

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Megace 160 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Megace 160 mg: megestrolacetaat 160 mg.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 224,5 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet zijn deelbaar

De breuklijn is enkel daar om het nemen van de tablet te vergemakkelijken, ze verdeelt deze niet in gelijke dosissen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker (uitzaaiend).

Megace is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Megestrolacetaat kan de plaats van een chirurgische ingreep, radiotherapie of chemotherapie niet innemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Borstkanker (uitzaaiend)

1 tablet van 160 mg per dag.

Een ononderbroken behandeling gedurende minstens 2 maanden is nodig.

Geriatrische populatie

Over het algemeen moet men voorzichtig zijn bij patiënten op leeftijd, om verhoogde frequentie van lever – en/of nierdysfunctie of verminderde cardiale functie en de aanwezigheid van een bijkomende ziekte of concomitante farmacotherapie. (zie rubriek 4.4).

Renale insufficiëntie

Voorzichtigheid bij toedienen bij patiënten met renale insufficiëntie is geboden. Megestrol acetaat wordt bijna volledig uitgescheiden door de nieren en het risico op de toxische verschijnselen met dit geneesmiddel kan verhoogd zijn.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Megace bij kinderen werd niet bestudeerd.

Gebruik bij kinderen wordt niet aangeraden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding. Megestrolacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Megace moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met antecedenten van thromboflebitis, bij patiënten met erge leverinsufficiëntie en bij patiënten met diabetes, omdat een verhoging van de insuline nodig kan zijn.

Megace moet toegediend worden onder de supervisie van een specialist die de patiënten regelmatig opvolgt. Megace kan adrenocorticale effecten veroorzaken en dit moet in overweging genomen worden bij het opvolgen van de patiënten. Het risico op surrenale insufficiëntie met nagegaan worden bij de opvolging van alle patiënten bij inname of stoppen van een chronische behandeling met megestrol acetaat. Een hormonale substitutietherapie met glucocorticoïden kan nodig zijn.

Geriatrische patiënten

Klinische gegevens hebben geen opmerkelijk verschil van respons op behandeling bij patiënten van ≥ 65 jaar en minder oude patiënten aangegeven. Deze gegevens zijn echter niet voldoende om te bepalen of oudere patiënten verschillend van jongere patiënten reageren. In het algemeen, moet het gebruik bij oudere patiënten voorzichtig als gevolg van de hogere frequentie van disfunctie van de lever, nier of cardiale disfunctie en de aanwezigheid van bijkomende ziekte of concomitante medicamenteuze therapie.

Megestrol acetaat wordt bijna volledig uitgescheiden door de nieren en het risico op toxische reacties door dit geneesmiddel is hoger bij patiënten met nierinsufficiëntie. Gezien een vermindering van de nierfunctie meer kan voorkomen bij oudere personen, wordt voorzichtigheid aangeraden bij de behandeling en het kan nuttig zijn de renale functie op te volgen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine : in een kleine studie bij patiënten met gevorderde borstkanker, vertoonde gelijktijdige toediening Megace met warfarine een vermindering van de klaring van warfarine met 35% en een verhoging van het halfleven van 71%.

-Aminoglutethimide : in een kleine studie bij patiënten met gevorderde borstkanker, vertoonde gelijktijdige toediening Megace met aminoglutethimide een vermindering van de plasmaspiegels van Megace.

-Cisplatine : *In vitro* gegevens tonen dat het gebruik van Megace een antagonistische actie kan hebben op de anti-tumorale activiteit van cisplatine en dus ook een vermindering van respons op deze chemotherapie.

-Dofetilide (anti-arythmisch) : Megace kan de eliminatie van dofetilide verminderen, waardoor plasmaconcentraties van dofetilide kunnen verhogen en ernstige ventriculaire anrytmieën zoals torsades de pointes kunnen veroorzaakt worden

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Megace is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Zwangerschap

Meerdere rapporten suggereren een verband tussen blootstelling buiten de baarmoeder aan progestatieve middelen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap en genitale anomalieën bij mannelijke en vrouwelijke foetussen. Het risico op hypospadie, dat bij de gehele bevolking 5 à 8 op 1000 geboortes van jongens is, kan ongeveer verdubbeld worden ten gevolge van een blootstelling aan deze middelen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico voor vrouwelijke foetussen te berekenen. Sommige van deze producten veroorzaken echter een lichte virilisatie van de externe genitalia van vrouwelijke foetussen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geadviseerd worden een doeltreffend voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens de behandeling.

Indien de patiënte Megace krijgt toegediend gedurende de eerste 4 maanden van de zwangerschap of indien zij tijdens de behandeling zwanger raakt, moet zij worden geïnformeerd over de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden megestrolacetaat worden uitgescheiden in de moedermelk.

Ten gevolge van mogelijke bijwerkingen bij pasgeborenen moet de borstvoeding gestaakt worden tijdens een behandeling met Megace.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar bij vrouwen of mannen. Gegevens bij dieren hebben effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Megace heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste bijwerking die gerapporteerd werd door patiënten die met megestrol acetaat behandeld worden, in het bijzonder met hoge doses, is toename van gewicht, die gewoonlijk niet gepaard gaat met een vochtretentie, maar die wel gecorreleerd werd met een verhoogde eetlust en opname van voedsel.

Tromboflebitis en longembolie (soms dodelijke) zijn gemeld.

Afwijkingen van de pituito-bijnier-as zijn vastgesteld. In zeldzame gevallen, werd een klinisch duidelijke bijnierinsufficiëntie waargenomen bij patiënten kort na stopzetting van de behandeling met megestrol acetaat.

Tabel met de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn geklasseerd volgens de categorie van frequentie en de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De categorieën van frequenties zijn gebruikt volgens de volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet gekende frequentie (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Ongewenst effect
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet gekende frequentie	verergering van tumorproliferatie
Endocriene aandoeningen	niet gekende frequentie	Surrenale insufficiëntie, cushingoïde syndroom (moonface), syndroom van Cushing
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	toename van de eetlust
	niet gekende frequentie	Diabetes, vermindering van glucosetolerantie, hyperglycemie
Psychische stoornissen	niet gekende frequentie	humeurschommelingen
Zenuwstelselaandoeningen	niet gekende frequentie	carpaal tunnel syndroom, lethargie
Hartaandoeningen	niet gekende frequentie	hartinsufficiëntie
Bloedvataandoeningen	niet gekende frequentie	trombo-embolische incidenten (tromboflebite en longembolie), hypertensie, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	vaak	dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	Misselijkheid, overgeven, diarree, flatulenties, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	rash
	niet gekende frequentie	Alopecia
nier- en urinewegaandoeningen	niet gekende frequentie	pollakiurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	métrorragie, erectiele problemen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	oedeem
	niet gekende frequentie	asthenie, pijn
Onderzoeken	vaak	Gewichtstoename

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Een verergering van de tumor proliferatie met of zonder hypercalciëmie werd gemeld.

In zeldzame gevallen is een klinisch duidelijk bijnier insufficiëntie gemeld bij patiënten kort nadat behandeling met megestrol acetaat is gestopt. Het risico van bijnierinsufficiëntie moet worden overwogen bij alle patiënten die chronisch met megestrolacetaat worden behandeld of daarmee stoppen. Een hormoonvervangende therapie door glucocorticoïden kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolische gebeurtenissen werden gemeld, namelijk tromboflebitis en soms dodelijke longembolie.

Misselijkheid en braken, evenals het bloeden en oedeem gevallen zijn gemeld in 1% tot 2% van de patiënten.

Diarree en huiduitslag en gevallen van onvermogenheid zijn gemeld bij ten minste 5% van de patiënten in klinische studies. De constipatie en de pollakisurie werden vastgesteld bij patiënten die hoge doses van megestrol acetaat tijdens de klinische studies kregen.

Gewichtstoename is een vaak voorkomend neveneffect met megestrol acetaat wanneer het gebruikt wordt bij patiënten met borstkanker. Gewichtstoename is ondergeschikt aan een verhoging van eetlust. Het wordt geassocieerd met verhoogd lichaamsvet en lichaamscel massa.

Pediatrische patiënten

Er is geen informatie beschikbaar bij pediatrie patiënten.

Andere speciale populaties

De gebruiksgegevens van megestrolacetaat patiënten van 65 jaar en ouder zijn beperkt. Gezien het feit dat de meerderheid van megestrol acetaat wordt uitgescheiden door de renale excretie, dreigt het risico op bijwerkingen groter te worden bij oudere patiënten vanwege de hogere frequentie renale dysfunctie voornamelijk maar ook lever- of hartdysfunctie en de aanwezigheid van concomitante ziektes of gelijktijdige medicamenteuze therapie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In studies waarbij doses tot 1600 mg per dag megestrolacetaat werden gebruikt gedurende 6 maanden of langer, werden geen acute toxicologische effecten aangetoond.

Overdosering werd ook gerapporteerd na het in de handel brengen. De tekenen en symptomen die gemeld worden in een context van overdosering omvatten diarree, misselijkheid, buikpijn, ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, coördinatiestoornissen bij het lopen, futloosheid, pijn op de borst.

Er bestaat geen specifiek antidotum in geval van overdosering van Megace. In geval van overdosering moeten passende maatregelen getroffen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen, ATC-code: L02AB01

Megace (mestrol acetaat) heeft farmacologische eigenschappen vergelijkbaar zijn met die van natuurlijk progesteron. De progestagene activiteit is iets hoger dan die van medroxyprogesteron, norethindrone, norethindrone en norethynodrel acetaat; iets lager dan dat van chlormadinone acetaat; en aanzienlijk lager dan de norgestrel.

Mestrol acetaat is een krachtig progestatief dat anti-oestrogene effecten heeft. Het oefent ook een antigonadotrope, anti-uterinotrope, antiandrogene en antimyotropique werking uit. Het heeft geen enkele oestrogene of de androgene activiteit. Het wordt geassocieerd met een lage, maar pertinente glucocorticoïde activiteit en een zeer lage mineralocorticoïden actie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Piek plasmaconcentraties van tritiumhoudend mestrol acetaat en de metabolieten daarvan treden op een tot drie uur na de orale toediening. Tijdens de orale toediening van 4 tot 91 mg koolstof gemarkeerd mestrol acetaat aan vrouwen, was de belangrijkste eliminatieweg van het geneesmiddel urinair. De urinaire en fecale herstel van de totale radioactiviteit in 10 dagen was respectievelijk 56,6% tot 78,4% (gemiddeld 66,4 %) en van 7,7 % tot 30,3 % (gemiddeld 19,8%). De totale teruggevonden radioactiviteit was 83,1% tot 94,7% (gemiddeld 86,2%).

De mestrol acetaat metabolieten geïdentificeerd in de urine als geconjugeerde glucuronide waren : 17-alpha-acetoxy-2-hydroxy-6 alpha-methylpregna-4, 6-diene-3, 20-dione; 17-alpha-acetoxy-6-hydroxymethylpregna-4, 6-diene-3, 20-dione; en 17-alpha-acetoxy-2-alpha-hydroxy-6 hydromethylpregna-4, 6-diene-3, 20-dione; de geïdentificeerde metabolieten vertegenwoordigden slechts 5-8% van de toegediende dosis.

Serum niveaus werden gemeten na toediening van één en van meerdere orale dosissen van mestrol acetaat. Volwassen mannen en postmenopauzale vrouwen, met een maximale leeftijd van 65 hebben vrijwillig deelgenomen aan de studie.

Mestrol acetaat wordt gemakkelijk geabsorbeerd na orale toediening van 20, 40, 80 of 200 mg. Serum concentraties van mestrol verhogen met toenemende doses, deze relatie is niet mathematisch evenredig. De gemiddelde pieks serum concentraties, tussen het 2de en 3de uur waren 89, 190, 209 en 465 ng/ml voor vier doses getest respectievelijk. Serumconcentraties evolueren volgens een tweefase kromme met een halfwaardetijd van 15-20 uur in de tweede fase. De lange halfwaardetijd van de drug is in het voordeel van een eenmalige dagelijkse dosis.

Na de toediening van meerdere doses gedurende een periode van drie dagen, verhogen de serumwaarden elke dag en op de derde dag is 80% tot 90% van de verwachte steady-state bereikt.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Toedienen gedurende meer dan 7 jaar megestrol acetaat bij teven veroorzaakte een toename van de incidentie van goedaardige en kwaadaardige borstkankertumoren. Aan de andere kant, vergelijkbare studies in ratten en apen hebben niet gewezen op dit verschijnsel. Men kan geen directe relatie maken tussen wat men gezien heeft bij honden naar mensen. Echter deze vaststelling moet in rekening worden gehouden bij de beoordeling van de risico-batenverhouding bij het voorschrijven van megestrol acetaat en de follow-up van behandelde patiënten.

In de literatuur worden twee vruchtbaarheidsstudies gemeld. Na orale toediening van megestrolacetaat (1,5 µg/dier) gedurende 12 maanden bij vrouwelijke ratten, toonden vruchtbaarheidstests biochemische veranderingen aan met mislukking van de zwangerschap voornamelijk te wijten aan 3 factoren: remming van de paring, mislukte innesteling en resorptie van de foetus. In een andere studie had langdurige toediening (30 dagen) van een hoge dosis megestrolacetaat (40 mg/kg/dag) bij mannelijke ratten geen effect op de spermatogenese of de vruchtbaarheid. Er was echter een significante tijdelijke vermindering van het genitaal gewicht en een significante stijging van de hypofyse gonadotropine niveaus.

Bovendien hebben reproductie studies met hoge doses van megestrol acetaat een omkeerbare vervrouwelijking effect op sommige mannelijke rat foetussen aangegeven. De histologische en anogenitale afstand studie toonde een vervrouwelijking van mannelijke foetussen afstammend van vrouwen die 1.5 en 15 mg/kg megestrol acetaat ontvingen. Opvolgstudies op mannelijke foetussen toonden een omkeerbaarheid met een leeftijd van rijping en vruchtbaarheid binnen de grenzen van het normale. Histologisch onderzoek van vrouwelijke foetussen toonde geen virilisatie aan, in tegenstelling tot foetussen van moederdieren die tijdens de zwangerschap 1,5 mg/kg medroxyprogesteronacetaat, een ander synthetisch progesteron, kregen toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat – microkristallijne cellulose – natriumglycolaat van zetmeel – povidon – colloïdaal siliciumdioxide – magnesiumstearaat – gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 of 60 tabletten onder blisterverpakking van PVC/Alu.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:

BE139115

Luxemburg:

2004038021

- 0141186: 1*30 comprimés

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning van de vergunning: 3 november 1987

Datum van laatste verlenging: 1 maart 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 02/2025