

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farlutal 100 mg tabletit
Farlutal 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg tai 500 mg medroksiprogesteroniasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteiden kuvaukset

100 mg: Valkoinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre. Halkaisija 9 mm, merkintä ”100”.

500 mg: Valkoinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre. Koko 22 x 7 mm, merkinnät ”FCE” ja ”500”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) käytetään täydentävänä hoitona kohdun runko-osan syövässä, erityisesti metastasoituneissa tapauksissa, ja munasarjojen endometrioidisyövässä. Leikkaushoitoon soveltumattoman rintasyövän hoitoon ja rintasyövän ainoana hoitona silloin, kun leikkaus- tai sädehoidolla ei ole saatu tuloksia. Eturauhasen pahanlaatuisen kasvaimen hoito. Endometrioosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yleensä 100–1 500 mg vuorokaudessa. MPA:n vuorokausiannoksen ja varsinkin suuret annokset voi jakaa kahteen tai kolmeen antokertaan.

Suositusannokset suun kautta:

Endometrioosi: 100 mg/vrk.

Rintasyöpä: 1 000–1 500 mg/vrk.

Endometrium- ja eturauhaskarsinoma: 200–500 mg/vrk.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu maksasairauden vaikutusta MPA:n farmakokinetiikkaan. MPA eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, ja steroidihormonien metaboloituminen voi olla hidastunut potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu munuaissairauden vaikutusta MPA:n farmakokinetiikkaan. MPA eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

MPA-hoidon vasta-aiheita ovat:

- tromboflebiitti ja tromboemboliset häiriöt sekä niiden huomattavasti suurentunut riski (tämänhetkinen tai aiempi eteisvärinä, läppävika, endokardiitti, sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, TIA-kohtaus, aivoinfarkti, vaikea ateroskleroosi, välitön leikkauksenjälkeinen tila)
- tuntemattomasta syystä johtuva metrorragia
- raskaus ja ohimennyt uhkaava keskenmeno
- epäilty tai varhaisvaiheessa oleva rintasyöpä
- hyperkalsemia
- vaikea maksan vajaatoiminta
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on valvottava MPA:n käyttöä.

MPA vaikuttaa ilmeisesti veren hyytymistäipumukseen. MPA:lla ei ole todettu kausaalista yhteyttä tromboottisten tai tromboembolisten häiriöiden syntyyn, mutta MPA:ta ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut laskimotromboembolia (VTE). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee laskimotromboembolia, tromboembolinen häiriö, migreeniä, sydänlihaskivaskulaarinen tai aivoiskemiaa tai silmiin liittyviä häiriöitä (esim. kahtena näkeminen, äkillinen näönmenetyks joko kokonaan tai osittain, verkkokalvon verisuonivauriot).

Jos potilaalla on emätinverenvuotoa, sen aiheuttaja on selvitettävä perusteellisesti. Jos histologinen tutkimus on aiheellinen, läheteeseen on merkittävä, että potilas on saanut progestageenia.

Suuret MPA-annokset vaikuttavat lisämunuaiskuoreen. Potilaita, jotka käyttävät MPA:ta pitkään suurina annoksina, on seurattava tarkoin näiden vaikutusten, esimerkiksi suolarention tai turvotuksen, toteamiseksi. MPA:ta on käytettävä varoen potilaalle, jolla on hypertensio, migreeni, munuaissairaus, sydänsairaus, astma, epilepsia, hyperlipidemia, diabetes tai masennus tai joka on lihava.

MPA voi suurentaa plasman kalsiumpitoisuutta. Hyperkalsemiaa on raportoitu esiintyvän muutamissa rintasyöpäpotilaissa.

MPA-hoidon lopettamisen jälkeen saattaa ilmetä amenorreaa, jolloin ovulatorisen toiminnan normalisoituminen voi kestää pitkään. MPA-hoito voi peittää vaihdevuosien alkamisen.

Farlutal-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Siksi niitä ei pidä antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MPA:ta voidaan käyttää yhdessä solunsalpaajien kanssa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos MPA:ta käytetään (varsinkin suurina annoksina) samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden (kuten tulehduskipulääkkeiden ja vasodilaattoreiden) kanssa, jotka voivat aiheuttaa myös turvotusta.

Aminoglutetimidin samanaikainen anto voi pienentää MPA:n biologista hyötyosuutta.

Rifampisiini voi nopeuttaa progestageenien metaboliaa ja siten heikentää MPA:n tehoa.

Progestageenit voivat estää siklosporiinin metaboliaa, jolloin plasman siklosporiinipitoisuus suurenee.

MPA voi vaikuttaa laboratorionkokeiden tuloksiin (esim. maksan ja kilpirauhasen toimintakokeisiin, hyytymiskokeisiin).

4.6 Raskaus ja imetys

Progestageenien anto raskauden ensi kuukausien aikana saattaa aiheuttaa synnynnäisiä anomaliaita, kuten sydämen epämuodostumia tai lyhytraajaisuutta. Tyttösikiön maskulinisaatiota on myös raportoitu, kun raskausaikana on käytetty suuria annoksia. Siksi MPA-hoitoa ei saa antaa raskausaikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta haitasta.

MPA:n käyttöaiheiden vuoksi imetys hoidon aikana on erittäin epätodennäköistä. Koska MPA kuitenkin kulkeutuu äidinmaitoon, imettämistä hoidon aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haitallisia vaikutuksia ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	Leukosyyttien ja trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, esim. anafylaksia ja anafylaksian kaltaiset reaktiot (jos näitä haittavaikutuksia esiintyy, on hoito keskeytettävä ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin), angioneuroottinen edeema
Umpieritys	Kortikoidityyppiset vaikutukset (esim. kuukasvoisuus ja Cushingin oireyhtymää muistuttavat oireet), pitkittynyt anovulaatio, hyperkalsemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Edeema/nesteretentio, painonnousu, sokeritaudin paheneminen, glukoosintoleranssin heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus, masennus, euforia, libidon muutokset, unettomuus, hermostuneisuus
Hermosto	Huimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn puute, uneliaisuus, aivoinfarkti, adrenergiset vaikutukset (esim. käsien hienoinen vapina, hikoilu sekä yölliset lihaskouristukset pohkeissa)
Silmät	Näköhäiriöt, diabeettinen harmaakaihi, silmän verkkokalvon tromboosi
Sydän	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, sydämentykytykset, takykardia
Verisuonisto	Tromboemboliset häiriöt (jos niiden oireita tai merkkejä ilmenee, lääkkeen käyttö on lopetettava heti ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin), tromboflebiitti, verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, ripuli, suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu, ruokahalun muutokset
Maksa ja sappi	Keltaisuus, maksan toimintahäiriöt, joihin liittyy maksan toimintakokeiden tulosten heikkeneminen ja keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne, hiustenlähtö, hirsutismi, kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatie	Glukosuria

Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt (verenvuoto tai amenorrea), kohdunkaulan eroosio, maidonvuoto, rintojen arkuus ja kipu, muutokset kohdunkaulan eritteissä
Yleisoireet	Huonovointisuus

4.9 Yliannostus

Enintään 3,0 g:n suuriset vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Tätä suurempien annosten käytön yhteydessä ei tarvita muita toimenpiteitä kuin hoidon keskeyttäminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit, **ATC-koodi:** L02AB02

MPA-hoidon kliininen teho on havaittavissa 8–10 viikon hoidon jälkeen.

Medroksiprogesteroniasetaatti vaikuttaa progestatiivisesti ja antiestrogeenisesti, mutta sillä ei ole androgeenien tai estrogeenien kaltaisia vaikutuksia. Toisin kuin progesteroni, medroksiprogesteroni ei metaboloidu pregnandioliksi.

Medroksiprogesteroniasetaatin vaikutusmekanismia ei tarkoin tunneta. Kokeellisten tutkimusten tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että MPA:n rintasyövän kasvua estävä vaikutus perustuu estrogeenireseptorisynteesin estoon. Vastefrekvenssin rintasyövässä on todettu olevan suhteessa progesteroni- ja estrogeenireseptoreiden määrään. Suurten progesteronipitoisuuksien on todettu estävän myös DNA-synteesiä ihmisen rintasyöpäsoluissa *in vitro*.

MPA on synteettinen progestiini (rakenteellisesti sukua endogeeniselle progesteronille), jolla on osoitettu useita farmakologisia vaikutuksia umpieritysjärjestelmään.

Suurina annoksina lääke on tehokas hormoniriippuvaisten pahanlaatuisten kasvainten palliatiivisessa hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Medroksiprogesteroniasetaatin farmakokineettinen profiili on erilainen suun kautta annossa kuin lihaksensisäisessä annossa. Siksi myös annostussuositukset eri lääkemuodoille eroavat.

Kun MPA annetaan suun kautta, huippupitoisuudet plasmassa ovat aluksi huomattavasti suuremmat kuin saman annoksen lihaksensisäisessä annossa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Eliminaation puoliintumisaika on noin kaksi päivää. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa voidaan säilyttää antamalla lääkettä päivittäin. Suun kautta annetun lääkeaineen pitoisuus seerumissa vaihtelee huomattavasti eri yksilöillä. MPA:n ottaminen ruoan kanssa lisää lääkkeen biologista hyötyosuutta. Kun 10 mg:n annos MPA:ta otettiin suun kautta juuri ennen ateriala, keskimääräinen C_{max} suureni 51 % ja keskimääräinen AUC 18 %, ja kun se otettiin heti aterian jälkeen, keskimääräinen C_{max} suureni 77 % ja keskimääräinen AUC 33 %. Ruoka ei vaikuttanut MPA:n eliminaation puoliintumisaikaan.

MPA metaboloituu (hydroksylaatio/demetylaatio) ja konjugoituu maksassa. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan sekä konjugoituneessa että vapaassa muodossa. MPA:n on raportoitu erittyvän myös äidinmaitoon, eikä imettämistä MPA-hoidon aikana siten suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

MPA:n oraalinen LD₅₀-annos on hiirillä yli 10 g/kg ja rotilla 2 g/kg. Ihonalainen LD₅₀-annos on hiirillä ja rotilla yli 10 g/kg ja marsuilla 3 g/kg. Koirat sietävät lihaksensisäisenä kerta-annoksena jopa 400 mg/kg. Edellä mainituilla eläinlajeilla ei tutkimuksissa esiintynyt näkyviä merkkejä toksisuudesta.

Kroonista toksisuutta tutkittiin rotilla ja apinoilla (p.o.) sekä rotilla, kaniineilla ja koirilla (i.m.). Näillä eläinlajeilla suun kautta annetun lääkkeen vaikutukset kohdistuivat sekä uroksilla että naarailla pääasiassa lisääntymiselimiin ja lisämunuaiseen. Eläimillä esiintyi myös merkkejä lievästä (p.o.) tai vaikeahkosta (i.m.) maksatoksisuudesta. Lisäksi todettiin lievää hematotoksisuutta (p.o.) ja paikallisreaktioita (i.m.), kun imeytymätön aine kumuloitui.

MPA vaikuttaa lisääntymiselimiin. Parenteraalisessa annossa se osoittautui teratogeeniseksi kaniineilla. MPA:n käytöstä eläimille peri- ja postnataalisessa vaiheessa ei ole tietoja. Kuten muutkin progestageenit, MPA oli koirilla karsinogeeninen. Laajat kliiniset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että tällä tuskin on merkitystä ihmisen hoidon kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti 42,5 mg (100 mg tabletti) tai 212,5 mg (500 mg tabletti)

Krospovidoni

Polyvinyylipyrrolidoni

Polysorbaatti 80

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 mg: Valkoinen polypropyleeninen muovipurkki, jossa on polyetyleenikansi: 100 tablettia.

500 mg: Valkoinen polypropyleeninen muovipurkki, jossa on polyetyleenikansi: 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 8947

500 mg: 9212

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

100 mg

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 30.1.1985

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.1.2008

500 mg

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29.1.1986

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2010