

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEGACE 160 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene megestrolo acetato 160 mg (principio attivo).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 224,50 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

compressa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato nel trattamento palliativo del carcinoma della mammella o dell'endometrio in fase avanzata.

MEGACE è indicato per il trattamento dell'anoressia e della perdita di peso secondarie a neoplasie o AIDS, in pazienti di entrambi i sessi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Carcinoma mammario: 160 mg/die.

Carcinoma dell'endometrio: 160-320 mg/die.

Anoressia/cachessia: 400-800 mg/die, somministrati in dose singola.

MEGACE deve essere somministrato in genere per almeno due mesi per valutarne gli effetti ai fini dell'efficacia.

Il megestrolo acetato può essere associato ad altri chemioterapici antitumorali.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite.

Pazienti anziani

La scelta del dosaggio nei pazienti anziani deve essere effettuata con cautela, solitamente a partire dalla parte bassa del range di dosaggio, in considerazione della maggiore frequenza di disfunzioni epatiche, renali o cardiache e di patologie concomitanti o altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1

Il megestrolo acetato è controindicato come test diagnostico di gravidanza.

MEGACE è controindicato:

- in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- nella prevenzione dell'aborto ricorrente e nel trattamento della minaccia d'aborto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di usare il medicinale con cautela nei pazienti con anamnesi di tromboflebite.

Si consiglia un attento e costante monitoraggio dei pazienti trattati con tumore mammario o dell'endometrio recidivante o metastatizzato.

Non ci sono dati sufficienti per quantificare il rischio per i feti di sesso femminile; tuttavia alcuni di questi medicinali provocano leggera virilizzazione degli organi genitali esterni femminili.

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati sufficienti, provenienti da studi clinici su pazienti con più di 65 anni trattati con megestrolo acetato, per determinare se rispondano alla terapia in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. Ulteriore esperienza clinica descritta non ha identificato differenze di risposta tra pazienti anziani e giovani.

In generale, la scelta del dosaggio per un paziente anziano deve essere effettuata con cautela, solitamente a partire dalla parte bassa del range di dosaggio, in considerazione della maggiore frequenza di disfunzioni epatiche, renali o cardiache e di patologie concomitanti o altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.2).

E' noto che il megestrolo acetato è escreto sostanzialmente dai reni, ed il rischio di reazioni tossiche al farmaco può essere maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di presentare una funzionalità renale ridotta, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio, e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

MEGACE contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono note interazioni con altri medicinali.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

E' stata evidenziata una correlazione tra la somministrazione di progestinici nei primi mesi di gravidanza e anomalie congenite, comprese anomalie cardiache congenite e comparsa di arti focomelici.

In uno studio è stato stimato che l'esposizione fetale intrauterina ad ormoni sessuali (contraccettivi orali, o tentativi di trattamento per minacce d'aborto) aumenta il rischio di focomelia degli arti di 4,7 volte. In alcuni casi l'esposizione ormonale è stata molto breve e solo per pochi giorni di trattamento. Questi dati indicano che il rischio di focomelia degli arti dopo l'esposizione ormonale intrauterina è poco meno di 1 su 1000.

E' stata riscontrata alterazione degli organi genitali femminili e maschili fetali a seguito di somministrazione di farmaci progestinici durante i primi tre mesi di gravidanza. Il rischio di ipospadia, in rapporto da 5 a 8 su 1000 nascite di sesso maschile nella popolazione generale, a seguito di somministrazione di tali farmaci, è pressoché raddoppiato.

L'uso di Megace è controindicato in gravidanza.

Pertanto, le donne in età fertile devono essere informate dei rischi potenziali per il

feto associati all'uso del medicinale e della necessità di adottare durante il trattamento con il medicinale un metodo contraccettivo efficace e sulla necessità, in caso di gravidanza, di consultare rapidamente il medico.

Allattamento

A causa dei potenziali effetti indesiderati a carico del neonato, l'uso di Megace è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono note interferenze sulla capacità di guida e sull'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Incremento ponderale: rappresenta un frequente effetto indesiderato del megestrolo acetato, in particolare a dosaggi elevati, quando usato in pazienti trattati per tumore. Quest'incremento è stato associato con aumento dell'appetito, dei grassi e della massa cellulare, e, di solito, non è associato a ritenzione idrica. Proprio quest'effetto è alla base dell'uso del megestrolo acetato nei pazienti con anoressia e perdita di peso.

Fenomeni tromboembolici: sono stati osservati fenomeni tromboembolici incluse tromboflebiti ed embolie polmonari (in alcuni casi fatali).

Altri effetti indesiderati: nausea, vomito, edema, perdite ematiche uterine si osservano nell'1-2% delle pazienti. Dispnea, dolore, insufficienza cardiaca, ipertensione, vampate di calore, modificazioni dell'umore, facies cushingoide, crescita tumorale con o senza ipercalcemia, iperglicemia, alopecia, sindrome del tunnel carpale, diarrea, letargia e rash cutanei. Negli studi clinici con il megestrolo acetato in pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita, complessivamente non c'è stata nessuna differenza statisticamente significativa tra il trattamento con il farmaco e quello con placebo nei pazienti che avevano riportato almeno un evento avverso. Eventi avversi riportati in una percentuale maggiore o uguale del 5% dei pazienti inclusi nello studio comprendevano diarrea, impotenza, rash, flatulenza, astenia e dolore.

Sono state riportate anche costipazione e aumento della frequenza delle minzioni in pazienti trattate negli studi clinici ad alte dosi.

Sono stati riportati casi di anomalie dell'asse ipotalamo-surrene compresa intolleranza al glucosio, diabete non preesistente o esacerbazione di un precedente stato diabetico con minore tolleranza al glucosio e sindrome di Cushing.

Subito dopo la sospensione di megestrolo acetato è stata riportata raramente insufficienza surrenale clinicamente manifesta. Una sindrome da soppressione surrenale deve essere considerata nelle pazienti in corso di terapia con megestrolo acetato o subito dopo una sua sospensione. Possono essere indicati glucocorticoidi sostitutivi.

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 1600 mg/die di MEGACE per oltre sei mesi non hanno prodotto effetti tossici acuti.

Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio. I segni e i sintomi osservati hanno incluso diarrea, nausea, dolore addominale, respiro affannoso, tosse, andatura instabile, svogliatezza e dolore toracico.

Poiché non esistono antidoti specifici, in caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni e sostanze correlate. Progestinici.

Codice ATC: L02AB01

Il megestrolo acetato è dotato di attività progestinica e antiestrogenica. E' in grado inoltre di competere con il recettore per il progesterone, gli androgeni ed i glucocorticoidi.

Quindi i meccanismi d'azione che sottendono all'azione farmacologica sono due: un effetto citotossico diretto sulle cellule tumorali (attraverso l'effetto antagonista sul recettore progestinico in termini di proliferazione cellulare) e un effetto antiluteinizante a livello ipofisario.

Il meccanismo mediante il quale MEGACE determina il suo effetto sull'anoressia e sul calo ponderale non è ancora completamente chiarito. L'incremento ponderale, associato al trattamento con megestrolo acetato, è da mettere in relazione ad un aumento dell'appetito e ad un incremento del grasso e della massa cellulare corporea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale nell'uomo, i picchi plasmatici del farmaco si raggiungono dopo 2-3 ore dall'assunzione. La curva della concentrazione plasmatica è bifasica con una emivita della seconda fase di 15-20 ore, che permette la somministrazione del farmaco una volta al giorno. Il medicinale viene eliminato nell'uomo principalmente attraverso le urine (66%) mentre il 20% attraverso le feci. La parte rimanente viene eliminata per via respiratoria o per accumulo nei grassi.

Le stime dei livelli plasmatici di megestrolo acetato dipendono dalla metodica di misurazione utilizzata. I livelli plasmatici sono in rapporto con l'inattivazione del farmaco da parte dell'intestino e del fegato, che può essere influenzata dalla motilità intestinale, dalla flora batterica, dalla concomitante somministrazione di antibiotici, dal peso corporeo, dalla dieta e dalla funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei topi la DL 50 non è stata raggiunta utilizzando dosi fino a 500 mg/kg sia per somministrazione orale sia sottocutanea e può, pertanto, essere considerata notevolmente superiore alle dosi massime giornaliere previste dalla terapia nell'uomo. La somministrazione per os nel ratto di dosi comprese tra 0,01 mg/kg/die e 20 mg/kg/die per un periodo di 3 mesi non ha dato luogo ad alterazioni significative dal punto di vista biochimico-ematologico.

E' stata osservata una riduzione del peso di testicolo, ovaio, surrene e prostata nei ratti trattati, dovuta all'attività progestinica di megestrolo acetato.

Alle dosi più alte non si è avuto aumento di peso degli animali. La somministrazione di dosi più elevate nel cane, ha provocato sporadicamente rialzo delle GPT in alcuni animali.

Nella scimmia è stato osservato incremento della fosfatasi alcalina, della bilirubina totale e della colesterolemia totale. Il megestrolo acetato alla dose di oltre 1 mg/kg/die nel ratto e di 9 mg/kg/die nel coniglio non è risultato teratogeno.

La somministrazione di megestrolo acetato a cani femmina per un periodo fino a sette anni ha evidenziato un aumento di incidenza di tumori mammari sia benigni sia maligni. Al contrario, in studi confrontabili nei ratti e in studi nelle scimmie, l'incidenza tumorale non è aumentata. Benché la correlazione tra tumori canini indotti da megestrolo acetato e quelli umani non sia ben nota, essa dovrà essere tenuta in considerazione sia per la valutazione del rapporto rischio/beneficio nella

prescrizione di MEGACE sia per il monitoraggio della paziente. Studi sulla riproduzione e sulla fertilità condotti ad alte dosi di megestrolo sui ratti hanno mostrato nei feti di sesso maschile un aumento reversibile degli ormoni femminili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, carbossimetil amido sodico, povidone, silice colloidale, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 blister contenenti ciascuno 10 compresse da 160 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O. - Jankovcova 1569/2c -17000 Praga (Repubblica Ceca)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

160 mg compresse 30 compresse A.I.C.: 027597020.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO ALL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 5 maggio 1992

Data ultimo rinnovo: 5 maggio 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: