

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farlutal 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg medroksiprogesteroniasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus

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.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yleensä 250–1 500 mg vuorokaudessa. MPA:n vuorokausiannoksen ja varsinkin suuret annokset voi jakaa kahteen tai kolmeen antokertaan.

Suositusannokset suun kautta:

Rintasyöpä: 1 000–1 500 mg/vrk.

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu maksasairauden vaikutusta MPA:n farmakokineetiikkaan. 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 farmakokineetiikkaan. 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 hyytymistaipumukseen. 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, sydänlihaskivertäminen 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 suolaretention 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 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 laboratoriotuloksiin (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 koneidenkäyttökykyyn

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 vuotöhäiriö (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 (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuuni-järjestelmä		Lääke-yliherkkyys***			Anafylaktinen reaktio***, anafylaktoidinen reaktio***
Umpieritys			Kortikoidityypiset vaikutukset (esim. kuukasvoisuus ja Cushingin oireyhtymää muistuttavat vaikutukset)*		Pitkittänyt anovulaatio
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Painon vaihtelu, lisääntynyt ruokahalu	Diabeteksen paheneminen*, hyperkalsemia*		
Psyykkiset häiriöt		Sukupuolivietin muutokset, masennus, unettomuus, hermostuneisuus	Euforia*		Sekavuus*
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		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentelu*, ummetus*	Ripuli*, suun kuivuminen*		
Maksa ja sappi		Maksasairaus		Keltaisuus**	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne, hiustenlähtö, nokkosihottuma, kutina, liihakiloilu*	Hirsutismi. angioedeema**	Ihottuma**	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatie					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*, verihiutaleiden 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 palliatiivisessa hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

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.

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 212,5 mg
Krospovidoni
Polyvinyyliipyrrolidoni
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

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 NUMERO

9212

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.1.1986

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.3.2020

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.

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 vasodilatatorer) 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 bröstmjolk 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)
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	Förrädd diabetes*, hyperkalcemi*		
Psykiska störningar		Förändrad libido, depression, sömlöshet, rastlöshet	Eufori*		Förvirring*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Svindel, darrningar*		Hjärninfarkt* sömnighet**	Biverkningar som liknar adrenerga effekter* koncentrations- svårigheter*
Ögon					Emboli och trombos i centrala nätthinneartären*, diabeteskatarakt*, synnedsättning*
Hjärtat			Hjärtsvikt*,	Hjärtinfarkt*	

			hjärtklappning, takykardi*		
Blodkärl			Tromboflebit*	Emboli och trombos*,***	Emboli och trombos***
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar*, förstoppning*	Diarré*, muntorrhet*		
Lever och gallvägar		Lever sjukdom		Gulsot**	
Hud och subkutan vävnad		Akne, håravfall, urtikaria, klåda, hyperhidros*	Hirsutism, angioödem**	Utslag**	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer			
Lever och gallvägar					Glukosuri*
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Dysfunktionell blödningsstörning (oregelbunden, ökad eller minskad menstruations- blödning, stänklödning)	Smärta i bröstet, ömhet i bröstet, vaginal sekretion, erektil dysfunktion*	Galaktorré		Amenorré, erosion i livmoderhalsen
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Ödem/ vätskeretention*	Ödem/ vätskeretention	Illamående*	
Undersökningar		Förhöjt blodtryck		Nedsatt glukostolerans*	Nedsatt glukostolerans, ökat antal vita blodkroppar*, ökat antal trombocyter*

* gäller endast onkologiska indikationer

** frekvensen baserar sig 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. Svartsfrekvensen 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.

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 bröstmjölk 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 med ett lock av polyetylen: 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 GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.1.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 28.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.3.2020