

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FARLUTAL, 500 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 500 mg medroksüprogesteroonatsetaati.

INN. *Medroxyprogesteronum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kumer piklik tablett 7,5 x 21,5 mm, mille ühele küljele on märgitud "FCE 500" ja poolitusjoon mõlemal küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud hormoontundlike pahaloomuliste kasvaja (rinnanäärme kartsinoom, endomeetriumi kartsinoom, prostata kartsinoom, neerukartsinoom) palliatiivne ravi, sealhulgas patsientidel, kes eelnevalt on saanud kemoterapiat, radioterapiat või teisi hormonaalselt toimivaid ravimeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitavad annused medroksüprogesterooni suukaudseks manustamiseks:

Retsidiveeruv ja/või metastaatiline rinnanäärme kartsinoom:

- Suukaudne MPA 400 kuni 1500 mg/ööpäevas.
- Süstitava MPA algannuseks on 500 mg kuni 1000 mg ööpäevas 28 päeva jooksul. Seejärel tuleb patsiendi ravimist jätkata säilitusannustega – 500 mg 2 korda nädalas senikaua, kuni ilmneb ravi toime.

Retsidiveeruv ja/või metastaatiline endomeetriumi või neerukartsinoom:

- Suukaudne MPA 100 kuni 600 mg/ööpäevas.
- Süstitava MPA soovitatav algannuseks on 400 mg kuni 1000 mg intramuskulaarselt nädalas. Kui mõne nädala või kuu jooksul esineb seisundi paranemine ning haigus näib olevat stabiliseerunud, on võimalik säilitada sellist seisundi paranemist 400 mg annusega kuus.

Metastaatiline prostata kartsinoom:

- Suukaudne MPA 100 kuni 1500 mg/ööpäevas.
- Süstitav MPA algannuseks on 500 mg 2 korda nädalas intramuskulaarselt kolme kuu jooksul. Säilitusannus – 500 mg nädalas.

Maksapuudlikkus

Maksahaiguste mõju MPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Siiski tuleb arvestada, et MPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas,

mistõttu raske makspuudulikkusega patsientidel võib steroidhormoonide metaboliseerumine olla oluliselt häiritud (vt lõik 4.3).

Neerupuudulikkus

Neeruhaiguste mõju MPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Arvestades seda, et MPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas, ei ole neerupuudulikkusega naiste jaoks vaja MPA annust kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. on vastunäidustatud, kui patsiendil on:

- teadaolev või kahtlustatav rasedus;
- ebaselge vaginaalne verejooks;
- raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Medroksüprogesteronravi ajal tekkinud ootamatu vaginaalse verejooksu puhul tuleb tuvastada selle põhjus.
- MPA võib põhjustada mõningast vedelikupeetust, seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel esineb mõni kaasuv haigus, mille kulgu võib vedelikupeetus ebasoodsas suunas mõjutada.
- Patsiente, kes on varem saanud ravi kliinilise depressiooni tõttu, tuleb ravi ajal MPA-ga hoolikalt jälgida.
- Mõnel medroksüprogesteroniga ravitava patsiendil võib väheneda glükoositaluvus. Diabeeti põdevaid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.
- Kui teostatakse endomeetriumi või endotservikaalse koe histoloogiline uuring, tuleb patoloogi (laboratooriumit) teavitada asjaolust, et haigele on manustatud medroksüprogesteronatsetaati.
- Arsti või laboratooriumit tuleb teavitada sellest, et medroksüprogesterooni kasutamine võib vähendada järgmiste endokriinsete biomarkerite kontsentratsiooni:
 - a) plasma/uriini steroidid (nt kortisool, östrogeen, pregnandiool, progesteron, testosteroon)
 - b) plasma/uriini gonadotropiinid (nt LH ja FSH)
 - c) suguhormoone siduv globuliin
- Järsku tekkinud osalise või täieliku nägemiskaotuse või järsku alanud proptoosi, diploopia või migreeni puhul ei tohi ravimit enne uuringutulemuste selgumist uuesti manustada. Kui tulemustest selgub, et tegemist on papilloomi või reetina veresoonte kahjustusega, ei tohi ravimit uuesti manustada.
- Ehkki põhjuslikku seost MPA ja trombootiliste või trombembooliliste häirete vahel ei ole täheldatud, ei ole MPA kasutamine venoosse trombemboolia (VTE) anamneesiga patsientidel soovitatav. Kui ravi ajal MPA-ga tekib VTE, on soovitatav ravi katkestada.
- Medroksüprogesteronatsetaati võib põhjustada cushingoidseid sümptomeid.
- Mõnel patsiendil võib medroksüprogesterooni manustamise ajal väheneda vere AKTH ja hüdrokortisooni sisaldus.
- Arsti või laboratooriumit tuleb teavitada sellest, et lisaks endokriinsetele biomarkeritele (vt lõik 4.4), võib medroksüprogesteronatsetaadi kasutamine onkoloogilistel näidustustel põhjustada ka osalist neerupealiste puudulikkust (pituitaar-adrenaalse telje vastuse vähenemine) metürapoontesti ajal. Seetõttu tuleb enne metürapooni manustamist kindlaks teha, et neerupealiste koor on võimeline AKTH-le reageerima.

Luu mineraalse tiheduse vähenemine

Suukaudselt manustatud MPA või MPA suurte parenteraalsete annuste (näiteks onkoloogilistel näidustustel) toimet luu mineraalsele tihedusele (BMD) ei ole uuritud. BMD määramine võib olla näidustatud mõnede patsientide puhul, kes kasutavad MPA-d pika aja vältel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui medroksüprogesteroonatsetaadi suurte annustega koos manustada aminoglutetimiidi, võib see oluliselt vähendada medroksüprogesteroonatsetaadi kontsentratsiooni seerumis. Patsiente, kes kasutavad suurtes annustes medroksüprogesteroonatsetaati, tuleks hoiatada, et ravimi toime võib koos aminoglutetimiidiga kasutades väheneda.

Medroksüprogesteroonatsetaati metaboliseeritakse *in-vitro* peamiselt hüdroksüleerimise kaudu CYP3A4 poolt. Spetsiifilisi ravimitevahelisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud hindamiseks CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite kliinilist toimet medroksüprogesteroonatsetaadile, mistõttu CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite kliiniline toime ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatel naistel on medroksüprogesteroon vastunäidustatud.

On teateid juhtumitest, kus progestageene sisaldavate ravimite kasutamise järgselt raseduse esimesel trimestril on esinenud loote genitaalide väärarenguid.

Kui naine antud ravimi kasutamise ajal rasestub, siis tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Medroksüprogesteroonatsetaati ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõendeid, et see kujutaks ohtu rinnaga toidetavale lapsele (vt lõik 5.2).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Medroksüprogesteroonatsetaadi toimet autojuhtimise või masinatega töötamise võimele ei ole hinnatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem)
Endokriinsüsteemi häired	Kortikosteroidide sarnased toimed (näiteks Cushingi sündroom), pikka aega kestev anovulatsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Turse/vedelikupeetus, kehakaalu muutused, diabeedi ägenemine
Psühhiaatrilised häired	Segasus, depressioon, eufooria, libiido muutused, unetus, närvilisus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, keskendumisraskused, unisus, ajuinfarkt, adrenergilised toimed (näiteks treemor kätes, higistamine, öised krambid säärelihastes)
Silma kahjustused	Nägemishäired, diabeetne katarakt, võrkkesta tromboos
Südame häired	Müokardi infarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, südamepekslemine, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Trombembolilised häired, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kopsuarteri tromboembolia
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne, alopeetsia, hirsutism, pruritus, lööve, nõgestõbi

Neerude ja kuseteede häired	Glükosuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emaka verejooks (ebaregulaarne, rohke, vähene), amenorröa, emakakaela erosioonid, galaktörröa, mastodüünia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, süstekoha reaktsioonid, halb enesetunne, pürektsia
Uuringud	Emakakaela sekreedi muutused, isu muutused, maksafunktsiooni häired, valgete vereliblede ja trombotsüütide arvu tõus, küperkaltseemia, glükoositaluvuse vähenemine, vererõhu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudseid annuseid kuni 3 g ööpäevas on talutud hästi. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenid, ATC-kood: L02AB02

Medroksüprogesteronatsetaat (17 α -hüdroksü-6 α -metüülprogesteronatsetaat) on progesterooni derivaat.

Toimemehhanism

MPA on sünteetiline progestiin (struktuurilt sarnane endogeense hormooni progesterooniga), millel on leitud mitmeid farmakoloogilisi toimeid endokriinsüsteemile:

- Hüpofüüsi gonadotropiinide (FSH ja LH) vabanemise pärssimine;
- AKTH ja hüdrokortisooni plasmasisalduse vähendamine;
- Tsirkuleeriva testosterooni sisalduse vähendamine;
- Tsirkuleerivate östrogeenide sisalduse vähendamine (tingituna FSH vabanemise pärssimisest ja maksa reduktaasi ensümaatilise induktsioonist, mille tulemuseks on testosterooni kliirensi suurenemine ning androgeenide östrogeenideks konverteerimise vähenemine).

On leitud, et MPA-l on kasvjavastane toime. Suurtes annustes manustatav MPA (kas suu kaudu või intramuskulaarse süstena) on tõhus hormoonsõltuvate pahaloomuliste kasvujate palliatiivses ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud medroksüprogesteronatsetaat (MPA) imendub kiiresti, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tundi pärast manustamist. MPA poolväärtusaeg on umbes 17 tundi. 90% MPA-st on seotud vereplasma valkudega ja see eritub peamiselt uriiniga.

Manustamine koos toiduga suurendab MPA bioaadavust. MPA 10 mg annuse võtmisel kohe enne või pärast sööki suurenes MPA keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 51% ja 77% ning keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vastavalt 18% ja 33%. Toit ei mõjutanud MPA poolväärtusaega.

Jaotumine

Umbes 90% MPA-st on seotud vereplasma valkudega, peamiselt albumiiniga. MPA ei seonu suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Valkudega mitteseondunud fraktsioon moduleerib MPA farmakoloogilisi toimeid.

Metabolism

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub MPA ulatuslikult maksas A-ringi ja/või külghela hüdroksüülimise teel, millele järgneb konjugeerimine ja eritumine uriiniga. Kindlaks on tehtud vähemalt 16 MPA metaboliiti. Uuringus, mille eesmärk oli hinnata medroksüprogesteronaatsetaadi metabolismi, leiti et MPA metabolism inimese maksa mikrosoomides toimub peamiselt tsütokroom P450 vahendusel.

Eritumine

Enamus MPA metaboliitidest eritub uriiniga glükuroniidkonjugaatidena ning ainult väike osa eritub sulfaatidena. Maksa rasvdüstroofiaga patsientidel eritus pärast MPA 10 mg ja 100 mg annuse manustamist muutumatul kujul 24 tunni vältel uriiniga keskmiselt vastavalt 7,3% ja 6,4% manustatud annusest. Eritumise poolväärtusaeg MPA suukaudsel manustamisel on 12...17 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine.

Medroksüprogesteronaatsetaadi (MPA) pikaajasel intramuskulaarsel manustamisel väikestele jahikoortele on täheldatud piimanäärme kasvaja. MPA suukaudse ravimvormi manustamisel rottidele ja hiirtele ei täheldatud kartsinogeenset toimet. MPA ei osutunud mutageenseks terves reas läbi viidud *in vitro* või *in vivo* genotoksilisuse uuringutes. Suures annuses avaldab medroksüprogesteronaatsetaati viljastumisvastast toimet, seetõttu võib eeldada, et MPA suured annused kahjustavad kuni ravi lõpetamiseni viljakust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos
Krospovidoon
Polüvinüülpirrolidoon
Polüsorbaat 80
Mikrokristalne tselluloos
Magneesiumstearaat
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Suukaudse ravimvormi sobimatust teiste ainetega ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

500 mg tabletid klaaspurgis, pakendis 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luxembourg

8. MÜÜGILOA NUMBER

403802

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

06.02.2004/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015.