

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Megace 160 mg comprimés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Megace 160 mg : Acétate de mégestrol 160 mg.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 224,5 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Les comprimés sont sécables.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer mammaire (métastases).

Megace est indiqué chez les adultes.

L'acétate de mégestrol ne peut remplacer le traitement chirurgical, radiothérapeutique ou chimiothérapeutique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Cancer mammaire (métastases)

1 comprimé de 160 mg par jour.

Un traitement continu d'une durée de 2 mois au moins est nécessaire

Population gériatrique

En général, l'administration chez un patient âgé doit être prudente, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de la présence d'une maladie coexistante ou d'une pharmacothérapie concomitante. (Voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'administration doit être prudente chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'acétate de mégestrol est presque totalement excrété par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Megace chez les enfants n'ont pas été établies.

L'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement. L'acétate de mégestrol est excrété dans le lait maternel. (Voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Megace doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébite, chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, et chez les patients diabétiques car une augmentation de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

Megace doit être utilisé sous la supervision d'un spécialiste avec un suivi régulier des patients. Megace peut entraîner des effets adrenocorticaux à prendre en compte lors de la surveillance des patients. Le risque d'insuffisance surrénalienne doit être surveillé chez tous les patients suivant ou arrêtant une thérapie chronique par l'acétate de mégestrol. Une hormonothérapie substitutive par glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire.

Population gériatrique

Les données cliniques n'ont pas mis en évidence de différence de réponse au traitement entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients moins âgés. Néanmoins, ces données ne sont pas suffisantes pour déterminer si les patients âgés répondent différemment des patients plus jeunes. En général, l'utilisation chez les patients âgés doit être prudente, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de la présence d'une maladie coexistante ou d'une pharmacothérapie concomitante.

L'acétate de mégestrol est presque totalement excrété par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il est recommandé d'user de prudence lors du traitement, et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Warfarine : dans une petite étude chez des patientes ayant un cancer du sein avancé, l'administration concomitante de Megace et de warfarine a montré une diminution de la clearance de warfarine de 35% et une augmentation de sa demi-vie de 71%.

-Aminoglutéthimide : dans une petite étude chez des patientes ayant un cancer du sein avancé, l'administration concomitante de Megace et d'aminoglutéthimide a montré une diminution du taux plasmatique de Megace.

-Cisplatine : des données in vitro montrent que l'utilisation de Megace peut avoir une action antagoniste sur l'activité anti-tumorale de la cisplatine diminuant ainsi la réponse thérapeutique à cette chimiothérapie.

-Dofétilide (antiarythmique) : Megace peut inhiber l'élimination du dofétilide augmentant ainsi les concentrations plasmatiques du dofétilide qui peuvent provoquer des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Megace est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Grossesse:

Plusieurs rapports suggèrent une association entre une exposition intra-utérine aux agents progestatifs pendant le premier trimestre de la grossesse et des anomalies génitales chez les fœtus mâles et femelles. Le risque d'hypospadias, 5 à 8 pour 1000 naissances mâles dans la population générale, peut être approximativement doublé suite à une exposition à ces agents. Il n'existe pas de données suffisantes pour quantifier le risque des fœtus femelles exposées. Cependant, certains de ces produits induisent une légère virilisation des organes génitaux externes des fœtus femelles.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement .

Si une patiente est exposée à Megace durant les 4 premiers mois de grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement:

Des faibles quantités d'acétate de mégéstron sont excrétées dans le lait maternel..

A la suite d'effets indésirables potentiels chez le nouveau-né, l'allaitement doit être interrompu du traitement par Megace.

Fertilité:

Les données sur la fertilité ne sont pas disponibles chez la femme ou l'homme. Des données chez l'animal ont montré des effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Megace n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le principal effet secondaire rapporté par les patients traités par de l'acétate de mégéstron, en particulier à fortes doses, est la prise de poids qui n'est habituellement pas associée à une rétention d'eau mais qui a été corrélée à une augmentation de l'appétit et à la prise d'aliments.

Des thrombophlébites et des embolies pulmonaires (parfois fatales) ont été rapportées.

Des anomalies de l'axe pituitaire-adréno-cortical ont été recensées. Dans de rares cas, une insuffisance surrénalienne cliniquement apparente a été observée chez les patients peu de temps après l'arrêt du traitement par l'acétate de mégestrol.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables sont classées selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	fréquence indéterminée	exacerbation de la prolifération tumorale
Affections endocriniennes	fréquence indéterminée	insuffisance surrénalienne, faciès cushingoïde, syndrome de Cushing
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent	augmentation de l'appétit
	fréquence indéterminée	diabète sucré, diminution de la tolérance au glucose, hyperglycémie
Affections psychiatriques	fréquence indéterminée	troubles de l'humeur
Affections du système nerveux	fréquence indéterminée	syndrome du canal carpien, léthargie
Affections cardiaques	fréquence indéterminée	insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	fréquence indéterminée	événements thrombo-emboliques (thrombophlébites, embolies pulmonaires), hypertension, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquent	dyspnée
Affections gastro-intestinales	fréquent	nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	rash
	fréquence indéterminée	alopécie

Affections du rein et des voies urinaires	fréquence indéterminée	pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	fréquent	métrorragie, troubles érectiles
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	oedème
	fréquence indéterminée	asthénie, douleur
Investigations	fréquent	prise de poids

Description des effets indésirables sélectionnés

Une exacerbation de la prolifération tumorale avec ou sans hypercalcémie a été rapportée. Dans de rares cas, une insuffisance surrénalienne cliniquement apparente a été rapportée chez les patients peu de temps après que le traitement par l'acétate de mégestrol ait été interrompu. Le risque d'insuffisance surrénalienne doit être pris en compte chez tous les patients suivant ou arrêtant une thérapie chronique par l'acétate de mégestrol. Une hormonothérapie substitutive par glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Des événements thrombo-emboliques ont été rapportés, i.e. thrombophlébites et embolies pulmonaires parfois fatales.

Des nausées et des vomissements ainsi que des métrorragies et des cas d'œdème ont été rapportés chez 1% à 2% des patients.

Des diarrhées ainsi que des rashes cutanés et des cas d'impuissance ont été rapportés chez au moins 5% des patients lors d'études cliniques. Des constipations ainsi que des pollakiuries ont été observées chez des patients ayant reçu de fortes doses d'acétate de mégestrol au cours d'études cliniques.

Le gain de poids est un effet indésirable fréquent de l'acétate de mégestrol lorsqu'il est utilisé chez les patients présentant un cancer du sein. Le gain de poids est secondaire à une augmentation de l'appétit. Il est associé à une augmentation de la masse grasseuse et de la masse cellulaire corporelle.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données disponibles chez les patients pédiatriques.

Autres populations spéciales

Les données d'utilisation de l'acétate de mégestrol chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Etant donné que la majeure partie de l'acétate de mégestrol est excrétée par voie rénale, le risque d'effets secondaires est susceptible d'être plus grand chez les patients âgés en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement principalement rénal mais aussi hépatique ou cardiaque et de la présence d'une maladie coexistante ou d'une pharmacothérapie concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifierunefffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des études impliquant des doses d'acétate de mégésterol allant jusqu'à 1600 mg par jour pendant 6 mois ou plus ont été réalisées. Aucun effet toxicologique aigu n'a pu être mis en évidence lors de ces études.

Des cas de surdosage ont aussi été signalés après la commercialisation. Les signes et symptômes rapportés dans le contexte du surdosage incluaient diarrhée, nausée, douleur abdominale, difficulté respiratoire, toux, démarche instable, manque d'énergie, douleur thoracique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au Megace. En cas de surdosage, des mesures appropriées devraient être prises.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs, code ATC : L02AB01

Megace (acétate de mégésterol) possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la progestérone naturelle. Son activité progestative est légèrement supérieure à celle de l'acétate de médroxyprogestérone, la noréthindrone, l'acétate de noréthindrone et le noréthynodrel; légèrement inférieure à celle de l'acétate de chlormadinone; et sensiblement inférieure à celle du norgestrel.

L'acétate de mégésterol est un puissant progestatif qui a des effets anti-oestrogéniques. Il exerce aussi une action antigonadotrope, antiutérotopique, antiandrogène et antimyotrope. Il n'exerce aucune activité androgénique ou oestrogénique. Il est associé à une activité glucocorticoïde faible, mais nette, et à une très faible action minéralocorticoïde.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques maximales d'acétate de mégésterol tritié et ses métabolites surviennent une à trois heures après administration orale. Lors de l'administration de 4 à 91 mg d'acétate de mégésterol marqué au carbone par voie orale aux femmes, la principale voie d'élimination du médicament était urinaire. La récupération urinaire et fécale de la radioactivité totale dans les 10 jours était de 56,6% à 78,4% (moyenne 66,4%) et de 7,7% à 30,3% (moyenne 19,8%), respectivement. La radioactivité totale récupérée était de 83,1% à 94,7% (moyenne 86,2%).

Les métabolites de l'acétate de mégésterol identifiés dans l'urine sous forme de conjugués glucuronide, étaient : 17-alpha-acétoxy-2-hydroxy-6 alpha-méthylprégn-4, 6-diène-3, 20-dione; 17-alpha-acétoxy-6-hydroxyméthylprégn-4, 6-diène-3, 20-dione; et 17-alpha-acétoxy-2-alpha-hydroxy-6 hydrométhylprégn-4, 6-diène-3, 20-dione; ces métabolites identifiés représentaient seulement 5-8% de la dose administrée.

Les concentrations sériques ont été mesurées après l'administration de doses orales uniques et multiples d'acétate de mégésterol. Des volontaires adultes hommes et femmes post-ménopausées, d'âge maximal de 65 ans ont participé à l'étude.

L'acétate de mégestrol est facilement absorbé après administration orale de 20, 40, 80 et 200 mg. Les concentrations sériques de mégestrol augmentent avec des doses croissantes, cette relation n'étant pas proportionnelle arithmétiquement. Les concentrations sériques moyennes au pic, entre la 2ème et 3ème heure étaient de 89, 190, 209 et 465 ng/ml pour les quatre doses testées respectivement. Les concentrations sériques évoluent selon une courbe biphasique, avec une demi-vie de 15 à 20 heures dans la deuxième phase. La longue demi-vie du médicament est en faveur de l'administration d'une dose unique quotidienne.

Après l'administration de doses multiples sur une période de trois jours, les taux sériques augmentent chaque jour et au troisième jour atteindraient 80% à 90% de l'état d'équilibre prévu.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration pendant plus de 7 ans d'acétate de mégestrol à des chiennes a provoqué l'augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes et malignes. Par contre, des études comparables chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence ce phénomène. On ne peut établir de relation directe entre ce que l'on constate chez le chien et chez l'homme. Cependant cette constatation doit être prise en compte au moment d'évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'acétate de mégestrol et lors de la surveillance des patients traités.

Deux études de fertilité sont rapportées dans la littérature. Après une administration orale d'acétate de mégestrol (1,5 µg/animal) pendant 12 mois chez des rats femelles, les tests de performance de fertilité ont retrouvé des altérations biochimiques avec échec de grossesse principalement dû à 3 facteurs : une inhibition d'accouplement, un échec d'implantation et une résorption fœtale. Dans une autre étude, l'administration prolongée (30 jours) d'acétate de mégestrol à forte dose (40 mg/kg/jour) chez les rats mâles n'a pas eu d'effet sur la spermatogenèse ou la fertilité. Cependant, il y a eu temporairement une réduction significative du poids des organes génitaux et une augmentation significative des taux de gonadotrophines hypophysaires.

Par ailleurs, des études de reproduction réalisées avec des doses élevées d'acétate de mégestrol ont indiqué un effet féminisant réversible sur certains fœtus mâles de rat. L'étude histologique et de la distance ano-génitale ont montré une féminisation des fœtus mâles descendant de femelles ayant reçu 1,5 et 15 mg/kg d'acétate de mégestrol. Des études de suivi chez les fœtus mâles ont montré une réversibilité avec un âge de maturation et une fertilité dans les limites de la normale. L'examen histologique des fœtus femelles n'a pas mis en évidence de virilisation contrairement aux fœtus de mères ayant reçu pendant la période de gestation 1,5 mg/kg d'acétate de médroxyprogestérone, une autre progestérone synthétique.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté – Cellulose microcristalline – Glycolate d'amidon sodique – Povidone – Dioxyde de silice colloïdale – Stéarate de magnésium – Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans Objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 ou 60 comprimés sous plaquettes PVC/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlande

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :

BE139115

Luxembourg :

2004038021

- 0141186: 1*30 comprimés

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 3 novembre 1987

Date de dernier renouvellement : 1 mars 2004

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 02/2025