

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФАРЛУТАЛ 500 mg таблетки
FARLUTAL 500 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

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

Дозировка

Рецидивиращ и/или метастазирал карцином на млечната жлеза:

- 400 до 1 500 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:

- 1 000 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20000510
Разрешение № B 6 / ММ / МР - 50778
Одобрение № 17 - ДБ - 2020



Бъбречна недостатъчност

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

4.3 Противопоказания

МРА е противопоказан при пациенти със следните състояния:

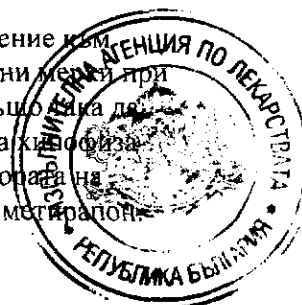
- установена или подозирана бременност;
- диагностично неуточнено вагинално кървене;
- тежка чернодробна дисфункция;
- известна свръхчувствителност към МРА или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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 предшестващи 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 изиявят 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. свързващ половите хормони глобулин
- 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 ретиналните 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 адренкортикотропен хормон (АКТХ) и хидрокортизон в кръвта.
- Лекарят/лабораторният лекар 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 хидрокортизон надбъбрек) по време на тестване с метирапон. Поради това способността на копада на надбъбрека да отговори на АКТХ трябва да се провери преди прилагането на метирапон.



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

Намаление на костната минерална плътност (КМП)

Няма проучвания за ефектите от прилагане на перорален МРА или във високи дози парентерален МРА (напр. за приложение в онкологията) върху КМП. При някои пациенти на дългосрочна терапия с МРА може да е подходящо да се оцени 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 МРА. Пациентите на терапия с високи дози перорален МРА трябва да бъдат предупредени за възможността за намалена ефикасност при едновременна употреба с аминоклутетимид.

МРА се метаболизира *in-vitro* предимно посредством хидроксилиране чрез CYP3A4. Не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, които да оценяват клиничните ефекти от индукторите или инхибиторите на CYP3A4 върху МРА, и затова тези ефекти не са известни.

4.6 Фертилитет, 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 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.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната			Ангиедем	Лекарствена свръхчувствител-		Анафилактична реакция.



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
система				ност		анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система			Кортикоидпо- добни ефекти (напр. къшингоид)			Ановулация
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит, промени в теглото	Влошаване на захарен диабет, хиперкалциемия			
Психични нарушения		Безсъние	Еуфория, депресия, нарушения в либидото	Нервност		Объркване
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, тремор		Сомнолентност, мозъчен инсулт		Загуба на концентрация
Нарушения на очите						Емболизъм и тромбоза на съдовете на ретината, диабетна катаракта, зрителни нарушения
Сърдечни нарушения			Конгестивна сърдечна недостатъчност	Миокарден инфаркт		Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения			Тромбофлебит	Емболизъм и тромбоза		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Белодробен емболизъм			
Стомашно- чревни нарушения		Запек, гадене, повръщане	Диария, сухота в устата			
Хепатобилиар ни нарушения				Жълтеница		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Изпотяване	Акне, хирзутизм	Алоpecia, обрив		Пруритус, уртикария, придобита липодистрофия*&
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан			Мускулни спазми			Остеопороза, включително остеопоротични фрактури&
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерулонефрит



Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция	Абнормно маточно кървене (нередовно, повишено, намалено, зацапване), болки в гърдите			Аменорея, ерозия на шийката на матката, галакторея цервикална хиперсекреция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток/задръжка на течности, умора, реакция на мястото на инжектиране ^{&}	Болка/чувствителност на мястото на инжектиране ^{*&}	Неразположение, треска		Персистираща атрофия/вдлъбнатина/неравност на мястото на инжектиране, възелче/бучка на мястото на инжектиране ^{*&}
Изследвания				Намален глюкозен толеранс, повишено кръвно налягане		Нарушени чернодробни функционални тестове, повишен брой на белите кръвни клетки, повишен брой на тромбоцитите

[&]При пациенти, на които е прилагана инжекционната форма

* НЛР са идентифицирани в постмаркетинговия период.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

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

Медроксипрогестероновият ацетат (17a-hydroxy-6a-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 АКТХ 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 ефикасност и безопасност

Клинични проучвания върху костната минерална плътност (КМП)

Промени в КМП при жени в зряла възраст

В нерандомизирано, контролирано клинично проучване, сравняващо жени в зряла възраст, на които е прилаган контрацептив - инжекционен DMPA (150 mg интрамускулно) за период до пет години, с жени, които са избрали да не използват хормонална контрацепция, 42 жени, използващи DMPA, завършват 5-годишното лечение и предоставят поне 1 проследяващо измерване на КМП след спиране на DMPA. Сред жените, използващи DMPA, КМП намалява през първите две години на приложение, с малки намаления през следващите години. Наблюдавани са средни промени в КМП в лумбалните 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. Не се наблюдават значими промени в КМП при контролната група жени за същия период от време.

Възстановяване на КМП след лечение при жени в зряла възраст

В същата популация на проучването е имало частично възстановяване на КМП спрямо изходните стойности по време на 2-годишния период след спиране на употребата на инжекционен DMPA (150 mg интрамускулно)

След 5 години лечение с инжекционен DMPA (150 mg интрамускулно) средната % промяна на КМП спрямо изходните стойности е съответно -5,4%, -5,2% и -6,1% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка, докато при нелекуваните жени в контролната група за същия времеви интервал се наблюдават средни промени спрямо изходните стойности от +/- 0,5% или по-малко за същите места на скелета. Две години след спиране на инжекционния DMPA средната КМП се увеличава във всичките 3 места на скелета, но остават дефицити: съответно -3,1%, -1,3% и -5,4% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка. В същата времева точка при жените в контролната група се наблюдават средни промени спрямо изходните стойности на КМП от съответно 0,5%, 0,9% и -0,1% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка.

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

Ефектът от употребата на инжекционен DMPA (150 mg интрамускулно) върху КМП за период до 240 седмици (4,6 години) е оценен в открито, несравнително клинично проучване на 159 жени в юношеска възраст (12-18 години), които са избрали да започнат лечение с DMPA. 114 от 159 участници, използват DMPA непрекъснато (4 инжекции през всеки 60-седмичен



период) и КМП е измерена на седмица 60. КМП намалява през първите 2 години на използване с малка промяна през следващите години. След 60 седмици употреба на DMPA средните % промени на КМП спрямо изходните стойности са съответно -2,5%, -2,8% и -3,0% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка. Общо 73 участници продължават да използват DMPA до 120 седмици; средните % промени на КМП спрямо изходните стойности са съответно -2,7%, -5,4% и -5,3% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка. Общо 28 участници продължават да използват DMPA до 240 седмици; средните % промени на КМП спрямо изходните стойности са съответно -2,1%, -6,4% и -5,4% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка.

Възстановяване на КМП след лечение при юноши

В същото проучване 98 участници в юношеска възраст получават поне 1 инжекция DMPA и предоставят поне 1 проследяващо измерване на КМП след спиране на употребата на DMPA с лечение с DMPA за период до 240 седмици (еквивалентно на приложението на 20 инжекции DMPA) и проследяване след лечението за период до 240 седмици след последното приложение на инжекционен DMPA. Медианата на броя на инжекционните приложения, получени по време на фазата на лечение, е 9. Към момента на последното приложение на инжекционен DMPA % промени на КМП спрямо изходните стойности са съответно -2,7%, -4,1% и -3,9% за гръбначния стълб, тазобедрената става и бедрената шийка. С течение на времето тези средни дефицити на КМП се възстановяват напълно след прекратяване на DMPA. За пълното възстановяване са били необходими 1,2 години за лумбалните прешлени, 4,6 години за тазобедрената става и 4,6 години за бедрената шийка. По-продължителното лечение и тютюнопушенето се свързват с по-бавно възстановяване.

Връзка между честотата на фрактури и употребата на инжекционен DMPA (150 mg интрамускулно) или неизползването му от жени в репродуктивна възраст

В Обединеното кралство е проведено ретроспективно кохортно проучване за оценка на връзката между приложението на инжекционен DMPA и честотата на костни фрактури при 312 395 жени, които използват контрацепция. Коефициентите на честотата на фрактури са сравнени преди и след започване на употребата на DMPA, както и между жените, които използват DMPA, и тези, които използват други контрацептиви, но нямат документирана употреба на DMPA. При жените, които използват DMPA, употребата на DMPA не се свързва с увеличен риск от фрактури (съотношение на коефициента на инциденти (СКИ) = 1,01, 95% ДИ 0,92-1,11 при сравняване на периода на проследяване на проучването с период до 2 години наблюдение преди използване на DMPA). Въпреки това, при участниците, които използват DMPA, се наблюдават повече фрактури, отколкото при жените, които не го използват, както след първата употреба на контрацептив (СКИ = 1,23, 95% ДИ 1,16-1,30), така и преди първата употреба на контрацептив (СКИ = 1,28, 95% ДИ 1,07-1,53).

В допълнение на това, фрактурите на специфични места по костите, характеризиращи се като фрактури поради остеопоротична чупливост (гръбначен стълб, бедро, таз), не са по-чести при участниците, използващи DMPA, в сравнение с тези, които не го използват (СКИ = 0,95, 95% ДИ 0,74-1,23), нито има доказателства, че дългосрочната употреба на DMPA (2 години или повече) представлява по-голям риск за фрактура в сравнение с употреба по-малко от 2 години.

Тези данни показват, че жените, използващи DMPA, са със специфичен профил на риск за фрактури, различен от този на лицата, които не използват DMPA, и причините за това не са свързани с употребата на DMPA.

Максималното проследяване в това проучване е 15 години и следователно възможните ефекти на DMPA, които може да превишават 15-те години проследяване, не могат да бъдат установени.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Пероралният медроксипрогестерон (МРА) се абсорбира бързо с достигане на 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 средната стойност на C_{max} на МРА (51 и 77% съответно) и средната стойност на AUC (18 и 33% съответно). Храненето не променя плазменото полуелиминиране на МРА.

Разпределение:

Приблизително 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 МРА сочат, че човешкият цитохром P450 3A4 основно участва в цялостния метаболизъм на МРА в човешките чернодробни микросоми.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза
Кросповидон
Повидон К25
Полисорбат 80
Целулоза, микрокристална
Магнезиев стеарат.



6.2 Несъвместимости

Няма известни несъвместимости 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.

Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000510

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юни 1987 г.

Дата на последно подновяване: 15 август 2000 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

