.
- Лекарството 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.
- МРА не е бил причинно свързан с предизвикване на тромботични или тромбоемболични нарушения, но МРА не се препоръчва при пациенти с анамнестични 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.
- Приложението както на еднократна, така и на многократни инжекционни дози МРА може да доведе до продължителна ановулация с аменорея и/или неправилно менструално кървене.

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 втратата на 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 суспензия, 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 (вж. точка 5.2, Фармакокинетични свойства, Разпределение).

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 (вж. точка 5.2, Фармакокинетични свойства, Разпределение).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2.5 ml инжекционна суспензия / FARLUTA® DEPOT 500 mg/2.5 ml suspension for injection

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 системо-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 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	Промени в цервикалната секреция, промени на апетита, , нарушена чернодробна функция, покачване броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите, хиперкалциемия, намален глюкозен толеранс, повишено артериално налягане

Допълнителни нежелани събития, съобщени по време на пост-маркетингов опит

Лекарствена форма за интрамускулно приложение



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2,5 ml инжекционна суспензия / FARLUTA® DEPOT 500 mg/2,5 ml suspension for injection

След маркиране на лекарствения продукт са били описани редки случаи на остеопороза, включително остеопоротични фрактури, при пациенти, на които е прилаган МРА IM.

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)

Промените 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 костната минерална плътност 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 в 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.

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2,5 ml инжекционна суспензия / FARLUTA® DEPOT 500 mg/2,5 ml suspension for injection

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 участниците, които са получавали > 4 инжекции/60-седмичен период, средното намаление на КМП в лумбалните прешлени е било -2,1% след 240 седмици; средното намаление за тазобедрената става и бедрената шийка е било съответно -6,4% и -5,4%. Проследяването след лечение показва, че КМП на лумбални прешлене е възстановила до изходните стойности приблизително 1 година след прекратяване на лечението и че КМП на бедрото се е възстановила до изходните 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 прешлени, тазобедрената става и бедрената шийка.

Deleted: дена

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След интрамускулно приложение МРА се освобождава бавно, в резултат на което се получават ниски, но постоянни нива в кръвообращението. Веднага след поставяне на интрамускулна инжекция от 150 mg/ml МРА плазмената концентрация е била $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Две седмици по-късно плазмената концентрация е била $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Средното време за достигане на максимална плазмена концентрация е около 4 до 20 дни след интрамускулно приложение доза. Плазмената концентрация на медроксипрогестеронов ацетат постепенно намалява и се запазва относително постоянна в рамките на около 1 ng/ml за 2-3 месеца.

Циркулиращи нива в кръвообращението могат да бъдат установени до 7-9 месеца след интрамускулна инжекция.

Deleted: H

Deleted: та

Разпределение: Около 90-95% от МРА се свързват с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 20 ± 3 литра. Медроксипрогестеронов ацетат преминава през хемато-енцефалната бариера и плацентарната бариера (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене). При IM приложение на 150 mg медроксипрогестеронов ацетат в кърмата на кърмещи жени са били открити ниски концентрации на медроксипрогестеронов ацетат (вж. точка 4.6 Бременност и кърмен).

Метаболизъм: МРА се метаболизира в черния дроб.

Елиминиране: Времето на полуелиминиране след еднократна интрамускулна инжекция е около 6 седмици. Медроксипрогестеронов ацетат се екскретира главно с фекалиите чрез билиарна секреция. Около 30% от дозата, приложена интрамускулно, се секретират в урината след 4 дни.

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

Макрогол (полиетиленов гликол) 4000, полисорбат 80, метил парахидроксибензоат, пропил парахидроксибензоат, натриев хлорид, вода за инжекции



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ФАРЛУТАЛ ДЕПО 500 mg/2,5 ml инжекционна суспензия / FARLUTA® DEPOT 500 mg/2,5 ml suspension for injection

6.2. Несъвместимости

Не трябва да бъде смесван с никакви други лекарства.

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Данни на опаковката

Инжекционната суспензия е опакована във флакони от стъкло тип I с гумена запушалка от хлоробутил и алуминиев пръстен за запечатване, поставени в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционната суспензия трябва да бъде разклащана добре преди употреба.

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

20000511

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо одобрение: 10/06/1987

Пререгистрация: 15/08/2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{MM/TTTT}

