

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Farlutal 100 mg comprimidos

Farlutal 500 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Farlutal 100 mg comprimidos: cada comprimido contiene 100 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 42,50 mg de lactosa.

Farlutal 500 mg comprimidos: cada comprimido contiene 500 mg de acetato de medroxiprogesterona

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 212,50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de:

- Carcinoma avanzado de mama hormonodependiente.
- Carcinoma avanzado de endometrio hormonodependiente.
- Carcinoma avanzado de riñón.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La posología recomendada se establece en función de las indicaciones terapéuticas, tal como se indica a continuación:

Carcinoma avanzado de mama hormonodependiente

Se administrarán de 400 a 1500 mg al día.

Carcinoma avanzado de endometrio hormonodependiente o Carcinoma avanzado de riñón

Se administrarán de 100 a 600 mg al día.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona se realiza en el hígado, la administración de este medicamento a pacientes con alteración hepática leve o moderada se realizará con precaución (ver sección 4.4). En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, Farlutal está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal:

No se realizaron estudios de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se deberá usar con especial precaución en estas poblaciones.

Forma de administración

Los comprimidos de Farlutal se administrarán por vía oral acompañados de suficiente cantidad de líquido y preferiblemente antes de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

No se administrará acetato de medroxiprogesterona en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres embarazadas o con sospecha de embarazo.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Aborto diferido.
- Insuficiencia hepática grave.
- Tromboflebitis y alteraciones tromboembólicas
- Hipertensión arterial grave.
- Hipercalcemia en pacientes afectos de metástasis óseas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben investigar los casos de sangrado vaginal que puedan aparecer inesperadamente durante la terapia con acetato de medroxiprogesterona.

El acetato de medroxiprogesterona puede provocar retención de líquidos; por tanto se debe tener especial precaución al tratar pacientes con una enfermedad preexistente que pudiera verse agravada por la retención de líquidos.

Los pacientes con antecedentes de haber recibido tratamiento para la depresión clínica deben ser controlados cuidadosamente, mientras reciben tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.

El acetato de medroxiprogesterona se metaboliza en el hígado por lo que su administración a pacientes con alteración hepática leve o moderada debe realizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2). No se debe administrar en caso de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Debido a que no se han realizado estudios de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal se deberá usar con especial precaución en estas poblaciones (ver sección 4.2).

Los progestágenos pueden causar ocasionalmente una disminución de la tolerancia a los carbohidratos (glucosa), por lo que los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciben este tratamiento (ver sección 4.5).

Se debe informar al médico/patólogo (analista) que el paciente está siendo tratado con acetato de medroxiprogesterona (en caso de que se vayan a examinar muestras de tejido endometrial o endocervical) ya que éste puede:

1) disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:

- a. Esteroides plasmáticos/urinarios (ej.: cortisol, estrógenos, pregnanodiol, progesterona, testosterona).
- b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (ej.: LH y FSH)
- c. Globulina ligada a hormonas sexuales.

2) causar insuficiencia suprarrenal parcial (disminución en la respuesta del eje hipófiso-suprarrenal) durante la prueba de la metirapona. Por tanto, se debe comprobar la capacidad de respuesta de la corteza suprarrenal a la ACTH, antes de administrar metirapona.

En caso de una repentina pérdida de visión parcial o completa, o si se produce una repentina instauración de proptosis, diplopía o migraña no se debe readministrar el tratamiento hasta que se realice un examen al paciente. Si el examen revela la presencia de papiledema o lesiones vasculares retinianas, no se debe readministrar el tratamiento.

Algunos pacientes que reciben acetato de medroxiprogesterona pueden mostrar una supresión de la función suprarrenal. El acetato de medroxiprogesterona puede disminuir los niveles en sangre de ACTH e hidrocortisona. El acetato de medroxiprogesterona puede producir síntomas cushingoides; se han descrito casos de síndrome de Cushing tras la administración del fármaco.

Después de administrar acetato de medroxiprogesterona en inyección ya sea en dosis única o en dosis múltiples, puede manifestarse una anovulación prolongada con amenorrea y/o menstruaciones erráticas, lo cual aunque no ha sido descrito con la formulación oral debe ser tenido en cuenta.

La edad no representa un factor limitante de la terapia, aunque el tratamiento progestágeno puede enmascarar la aparición del climaterio.

Es posible que la eficacia de los anticoagulantes se vea reducida, ya que los progestágenos pueden afectar a los factores de coagulación (ver sección 4.5).

Se advertirá a los pacientes en tratamiento con dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona acerca de la posible reducción de la eficacia con el uso de aminoglutetimida (ver sección 4.5).

La administración de medroxiprogesterona puede aumentar los niveles de calcio en sangre. Se han citado casos de hipercalcemia en tratamientos de neoplasias mamarias.

Los descensos del nivel de estrógenos en plasma por causa del acetato de medroxiprogesterona pueden dar como resultado una disminución de la densidad mineral ósea en las mujeres premenopáusicas y pueden aumentar el riesgo de que en ellas se desarrolle posteriormente una osteoporosis. No hay estudios de los efectos sobre la densidad mineral ósea del acetato de medroxiprogesterona administrada por vía oral. Puede ser conveniente realizar una evaluación de la densidad mineral ósea en aquellos pacientes que utilizan el acetato de medroxiprogesterona a largo plazo.

Se recomienda que todos los pacientes tengan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que algunos pacientes pueden experimentar una disminución de la tolerancia a la glucosa, es posible que sea necesario aumentar la dosis de los hipoglucemiantes orales (ver sección 4.4).

Los niveles de los factores VII, VIII, IX y X de coagulación pueden verse incrementados, por lo que es posible que se produzca una pérdida de eficacia de los anticoagulantes (ver sección 4.4).

La administración de aminoglutetimida concomitantemente con dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona puede reducir significativamente las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona.

La administración de medroxiprogesterona con alprazolam aumentan los niveles de este último, aumentando el riesgo de toxicidad (depresión del sistema nervioso central e hipotensión).

Bosentan, nevirapina y rifampicina disminuyen los niveles de medroxiprogesterona.

La administración de medroxiprogesterona concomitantemente con succinilcolina podría producir una prolongación del bloqueo neuromuscular.

El acetato de medroxiprogesterona se metaboliza *in vitro* principalmente por hidroxilación a través del CYP3A4. No se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas en los que se evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el acetato de medroxiprogesterona, por lo que se desconocen dichos efectos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha señalado una posible relación entre la administración de acetato de medroxiprogesterona en los primeros meses de embarazo y la presencia de malformaciones cardíacas congénitas en el recién nacido; teniendo en cuenta esta circunstancia y el riesgo de presentar anomalías genitales tanto en los fetos masculinos como en los femeninos, está contraindicado el uso de este medicamento durante el embarazo (ver sección 4.3).

Se ha señalado un mayor riesgo de recién nacido de bajo peso cuando la gestación se produce 1 ó 2 meses después de la inyección de acetato de medroxiprogesterona.

Se advertirá a la paciente del potencial peligro para el feto, si se utiliza acetato de medroxiprogesterona durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está usando este fármaco.

Lactancia

Aunque tanto el acetato de medroxiprogesterona como sus metabolitos son excretados en la leche materna, no hay evidencia que indique que esto sea perjudicial para el lactante, cuando se administran dosis terapéuticas de Farlutal durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de acetato de medroxiprogesterona sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Como todos los medicamentos, Farlutal puede causar reacciones adversas.

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas según la convención MedDRA, las reacciones adversas están listadas por frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/1.,000 a <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema	Hipersensibilidad al fármaco		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos			Efectos del tipo de los corticoides (por ej. Síndrome de Cushing)			Anovulación prolongada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Fluctuación de peso, aumento de apetito	Exacerbación de la diabetes mellitus, hipercalcemia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, euforia, cambios en la libido	Nerviosismo		Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo, temblor		Infarto cerebral, somnolencia		Pérdida de concentración, efectos de tipo adrenérgico
Trastornos oculares						Embolismo y trombosis de la retina, catarata diabética, alteración visual
Trastornos cardiacos			Insuficiencia cardiaca congestiva	Infarto de miocardio		Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares			Tromboflebitis	Embolismo y trombosis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar			
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, estreñimiento, náuseas,	Diarrea, boca seca			
Trastornos hepatobiliares				Ictericia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	acné, hirsutismo	Alopecia, erupción		Urticaria, prurito

Clasificación por órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/1.,000 a <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares			
Trastornos renales y urinarios						Glucosuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Hemorragia por disfunción uterina (irregular, aumentada, disminuida, sangrado entre reglas), dolor de mama			Amenorrea, erosión de cérvix, secreción de cérvix, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema/ retención de líquidos, fatiga		Malestar general, pirexia		
Exploraciones complementarias				Tolerancia a la glucosa disminuida, presión arterial aumentada		Prueba anormal de la función hepática, recuento elevado de leucocitos, recuento plaquetario elevado

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Tras la administración accidental de una sobredosis, la suspensión del tratamiento debe ser suficiente, y en caso de aplicar un tratamiento, éste sería sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas y agentes relacionados. Progestágenos.
Código ATC: L02AB02.

El acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona) es un derivado de la progesterona perteneciente al grupo de los progestágenos.

Mecanismo de acción

El acetato de medroxiprogesterona es una molécula progestínica sintética (estructuralmente relacionada con la hormona endógena progesterona), habiéndose demostrado que posee diversas acciones farmacológicas sobre el sistema endocrino:

- Inhibición de las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH)
- Disminución de los niveles de ACTH e hidrocortisona en sangre
- Disminución de los niveles de testosterona circulante
- Disminución de los niveles de estrógenos circulantes (como resultado tanto de una inhibición de la FSH como de una inducción enzimática de la reductasa hepática dando lugar a un mayor aclaramiento de testosterona y a una consecuente reducción de la conversión de andrógenos a estrógenos).

El acetato de medroxiprogesterona demuestra tener actividad antitumoral. Cuando se administran a pacientes dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona (bien por vía oral bien mediante inyección intramuscular), es efectivo en el tratamiento paliativo de neoplasias malignas hormonodependientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración por vía oral, el acetato de medroxiprogesterona se absorbe rápidamente, alcanzando su concentración plasmática máxima entre 2-4 horas. La semivida es de aproximadamente 17 horas. La administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad del acetato de medroxiprogesterona. Cuando se administra una dosis de 10 mg por vía oral justo antes o después de las comidas, aumenta la media de la concentración máxima (C_{max}) en un 51% y en un 77% respectivamente, y la media del área bajo la curva (AUC) en un 18% y en un 33% respectivamente. La semivida no se ve modificada cuando se administra el medicamento junto con los alimentos.

Distribución

El acetato de medroxiprogesterona se une a proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, en un 90%. No se produce la unión a proteínas transportadoras de hormonas sexuales. El acetato de medroxiprogesterona atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria (ver sección 4.6.).

Biotransformación

Tras la administración por vía oral, el acetato de medroxiprogesterona se metaboliza ampliamente en el hígado mediante hidroxilación del anillo A y/o de las cadenas laterales, seguido de conjugación y se elimina por orina. Se han identificado alrededor de 16 metabolitos. Los resultados de un estudio realizado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona, sugieren que éste se produce en el hígado por intervención fundamentalmente del citocromo P450 3A4 en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

La mayoría de los metabolitos del acetato de medroxiprogesterona son excretados en orina como glucuronoconjugados y una pequeña porción como compuestos sulfatados. En pacientes con hígado graso, el porcentaje medio de la dosis excretada como acetato de medroxiprogesterona inalterado en orina de 24 horas tras la administración de 10 mg y 100 mg, fue del 7,3% y del 6,4% respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, es de 12 a 17 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad:

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona produce tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de efecto carcinogénico asociado a la administración oral del acetato de medroxiprogesterona a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de ensayos de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona en dosis altas es un fármaco que impide la fertilidad y es de esperar que la administración de dosis elevadas altere la fertilidad hasta la interrupción del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Crospovidona
Polivinilpirrolidona
Polisorbato (tween 80)
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Farlutal 100 mg comprimidos: bote de polietileno color blanco conteniendo 40 comprimidos.
Farlutal 500 mg comprimidos: frasco de vidrio color ámbar conteniendo 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farlutal 100 mg comprimidos: 54.314
Farlutal 500 mg comprimidos: 57.258

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Farlutal 100 mg comprimidos:
Fecha de la primera autorización septiembre 1978.
Fecha de la última renovación septiembre 2008.
Farlutal 500 mg comprimidos:
Fecha de la primera autorización abril 1992
Fecha de la última renovación abril 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>