

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEGESIN 160 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de megestrol micronizat 160 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 180 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MEGESIN este indicat în tratamentul paleativ al neoplasmelor hormonodependente, cum sunt cancerul mamar sau endometrial, în stadii avansate (recurent, inoperabil sau metastazat). Administrarea MEGESIN nu poate înlocui terapia chirurgicală, radioterapia sau chimioterapia, în cazul în care acestea sunt indicate.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru fiecare dintre următoarele indicații, perioada de evaluare a eficacității tratamentului cu acetat de megestrol (MEGESIN 160 mg) se consideră a fi de cel puțin două luni de tratament continuu.

Adulți:

Cancer mamar: doza recomandată este de 160 mg acetat de megestrol pe zi, administrată oral în doză unică sau fracționat în 4 prize (40 mg de 4 ori pe zi).

Cancer endometrial: doza recomandată este de 40 - 320 mg acetat de megestrol pe zi, administrată în doze fracționate (40-80 mg de 1-4 ori pe zi sau 1-2 comprimate MEGESIN 160 mg pe zi).

Copii:

Siguranța și eficacitatea administrării acetatului de megestrol la copii nu au fost stabilite. MEGESIN 160 mg nu se recomandă pentru administrare la copii.

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienții cu afectarea severă a funcției hepatice:

Se recomandă reducerea dozei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acetatul de megestrol sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.;
- Sarcină (în special primele 4 luni) și alăptare;
- Tromboembolism;
- Porfirie cutanată, porfirie acută intermitentă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se recomandă utilizarea medicamentului în alte tipuri de boli neoplazice.

La pacienții cu antecedente de tromboflebită și la cei cu afectarea severă a funcției hepatice acetatul de megestrol trebuie administrat cu prudență și dozele trebuie ajustate în mod corespunzător. În general, nu se recomandă administrarea acetatului de megestrol la pacienții cu antecedente de tromboflebită.

Femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie sfătuite să evite o eventuală sarcină. Administrarea acetatului de megestrol în special în primele patru luni de sarcină a fost asociată cu apariția de anomalii genitale la făt. Pacientele tratate cu acetat de megestrol care au rămas gravide în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să li se aducă la cunoștință riscul potențial pentru făt.

Administrarea acetatului de megestrol la pacienții cu hipertensiune arterială sau ateroscleroză se face cu prudență, datorită efectului aterogen al megestrolului, prin creșterea fracțiunii LDL și scăderea colesterolului HDL.

Deoarece Megesin conține lactoză pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză – galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că acetatul de megestrol blochează ciclul celular al precursorilor hematopoietici atunci când este administrat în asociere cu chimioterapice antineoplazice.

Posibile interacțiuni ale acetatului de megestrol *in vivo*, nu au fost studiate. Fiind o structură steroică trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni similare cu cele ale glucocorticoizilor. Astfel, asocierea cu medicamente inductoare enzimatică, precum derivații barbiturici, fenitoina, rifampicina duce la creșterea metabolizării acetatului de megestrol, necesitând creșterea dozelor administrate.

Administrarea concomitentă cu colestiramina sau neomicina duce la scăderea absorbției acetatului de megestrol, acesta având structură steroică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Acetatul de megestrol are efecte farmacologice dăunătoare asupra sarcinii și/sau a fătului/nou-născutului. Acetatul de megestrol are efecte teratogene.

Administrarea de medicamente progestative, printre care este și acetatul de megestrol în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu apariția de anomalii genitale la făt. Riscul de apariție a hipospadiasului la fătul de sex masculin este de aproximativ două ori mai mare în cazul expunerii la acetatul de megestrol. Datele privind evaluarea riscului la fete de sex feminin, expuși acțiunii medicamentelor progestative, sunt insuficiente, totuși expunerea la unele din aceste medicamente poate induce o virilizare ușoară a organelor genitale externe.

Studii la animale asupra fertilității și funcției de reproducere, efectuate la șobolani au indicat faptul că doze crescute de acetat de megestrol au avut un efect de feminizare, reversibil, la unii fete de sex masculin.

Femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie sfătuite să evite o eventuală sarcină.

Acetatul de megestrol se excretă în laptele matern și datorită potențialelor efecte adverse asupra sugarului se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu acetat de megestrol, având în vedere importanța tratamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele acetatului de megestrol asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Similar tuturor medicamentelor, acetatul de megestrol micronizat poate determina apariția reacțiilor adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

S-au observat următoarele reacții adverse cu următoarea frecvență: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$), rare ($>1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), inclusiv cazurile izolate.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Reacții adverse frecvente ($>1/100$ și $<1/10$):

Cea mai importantă reacție adversă, raportată în special la doze mari de acetat de megestrol, este creșterea în greutate, care nu este neapărat asociată cu retenție de lichid. În general, creșterea în greutate a fost asociată cu creșterea apetitului alimentar și a consumului de alimente.

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): hiperglicemie.

Tulburări gastro-intestinale:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): greață, vărsături.

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): metroragii.

Tulburări cardiace:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): dispnee, insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): hipertensiune arterială.

Tulburări ale sistemului nervos:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): modificări ale dispoziției, sindromul de tunel carpian.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): eritem tranzitor al feței și gâtului.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi):

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): reluarea creșterii tumorale (cu sau fără hipercalcemie).

Tulburări cutanate și a țesutului subcutanat:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): alopecie.

Tulburări hematologice și limfatice:

Reacții adverse mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$): tulburări tromboembolice, inclusiv tromboflebită și embolie pulmonară (în unele cazuri fatal).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacții adverse rare ($>1/10000$ și $<1/1000$): reacții alergice idiosincrazice la medicament, cum este urticaria, în cazul tratamentului de lungă durată cu acetat de megestrol.

Acetatul de megestrol nu determină mielosupresie, caracteristică majorității medicamentelor citotoxice.

Tulburări endocrine:

Reacții adverse rare ($>1/10000$ și $<1/1000$): în timpul tratamentului cu acetat de megestrol au fost raportate anomalii ale axei hipofizo-corticosuprarenale, incluzând intoleranța la glucoză, debutul diabetului zaharat, agravarea diabetului zaharat preexistent cu scăderea toleranței la glucoză și sindrom Cushing - facies cushingoid.

Posibilitatea inhibării axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian trebuie avută în vedere la toți pacienții cărora li se administrează acetat de megestrol sau la care se întrerupe un tratament cronic cu acetat de megestrol și care prezintă simptome cum sunt hipotensiune arterială, greață, vărsături, amețeli sau fatigabilitate.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Reacții adverse rare ($>1/10000$ și $<1/1000$): insuficiența suprarenală manifestă clinic la puțin timp după întreruperea tratamentului cu acetat de megestrol.

Investigații diagnostice:

La acești pacienți, pot fi necesare teste de evaluare a insuficienței corticosuprarenale și administrarea unui glucocorticoid cu acțiune rapidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Studii clinice efectuate la pacienți care au primit acetat de megestrol în doze de până la 1600 mg pe zi timp de 6 luni nu au prezentat reacții adverse severe neașteptate. În cazul apariției supradozajului acut se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale și tratament simptomatic. Nu există antidot specific.

Posibilitatea de a elimina acetatul de megestrol prin dializă nu a fost studiată. Totuși, datorită slabei sale solubilități, se presupune ca dializa nu ar fi un mijloc eficient de tratament al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, terapia endocrină, hormoni și substanțe înrudite, progestative, codul ATC: L02AB01.

Acetatul de megestrol este un progestativ de sinteză, cu structură sterolică, derivat de 17 HO-progesteron, folosit inițial ca contraceptiv, în prezent este folosit ca antineoplazic în cancere hormonodependente. Are proprietăți farmacologice similare progesteronului natural. Nu are efecte androgenice sau estrogenice. Activitatea sa progestativă este ușor mai crescută decât cea a medroxiprogesteronului acetat, noretindronului, noretindronului acetat și noretinodrel; ușor mai scăzută decât cea a clomatifonului acetat și substanțial mai scăzută decât cea a norgestrelului. Acetatul de megestrol, pe lângă efectele progestative puternice, exercită și efecte antiestrogenice, antigonadotrope, anti-uterotonice și antiandrogenice/antimiotrofe.

Mecanismul prin care acetatul de megestrol se presupune că își exercită efectul antineoplazic în carcinomul endometrial, este mixt prin scăderea sintezei receptorilor estrogenici și un efect antiluteinizant mediat prin hipofiză, prin fixarea pe receptorii pentru progesteron de la nivelul hipotalamusului. Sensibilitatea acțiunii acetatului de megestrol depinde de prezența sau nu a receptorilor pentru progesteron.

De asemenea, acțiunea antineoplazică a acetatului de megestrol în carcinomul mamar este neclară și pare a fi dependentă de doză, cu o activitate citotoxică directă și inhibare a axului hipotalamo-hipofizar, cu scăderea sintezei de estrogeni. Creșterea în greutate determinată de acetatul de megestrol este asociată cu creșterea apetitului alimentar și o creștere a țesutului adipos și a masei celulare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Spre deosebire de progesteronul natural, care nu se administrează oral, datorită biodisponibilității foarte scăzute prin metabolizarea sa intensă la primul pasaj hepatic, acetatul de megestrol are o biodisponibilitate bună după administrarea orală. Prezența grupării acetyl în poziția 17, face ca metabolizarea hepatică a acetatului de megestrol să fie mult mai lentă, având o biodisponibilitate crescută.

Acetatul de megestrol se absoarbe rapid după administrarea orală, concentrația plasmatică crește cu doza administrată, dar nu este păstrată o proporție liniară. Concentrația plasmatică maximă apare la 3 ore de la administrare. Media concentrațiilor plasmatice maxime după administrarea unor doze orale de 20, 40, 80 și 200 mg acetat de megestrol a fost de 89, 190, 209 și 465 ng/ml. Curba concentrațiilor plasmatice este bifazică, cu al doilea peak plasmatic la 15-20 de ore de la administrare.

După administrarea de doze repetate, pe o perioadă de trei zile, nivelul plasmatic al acetatului de megestrol crește cu fiecare zi, atingând în a treia zi 80-90% din concentrația de echilibru.

Acetatul de megestrol se metabolizează hepatic prin oxidare microzomială, mediată de citocromul P450, cu formare de metaboliți inactivi farmacologic, glucuroconjugăți, ce vor fi în principal eliminați pe cale urinară (66, 4%), iar restul prin fecale. Metaboliții urinar reprezintă 5-8% din doza administrată. Eliminarea respiratorie și stocarea în depozitele lipidice pot fi luate în considerare pentru procentul din doza administrată care nu se regăsește în urină și fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea orală a unei doze mari, unice, de acetat de megestrol (5 g/kg) nu a produs efecte toxice la șoarece.

Studiile efectuate la animale au arătat că DL_{50} a acetatului de megestrol administrat pe cale orală este de 5000 mg/kg la șoarece. Tratamentul cu doze repetate pe cale orală poate determina efecte secundare endocrine (de exemplu dereglarea ciclului menstrual la femele și scăderea fertilității la masculi).

Studii pe termen lung la animale privind evaluarea potențialului mutagen și carcinogen au arătat că administrarea acetatului de megestrol la câine, femele timp de până la 7 ani este asociată cu creșterea incidenței tumorilor de sân benigne și maligne. Studii comparabile la șobolan și maimuța nu au fost asociate cu creșterea incidenței tumorilor. Legătura dintre tumorile asociate cu acetatul de megestrol la câine și posibilitatea apariției la om nu este precizată, dar trebuie luată în considerare la evaluarea raportului beneficiu-risc atunci când se prescrie acetat de megestrol și în supravegherea pacienților aflați sub tratament.

Studiile asupra fertilității și asupra funcției de reproducere cu doze mari de acetat de megestrol au demonstrat un efect reversibil de feminizare a fătului la șobolan.

Studii de farmacocinetică la animale au indicat concentrații crescute de acetat de megestrol la nivelul ficatului, țesutului adipos, glandelor suprarenale, ovarelor și rinichilor. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 6 ore de la administrarea orală la șobolani. La câini metaboliții se excretă în principal prin fecale, iar la iepuri principală cale de excreție este cea urinară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, clasa hidrolitica III, cu capacitatea de 30 ml, închis cu capac din polietilenă de înaltă densitate, cu compensator; flaconul conține 30 de comprimate.

Cutie cu un flacon din sticlă brună, clasa hidrolitica III, cu capacitatea de 90 ml, închis cu capac din polietilenă de înaltă densitate, cu compensator; flaconul conține 100 de comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

11544/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019