

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Farlutal 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg medroxiprogesteronacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Läkemedlets utseende

Vit, bikonvex tablett med brytskåra. Storlek 22 x 7 mm, märkningar ”FCE” och ”500”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Medroxiprogesteronacetat (MPA) används som kompletterande behandling av cancer i livmoderkroppen, särskilt vid metastasering, och endometrioidcancer i äggstockarna. För behandling av inoperabel bröstcancer och som enda behandling av bröstcancer då kirurgisk behandling eller strålbehandling inte gett resultat. Behandling av malign tumör i prostata.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vanligtvis är dosen 250–1 500 mg per dygn. Dygnsdosen och framför allt höga doser kan fördelas på två eller tre administreringstillfällen.

Rekommenderade doser via munnen:

Bröstcancer: 1 000–1 500 mg/dygn.

Endometrie- och prostatakarcinom: 200–500 mg/dygn.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av en leversjukdom på MPA:s farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan endast genom levermetabolism och metaboliseringen av steroidhormoner kan vara långsammare hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Effekterna av en njursjukdom på MPA:s farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan endast genom levermetabolism, så inga dosändringar behövs vid nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Följande utgör en kontraindikation för MPA-behandling:

- tromboflebit och tromboemboliska störningar, liksom avsevärt förhöjd risk för dessa (pågående eller tidigare förmaksflimmer, klaffel, endokardit, hjärtsvikt, lungemboli, TIA-anfall, hjärninfarkt, svår ateroskleros, omedelbart postoperativt tillstånd)

- metrorragi av okänd orsak
- graviditet och hot av missfall som gått över
- misstanke om bröstcancer eller bröstcancer i ett tidigt stadium
- hyperkalcemi
- svårt nedsatt leverfunktion
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

MPA ska användas under överinseende av läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar.

MPA förefaller påverka blodets förmåga att koagulera. Inget kausalt samband mellan MPA och utveckling av trombotiska eller tromboemboliska störningar har påvisats, men MPA rekommenderas inte för patienter med tidigare venös tromboembolism (VTE). Behandlingen måste avbrytas om patienten får en venös tromboembolism, tromboembolisk störning, migrän, myokard- eller hjärniskemi eller ögonrelaterade störningar (t.ex. dubbelseende, plötslig partiell eller fullständig synförlust, kärlskador på näthinnan).

Vid vaginal blödning ska orsaken utredas noggrant. Om histologisk undersökning är indicerad ska det i remissen framkomma att patienten fått progestagen.

Höga MPA-doser påverkar binjurebarken. Patienter som behandlas med höga MPA-doser under långa perioder ska övervakas noga för att upptäcka sådana effekter, såsom saltretention eller ödem. MPA måste ges med försiktighet till patienter med hypertoni, migrän, njursjukdom, hjärtsjukdom, astma, epilepsi, hyperlipidemi, diabetes, depression eller fetma.

MPA kan öka kalciumkoncentrationen i plasma. Hyperkalcemi har rapporterats hos några bröstcancerpatienter.

Efter avslutad MPA-behandling kan amenorré förekomma då återställning av ovulatorisk aktivitet kan ta en lång tid. MPA-behandling kan dölja början av klimakteriet.

Meningiom

Fall av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA under lång tid (flera år). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom bör behovet av ytterligare behandling med MPA övervägas noggrant från fall till fall med beaktande av individuella fördelar och risker. I vissa fall sågs minskning av meningiom efter utsättning av behandling med MPA som depotberedning.

Farlital innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

MPA kan användas tillsammans med cytostatika.

Särskild försiktighet krävs om MPA används (framför allt vid höga doser) tillsammans med sådana läkemedel (såsom antiinflammatoriska läkemedel och vasodilatorer) som också kan orsaka ödem.

Samtidig administrering av aminoglutetimid kan minska biologisk tillgänglighet av MPA.

Medroxiprogesteronacetat metaboliseras *in vitro* i huvudsak genom hydroxylering via CYP3A4. Inga specifika interaktionsstudier har utförts för att utvärdera de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare på medroxiprogesteronacetat och därför är de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare inte kända.

Rifampicin kan göra metabolismen av progestagener snabbare och därmed nedsätta effekten av MPA.

Progestagener kan hämma metabolismen av ciklosporin, vilket ökar ciklosporinkoncentrationen i plasma.

MPA kan påverka resultatet av laboratorieprov (t.ex. lever- och sköldkörtelfunktionstester, koagulationsprover).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering av progestagener under graviditetens första månader kan orsaka medfödda anomalier, såsom hjärtmissbildningar eller korta armar och ben. Maskulinisering av flickfoster har också rapporterats då stora doser har använts under graviditet. Därför får MPA-behandling inte ges under graviditet. Om patienten blir gravid under behandlingen ska behandlingen avbrytas och patienten ska informeras om eventuella skadliga effekter på fostret.

Amning

Med tanke på indikationerna är amning under behandlingen ytterst osannolikt. Eftersom MPA ändå utsöndras i bröstmjölk rekommenderas inte amning under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har rapporterats.

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar med frekvenser som baserar sig på data om kausalitet från kliniska fas 3 studier där effekt och säkerhet av MPA-injektioner utvärderades vid gynekologiska indikationer. De vanligaste (> 5 %) rapporterade biverkningarna var dysfunktionell blödningsstörning (19 %), huvudvärk (12 %) och illamående (10 %).

Hos patienter som fått MPA för en onkologisk indikation har som en mindre vanlig biverkning (hos 0,1–1 % av patienterna) observerats kongestiv hjärtsvikt och lungemboli samt som en sällsynt biverkning (hos under 0,1 % av patienterna) hjärtinfarkt och hjärninfarkt.

Eventuella biverkningar listas i nedanstående tabell enligt frekvens och organsystem.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer					Meningiom
Immunsystemet		Läkemedels- överkänslighet***			Anafylaktisk reaktion***, anafylaktoid reaktion***
Endokrina systemet			Biverkningar som liknar effekter av kortikoider (t.ex. månansikte och tillstånd som påminner om Cushings syndrom)*		Förlängd anovulation
Metabolism och nutrition		Viktförändringar, ökad aptit	Fövärrad diabetes*, hyperkalcemi*		

Psykiska störningar		Förändrad libido, depression, sömnlöshet, rastlöshet	Eufori*		Förvirring*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Svindel, darrningar*		Hjärnfarkt* sömnighet**	Biverkningar som liknar adrenerga effekter* koncentrations-svårigheter*
Ögon					Emboli och trombos i centrala näthinneartären*, diabeteskatarakt*, synnedsättning*
Hjärtat			Hjärtsvikt*, hjärtklappning, takykardi*	Hjärtinfarkt*	
Blodkärl			Tromboflebit*	Emboli och trombos*, ***	Emboli och trombos***
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar*, förstoppning*	Diarré*, muntorrhet*		
Lever och gallvägar		Leversjukdom		Gulsot**	
Hud och subkutan vävnad		Akne, håravfall, urtikaria, klåda, hyperhidros*	Hirsutism, angioödem**	Utslag**	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer			
Lever och gallvägar					Glukosuri*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Dysfunktionell blödningsstörning (oregelbunden, ökad eller minskad menstruationsblödning, stänklödning)	Smärta i bröstet, ömhet i bröstet, vaginal sekretion, erektil dysfunktion*	Galaktorré		Amenorré, erosion i livmoderhalsen
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem/vätskeretention*	Ödem/vätskeretention	Illamående*	
Undersökningar		Förhöjt blodtryck		Nedsatt glukostolerans*	Nedsatt glukostolerans, ökat antal vita blodkroppar*, ökat antal trombocyter*

* gäller endast onkologiska indikationer

** frekvensen baseras på användningen av MPA för onkologiska indikationer

*** om dessa biverkningar uppstår ska behandlingen avbrytas och nödvändiga åtgärder vidtas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Doser på upp till 3,0 g/dygn har tolererats väl. Vid större doser än den här krävs inga andra åtgärder än avbrytande av behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener, ATC-kod: L02AB02

Klinisk effekt av MPA-behandling kan ses efter 8–10 veckor. Medroxiprogesteronacetat har en progestativ och antiestrogen effekt men inga androgen- eller estrogenliknande effekter. Till skillnad från progesteron metaboliseras medroxiprogesteron inte till pregnandiol.

Verkningsmekanismen för medroxiprogesteronacetat är inte helt klarlagd. Experimentella data tyder emellertid på att den inhiberande effekten på bröstcancer baserar sig på en inhibering av estrogenreceptorsyntesen. Svarefrekvensen vid bröstcancer har konstaterats korrelera med antalet progesteron- och estrogenreceptorer. Vid höga progesteronkoncentrationer har också inhibering av DNA-syntesen i humana bröstcancer celler konstaterats *in vitro*.

MPA är ett syntetiskt progestin (som strukturellt liknar endogent progesteron) som har visats ha flera farmakologiska effekter på det endokrina systemet.

Vid höga doser är det ett effektivt läkemedel för palliativ behandling av hormonberoende maligna tumörer.

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk fallkontrollstudie har ett samband mellan MPA och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från det franska nationella hälsodatasystemet (SNDS – Système National des Données de Santé) och omfattade en population på 18 061 kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och 90 305 kvinnor som inte hade meningiom. Exponeringen för MPA 150 mg/3 ml injicerbar formulering jämfördes mellan kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och kvinnor som inte hade meningiom. Analyser visade på en förhöjd risk för meningiom vid användning av MPA 150 mg/3 ml (9/18 061 [0,05 %], jämfört med 11/90 305 [0,01 %], eller 5,55 [95 % KI 2,27–13,56]). Denna förhöjda risk tycks främst bero på långvarig användning (≥ 3 år) av MPA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för medroxiprogesteronacetat skiljer sig mellan oral och intramuskulär administrering. Därför skiljer sig också dosrekommendationerna mellan dessa läkemedelsformer.

Efter oral administrering är de högsta plasmakoncentrationerna först avsevärt högre än efter intramuskulär administrering av samma dos. Maximal plasmakoncentration uppnås 2–4 timmar efter administrering av läkemedlet. Halveringstiden för eliminering är cirka två dagar. Steady state i plasma kan bibehållas genom daglig administrering av läkemedlet. Läkemedelskoncentrationen i serum uppvisar stor interindividuell variation efter oral administrering. Biologisk tillgänglighet ökar med samtidigt intag av föda. Efter en dos om 10 mg via munnen strax före en måltid ökade det genomsnittliga C_{max} -värdet med 51 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 18 %. När dosen togs genast efter en måltid ökade det genomsnittliga C_{max} -värdet med 77 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 33 %. Föda påverkade inte halveringstiden för elimineringen av MPA.

Resultat från en studie som mäter metabolismen av medroxiprogesteronacetat tyder på att hos människa deltar cytokrom P450 3A4 i första hand i den totala metabolismen av medroxiprogesteronacetat i levermikrosomer.

MPA metaboliseras (hydroxylering/demetylering) och konjugeras i levern. Metaboliterna utsöndras i huvudsak i urin, både i konjugerad och fri form. Utsöndring i bröstmjolk har också rapporterats, därför rekommenderas inte amning under MPA-behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den orala LD₅₀-dosen av MPA är över 10 g/kg hos möss och över 2 g/kg hos råttor. Den subkutana LD₅₀-dosen är över 10 g/kg hos möss och råttor och över 3 g/kg hos marsvin. Hundar tolererar en intramuskulär engångsdos på upp till 400 mg/kg. Hos ovan nämnda djurarter har inga synliga tecken på toxicitet setts i studier.

Kronisk toxicitet undersöktes hos råttor och apor (p.o.) samt hos råttor, kaniner och hundar (i.m.). Efter oral administrering riktade sig effekterna både hos hanar och honor hos dessa djurarter huvudsakligen till reproduktionsorganen och binjuren. Även tecken på mild (p.o.) eller tämligen svår levertoxicitet (i.m.) observerades hos djuren. Därtill konstaterades mild hematologisk toxicitet (p.o.) och lokala reaktioner (i.m.) vid ackumulering av oabsorberad substans.

MPA påverkar reproduktionsorganen och visade sig vid parenteral administrering vara teratogent hos kaniner. Information saknas om användning av MPA hos djur under peri- och postnatalperioden. Hos hundar var MPA karcinogent som andra progestagener. Omfattande klinisk forskning har dock visat att sannolikt har detta ingen betydelse med tanke på behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 212,5 mg
Krospovidon
Polyvinylpyrrolidon
Polysorbat 80
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En vit plastburk av polypropen (PP) med ett lock av polyeten (PE) eller en vit plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett lock av polypropen (PP) och bomull som fyllningen. 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9212

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNADE

Datum för det första godkännandet: 29.1.1986
Datum för den senaste förnyelsen: 28.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.11.2024