

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 kohdassa 6.1 mainituille 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, sydänlihaskiila- tai aivoiskemiaa tai silmiin liittyviä häiriöitä (esim. kahtena näkeminen, äkillinen näönmenetys 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.

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

Medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu *in vitro* pääasiassa hydroksyloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä. Spesifisiä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia, joissa arvioitaisiin CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia medroksiprogesteroniasetaattiin, ei ole tehty,

ja siksi CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia ei tunneta.

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

Progestageenit voivat estää siklosporiinin metaboliaa, jolloin plasman siklosporiinipitoisuus suurenee.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Progestageenien anto raskauden ensi kuukausien aikana saattaa aiheuttaa synnynnäisiä anomaliaita, kuten sydämen epämuodostumia tai lyhytraajaisuutta. Tyttösiikion 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.

Imetys

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

Alla olevassa taulukossa listattujen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu kliinisistä faasi 3 tutkimuksista, joissa arvioitiin gynekologisiin käyttöaiheisiin injektiona annetun MPA:n tehoa ja turvallisuutta, saatuun kausaalisuustietoon. Useimmin (>5 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat dysfunktionaalinen vuotohäiriö (19 %), päänsärky (12 %) ja pahoinvointi (10 %).

Onkologiseen käyttöaiheeseen MPA:ta saaneilla potilailla on ilmaantunut melko harvinaisena haittavaikutuksena (0,1–1 %:lle potilaista) kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja keuhkoveritulppa sekä harvinaisena haittavaikutuksena (alle 0,1 %:lle potilaista) sydäninfarkti ja aivoinfarkti. Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa esiintymistiheyden ja -paikan mukaan.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Lääkeyliherkkyys***			Anafylaktinen reaktio***, anafylaktoidinen reaktio***
Umpieritys			Kortikoidityypiset vaikutukset (esim. kuukasvoisuus ja Cushingin oireyhtymää muistuttavat vaikutukset)*		Pitkittänyt anovulaatio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon vaihtelu, lisääntynyt ruokahalu	Diabeteksen paheneminen*, hyperkalsemia*		
Psykykkiset häiriöt		Sukupuolivietin muutokset, masennus, unettomuus,	Euforia*		Sekavuus*

		hermostuneisuus			
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, vapina*		Aivoinfarkti*, uneliaisuus**	Adrenergistyypiset vaikutukset*, keskittymiskyvyn puute*
Silmät					Verkkokalvon keskusvaltimon embolia ja tromboosi*, diabeettinen kaihi*, näkökyvyn heikkeneminen*
Sydän			Sydämen vajaatoiminta*, sydämentykytys, takykardia*	Sydäninfarkti*	
Verisuonisto			Tromboflebiitti*	Embolismi ja tromboosi*, ***	Embolismi ja tromboosi***
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu*, ummetus*	Ripuli*, suun kuivuminen*		
Maksa ja sappi		Maksasairaus		Keltaisuus**	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne, hiustenlähtö, nokkosihottuma, kutina, liikkahikoilu*	Hirsutismi, angioedeema**	Ihottuma**	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatiet					Glukosuria*
Sukupuolielimet ja rinnat	Dysfunktionaalinen vuotohäiriö (kuukautisvuodon epäsäännöllisyys, lisääntyminen, väheneminen, tiputtelu)	Rintojen kipu, rintojen arkuus, emätinerite, erektiohäiriö*	Galaktorrea		Amenorrea, kohdunkaulan eroosio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus/nesteretentio*	Turvotus/nesteretentio	Huonovointisuus*	
Tutkimukset		Verenpaineen nousu		Glukoosin sietokyvyn heikkeneminen*	Glukoosin sietokyvyn heikkeneminen, valkosolun määrän suureneminen*, verihiutale määrän suureneminen*

* koskee vain onkologia-käyttöaiheita

** esiintymistiheys perustuu MPA:n käyttöön onkologia-käyttöaiheissa

*** jos näitä haittavaikutuksia esiintyy, hoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Enintään 3,0 g:n suuruiset 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 hormoniriippuvaisen pahanlaatuisten kasvainten palliativisessa hoidossa.

5.2 Farmakokineetikka

Medroksiprogesteroniasetaatin farmakokineettinen profiili on erilainen suun kautta annossa kuin lihaksensisäisessä annossa. Siksi myös annostussuosituksot eri lääkemuoodoille 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 aterialla, 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.

Medroksiprogesteroniasetaatin metaboliaa mittaavan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ihmisen sytokromi P450 3A4 osallistuu ensisijaisesti medroksiprogesteroniasetaatin kokonaismetaboliaan maksan mikrosomeissa.

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 lievistä (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.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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 myöntämisen päivämäärä: 30.1.1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2008

500 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.1.1986

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.10.2015