

ga

MPA 250 HEXAL®

Tabl.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт
MPA 250 HEXAL®
/МПА 250 ХЕКСАЛ®/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № Ц-10024/18.11.04г.	
664/09.11.04	<i>Менд</i>

2. Количествен и качествен състав: 664/09.11.04
1 таблетка съдържа 250 mg medroxyprogesterone acetate.

3. Лекарствена форма:
Таблетки

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

MPA 250 HEXAL® се прилага за палиативна терапия във високи дози на следните хормонално зависими тумори:

- метастазирал карцином на млечната жлеза
- карцином на ендометриума в напреднал стадий

4.2. Дозировка и начин на приложение:

MPA 250 HEXAL® трябва да се прилага само от опитен специалист онколог или под негово ръководство.

Дозировката се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента и от терапевтичния резултат. Фармакокинетичните параметри на medroxyprogesterone acetate се различават съществено в зависимост от начина на приложение. Препоръчват се следните перорални дози:

Метастазирал карцином на млечната жлеза

300 – 1000 mg medroxyprogesterone acetate дневно.

Ендометриален карцином

300 – 600 mg medroxyprogesterone acetate дневно.

4.3. Противопоказания:

MPA 250 HEXAL® не трябва да се прилага при следните случаи:

- свръхчувствителност към medroxyprogesterone acetate или към някоя от другите съставки на продукта
- тромбоемболизъм, тромбоза, апopleктичен инсулт (също и в анамнеза), както и пациенти с повишен риск от развитие на такива състояния като ананеза за предсърдно мъждене, клапни нарушения, ендокардит, сърдечна недостатъчност, белодробна емболия, атеросклероза
- състояния след операция



- хиперкалциемия при пациенти с костни метастази
- тежка чернодробна дисфункция
- тежък захарен диабет
- тежка артериална хипертония
- бременност и кърмене
- задържан в матката мъртъв плод (*missed abortion*)
- метрорагия с неясен произход

Приложението на MPA 250 HEXAL® трябва да бъде спряно незабавно при поява или съмнение за следните симптоми:

- тромбоемболична болест
- внезапна частична или пълна загуба на зрение, увреждане на ретината, едем на папилата, двойно виждане
- мигренозно или необичайно тежко главоболие
- неконтролируем захарен диабет
- неконтролируема артериална хипертония
- патологично променена чернодробна функция
- повтарящи се депресии

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба:

Medroxyprogesterone acetate може да доведе до нарушения в зрението, поради което при такива болни трябва да се проведе внимателен офталмологичен преглед, за да се изключи оток на папилата или съдови лезии на ретината.

Medroxyprogesterone acetate може да повиши плазменото ниво на калция. Ако се наблюдава вагинално кръвотечение, трябва да се постави точна диагноза. Ако са показани хистологични изследвания, лабораторията трябва да бъде уведомена, че пациентката приема прогестерон.

Лечението с medroxyprogesterone acetate, както и с другите гестагени, може да маскира началото на климактериума.

Пациенти с депресии в тяхната анамнеза трябва да бъдат внимателно проследявани. Ако се появят такива симптоми, терапията с medroxyprogesterone acetate трябва да бъде прекъсната.

Във високи дози medroxyprogesterone acetate има собствен адренкортикоиден ефект. Пациенти, които приемат medroxyprogesterone acetate във високи дози за по-продължителен период от време, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми от кортикоидна терапия.



При пациенти с повишено кръвно налягане и пациенти в напреднала възраст е необходимо да се наблюдава кръвното налягане по време на терапия с medroxyprogesterone acetate.

Някои пациенти развиват редуциран глюкозен толеранс при терапия с medroxyprogesterone acetate. Това трябва да се има предвид, особено при пациенти със захарен диабет.

Следните клинично-химични параметри могат да бъдат повлияни при приложение на medroxyprogesterone acetate:

- тестове на хемостазата, поради повишени коагулационни фактори: VII, VIII, IX и X
- щитовидна жлеза: понижени стойности в T3 uptake-тест
- понижени нива на гонадотропин
- понижени плазмени нива на стероидните хормони (напр. прогестерон, кортизол)
- понижени нива на прегнандиол в урината

Medroxyprogesterone acetate се секретира в майчиното мляко. Не са били наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на кърмачетата.

Съвет към диабетците:

1 таблетка съдържа 0,02 въглехидратни единици.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Едновременното приложение на аминоклутетимид може значително да намали бионаличността на medroxyprogesterone acetate.

Ензимните индуктори (рифампицин, фенитоин, барбитурати и др.) могат да ускорят метаболизма на прогестагените и да доведат до намаляване на ефекта на медроксипрогестерон ацетат.

Прогестагените могат да инхибират метаболизма на циклоспорин и да доведат до повишени плазмени концентрации на циклоспорин.

Специално внимание е необходимо при едновременно приложение на медроксипрогестерон ацетат (особено във високи дози) с НСПВС, вазодилататори и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат отоци.

Поради диабетогенното действие на медроксипрогестерон ацетат, хипогликемизиращият ефект на антидиабетните лекарствени продукти (сулфанил-урейни продукти, бигванидини, инсулин) може да бъде намален, което изисква



коригиране на дозата на тези лекарства при едновременното им приложение.

Резултатите от следните лабораторни изследвания могат да бъдат повлияни от използването на медроксипрогестерон ацетат: гонадотропните нива, плазмените нива на прогестерон, нивата на прегнандиол в урината, нивата на тестостерон (при мъже), нивата на естрогени (при жени), резултатите от изследване на глюкозния толеранс и от теста с метирапон.

В резултат на честата ретенция на течности може да възникне обемно натоварване на сърцето. Поради това са възможни усложнения при едновременно приложение на кардиотоксични субстанции. Препоръчва се мониториране на кръвообращението и теглото, както и ранно прилагане на диуретици.

4.6. Бременност и кърмене:

MPA 250 HEXAL® не трябва да се прилага по време на бременност. Преди началото на терапията трябва да се изключи възможна бременност.

MPA 250 HEXAL® не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като активната субстанция преминава в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Няма данни за ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Нежеланите лекарствени реакции на медроксипрогестерон ацетат зависят от дозата и продължителността на терапията. Наблюдавани са следните нежелани реакции:

Чести

- напълняване и повишен апетит
- ретенция на течности (което води до повишен риск от влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност или артериална хипертония)
- синдром на Cushing
- миоспазъм
- тремор
- умора



- хиперхидроза
- артериална хипертония

Не чести

- гастроинтестинални симптоми като гадене, диария, констипация
- сърдечно-съдови (сърдечна недостатъчност с диспнея, палпитации, в отделни случаи - животозастрашаващи)
- тромбоемболични състояния (белодробен емболизъм, апopleксия, дълбока венозна тромбоза на долните крайници, преходни исхемични пристъпи, в отделни случаи – животозастрашаващи)
- чернодробна дисфункция (повишени чернодробни трансаминази)
- нередовно вагинално кървотечение
- главоболие, вертиго, безсъние, раздразнителност, безпокойство, нервност
- развитие или декомпенсация на захарен диабет

Редки

- напрежение в гърдите, галакторея
- тромбофлебит
- хиперкалциемия
- лека форма на алопеция, също и повишен растеж на косата
- акне
- психични промени (депресия, мания)

Докладвани са отделни случаи на тежки реакции на свръхчувствителност, както и преходна левкоцитоза и тромбоцитоза.

Докладван е един случай на летален пневмонит при приложение на medroxyprogesterone acetate след проведенолъчелечение.

След приложение на високи дози medroxyprogesterone acetate е наблюдаван един случай на адренална недостатъчност с понижени нива на ACTH и TSH.

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции при пациенти, третирани с гестагени (като MPA HEXAL®):

- менструални промени
- аменорея
- маскирано начало на климактериума
- промени в либидото



- симптоми, подобни на цистит
- сърбящи и несърбящи кожни обриви, както и жълтеница, дължаща се на билиарна стаза (холестатичен иктер)
- повишени серумни LDL нива и понижени HDL нива

4.9. Предозиране:

До сега не са били докладвани симптоми на предозиране.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

MPA 250 HEXAL® представлява синтетичен гестаген.

Специфичният механизъм на действие на medroxyprogesterone acetate при лечението на хормонално зависими ендометриален карцином и метастазирал карцином на гърдата не е известен. Предполага се, че терапевтичният ефект е резултат от няколко механизма на действие:

Medroxyprogesterone acetate се свързва с прогестероновите рецептори и води до редукция на протеиновата синтеза и намалено образуване на естрогенни рецептори, поради блокиране на ДНК в клетъчното ядро. Потенциращият растежа ефект на естрогените е понижен поради намаления брой таргетни рецептори в туморната тъкан. Medroxyprogesterone acetate редуцира секрецията на FSH и LH в питуитарната жлеза и по този начин също инхибира образуването на естрогени.

Адренокортикалните андрогени са важни прекурсори на естрогенната биосинтеза в периода след менопауза. Medroxyprogesterone acetate редуцира секрецията на АСТН в питуитарната жлеза и по този начин понижава нивата на кортизола и андрогените. Medroxyprogesterone acetate може да инхибира директно хормоналния синтез в адреналния кортекс. Medroxyprogesterone acetate понижава естрогенната концентрация посредством няколко допълнителни фактора:

- medroxyprogesterone acetate повишава активността на ензима 17 β-стероид-дехидрогеназа, който трансформира циркулиращия естрадиол в значително по-слабо ефективния естрон
- medroxyprogesterone acetate потенцира образуването на чернодробния ензим 5-α-редуктаза, който разгражда циркулиращите андрогени до естрогени
- във високи дози medroxyprogesterone acetate има директен цитотоксичен ефект върху туморните клетки, което се



дължи на нарушен синтез на ДНК и РНК, както и на блокиране на E₂-рецепторите в туморната тъкан

5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбция

Medroxyprogesterone acetate се резорбира бързо от гастроинтестиналния тракт след перорално приложение. 30 min след перорално приложение на 1000 mg medroxyprogesterone acetate се наблюдава бързо повишаване на плазмените концентрации. Максималните плазмени концентрации се достигат след 2–4 часа. След прекъсване на терапията концентрациите на medroxyprogesterone acetate в кръвта се понижават средно в рамките на 2–5 дни. Времето на полу-елиминиране е между 30 и 60 часа.

След интрамускулно приложение medroxyprogesterone acetate се освобождава бавно. Абсорбираното количество се увеличава при всяко следващо инжектиране, което води до бавно повишаване на плазмените концентрации. Кумулирането при интрамускулно приложение е много по-изразено, отколкото при перорално приложение. Времето на полу-елиминиране е значително удължено в сравнение с пероралното приложение (4–6 седмици), вседствие на което се наблюдават високи концентрации medroxyprogesterone acetate седмици след прекъсване на интрамускулната терапия. Това трябва да се има предвид, особено ако е необходима промяна в терапията.

Около 93–95 % от medroxyprogesterone acetate се свързва с плазмените протеини.

При хора medroxyprogesterone acetate е бил открит в черния дроб, тънкото и дебело черво, мастната тъкан, бъбреците, яйчници, миометриум и еритроцити.

Medroxyprogesterone acetate преминава в майчиното мляко.

Medroxyprogesterone acetate се хидроксилира в черния дроб и се екскретира в конюгирана форма чрез бъбреците (20–50 %), както и чрез фекалиите (5–10 %).

Плазмените концентрации от 100–200 ng/100 ml medroxyprogesterone acetate са в терапевтичния диапазон.

Тези стойности се достигат в рамките на 3–4 седмици след интрамускулно приложение на 500–1000 mg medroxyprogesterone acetate дневно и се поддържат с интрамускулно приложение веднъж седмично.

След перорално приложение се достигат плазмени концентрации от 100–200 ng/ml medroxyprogesterone acetate



при дневно приложение на 1000 mg medroxyprogesterone acetate. Продуктът е биоеквивалентен само по отношение на AUC, но не и по отношение на C_{max} .

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра и хронична токсичност

Острата токсичност на medroxyprogesterone acetate след перорален прием е ниска; LD_{50} при плъхове е над 10 g/kg телесно тегло. В зависимост от начина на приложение може да се очаква по-висока токсичност след парентерално приложение. Най-ниската LD_{50} от 376 mg/kg телесно тегло е била открита при мишки след интравенозно приложение.

Хронична токсичност

При проучвания на токсичността след повторно приложение на високи дози medroxyprogesterone acetate при плъхове, кучета и маймуни са били описани ефекти, подобни на другите прогестогени – преди всичко атрофични промени в половите жлези и промени в хормоналната регулация. Открити са повишени плазмени концентрации на кортизол, естрадиол и тиреоидни хормони при маймуни и кучета.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Продължителни *in vitro* и *in vivo* тестове не са показали мутагенни ефекти.

Продължителни проучвания при мишки и плъхове не са показали туморогенен ефект.

Проучвания при кучета са показали повишена честота на тумори на млечната жлеза след приложение на medroxyprogesterone acetate. Тъй като ефектите върху матката (метрит, ендометриална хиперплазия) са били изразени и собственият гестаген – прогестерон е повишил честотата на тумори на млечната жлеза, се налага изводът, че се касае за видово специфична повишена чувствителност при кучета.

При 10 годишно проучване, проведено с маймуни, е наблюдавано повишаване честотата на нодуларни хиперплазии на млечната жлеза.

Репродуктивна токсичност

Medroxyprogesterone acetate е показал ембриолетален ефект при зайци и е причинил разцепване на небцето при сублетални дози. Маскулинизация или феминизация на фетуса е била описана при примати, както и при хора.



6. Фармацевтични данни:

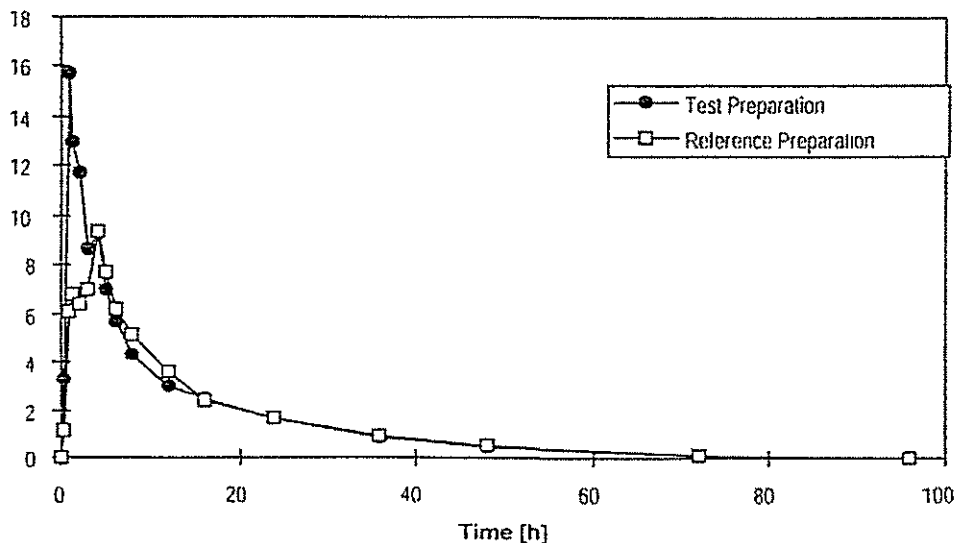
Бионаличност

Проучване за бионаличност, проведено през 1994 с 24 доброволци от мъжки пол, получили medroxyprogesterone acetate 500 mg таблетки (еднократна доза), е показало следните стойности в сравнение с референтния продукт:

	<u>Тест продукт</u>	<u>Референтен продукт</u>
C_{max} [ng/ml] ¹⁾ максимална плазмена концентрация ¹⁾ n = 23	14.4 ± 12.6	13.1 ± 13.5
$AUC_{(0-t)}$ [ng*h/ml] площ под кривата концентрация/време	126.6 ± 99.0	121.3 ± 79.0
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng*h/ml] площ под кривата концентрация/време	146.4 ± 100.2	144.7 ± 84.2
t_{max} [h] време за достигане на максимална плазмена концентрация	2.31 ± 1.46	4.6 ± 2.53

Резултатите са изразени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средните плазмени концентрации в сравнение с референтния продукт са показани на диаграмата концентрация/време:



6.1. Списък на помощните вещества:

/таблетка

Lactose monohydrate	121,25 mg
Maize starch	60,00 mg
Sodium starch glycollate	31,25 mg
Povidone 25	22,50 mg
Magnesium stearate	5,00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 4 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковка

Оригинална опаковка, съдържаща 20, 50 и 100 таблетки.

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

HEXAL AG

Industriestrasse 25,

D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1444

E-mail: medwiss@HEXAL-onkologie.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Юни 1998

