

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

MEGACE 160 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 160 mg megestrolacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:  
svaka tableta sadrži 224,5 mg laktoze monohidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, ovalna, bikonveksna tableta s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom "160" na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Megace tablete su indicirane za palijativno liječenje uznapredovalog karcinoma dojke (tj. recidivirajućeg, inoperabilnog ili metastatskog oblika ove bolesti).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Smatra se da je razdoblje od najmanje dva mjeseca kontinuiranog liječenja dovoljno dugo za utvrđivanje djelotvornosti Megace tableta (megestrolacetata).

Karcinom dojke: 160 mg/dan u jednostrukoj dozi.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu utvrđene. Upotreba Megace tableta u djece se ne preporuča.

##### *Stariji bolesnici*

Općenito, potreban je oprez kod odabira doze u starijih bolesnika. Uobičajeno je početi terapiju s nižom dozom s obzirom na veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca te istovremeno prisutnih drugih oboljenja ili ostalih terapija. Vidjeti dio 4.4.

##### Način primjene

Megestrolacetat je sintetski progestagenski lijek u obliku tablete za oralnu primjenu.

Tablete uzimajte nakon obroka s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Megace je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s tromboflebitisom u anamnezi i u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ovaj lijek se mora koristiti pod nadzorom stručnjaka specijalista uz redovitu kontrolu bolesnika. Ovaj lijek može uzrokovati adrenokortikalne učinke, što treba imati na umu tijekom nadzora bolesnika. Intolerancija laktoze: Jedna Megace tableta sadrži 224,5g laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Nije dostupno dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja megesterolacetata za bolesnike starosti od 65 godina i starijih da bi se odredilo da li je njihov odgovor na terapiju drugačiji u odnosu na mlađe bolesnike. Ostala prijavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovorima između starijih i mlađih bolesnika. Poznato je da se megesterolacetat uglavnom izlučuje putem bubrega i da rizik toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom da je u starijih bolesnika vjerojatno smanjena funkcija bubrega, potrebno je voditi računa o odabiru doze i moglo bi biti korisno pratiti funkciju bubrega.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

*Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcije.

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Megace se ne preporučuje davati trudnicama ili dojiljama.

Trudnoća

Nekoliko izvještaja upućuje na povezanost intrauterinog izlaganja progestagenskim lijekovima u prvom tromjesečju trudnoće sa anomalijama spolovila muških i ženskih fetusa. Rizik hipospadije, koji se u općoj populaciji kreće od 5 do 8 na 1000 muške novorođenčadi, može se otprilike udvostručiti nakon izlaganja ovim lijekovima. Podaci koji se odnose na ženske fetuse izložene ovim lijekovima nisu dostatni za kvantifikaciju rizika, ipak do sada se pokazalo da neki od ovih lijekova dovode do blage virilizacije vanjskog spolovila ženskih fetusa.

Ženama koje mogu zatrudnjeti treba savjetovati da vode računa da ne ostanu trudne. Ukoliko je bolesnica izložena Megace tabletama tijekom prva četiri mjeseca trudnoće ili zatrudni dok uzima ovaj lijek treba je upozoriti na moguće rizike za fetus .

Dojenje

Zbog mogućih nuspojava u novorođenčadi, tijekom liječenja Megace tabletama dojenje se mora prekinuti.

### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema poznatih učinaka megesterolacetata na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Najvažnija nuspojava koju su doživjeli bolesnici tijekom uzimanja megestrolacetata, osobito pri visokim dozama, je povećanje tjelesne težine koje uglavnom nije povezano s retencijom vode već je posljedica povećanog apetita i unosa hrane. Povećanje tjelesne težine je povezano s povećanjem masnog tkiva i stanične mase tijela.

Konstipacija i učestalo mokrenje su također prijavljivani u bolesnika koji su primali visoke doze megestrolacetata u kliničkim ispitivanjima.

Rijetko se može javiti urtikarija kao posljedica produljene primjene lijeka, vjerojatno kao idiosinkratska reakcija na lijek.

Ovaj lijek nema mijelosupresivnu aktivnost što je karakteristično za mnoge citotoksične lijekove te ne uzrokuje značajne hematološke promjene, promjene krvi ili urina.

Uz primjenu megestrolacetata prijavljeni su slučajevi poremećaja osovine hipofiza-nadbubrežna žlijezda (uključujući intoleranciju glukoze, novonastala šećerna bolest, pogoršanje postojeće šećerne bolesti sa smanjenom tolerancijom glukoze i Cushingov sindrom). Klinički vidljiva insuficijencija nadbubrežne žlijezde bila je rijetka u bolesnika neposredno nakon prekida terapije megestrolacetatom. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost supresije nadbubrežne žlijezde u svih bolesnika koji uzimaju ili prekidaju kroničnu terapiju megestrolacetatom. U nekih bolesnika može biti indicirana nadomjesna supstitucijska doza glukokortikoida.

Učestalost nuspojave je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka).

*Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*  
Često: pogoršanje simptoma tumora nakon početka terapije #

##### *Endokrini poremećaji*

Vrlo često: insuficijencija nadbubrežne žlijezde, cushingoidnost, Cushingov sindrom

##### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Vrlo često: diabetes mellitus, oštećena tolerancija glukoze, hiperglikemija, povećan apetit

##### *Psijatrijski poremećaji*

Često: promjene raspoloženja

##### *Poremećaji živčanog sustava*

Često: sindrom karpalnog kanala, letargija

##### *Srčani poremećaji*

Često: zatajenje srca

##### *Krvožilni poremećaji*

Vrlo često: tromboflebitis, plućna embolija\*, hipertenzija, navale vrućine (valunzi)

##### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*

Vrlo često: dispneja

##### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija

Vrlo često: konstipacija

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: osip, alopecija

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Često: polakisurija

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Često: menoragija, erektilna disfunkcija

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: astenija, bol, edem

*Pretrage*

Vrlo često: povećanje tjelesne težine

# sa ili bez hiperkalcemije

\* Plućna embolija (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom)

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

U ispitivanjima u koja je bio uključen megestrolacetat korištene su doze od čak 1600 mg/dan kroz 6 ili više mjeseci. U ovim ispitivanjima nisu opaženi nikakvi akutni toksični učinci.

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi predoziranja. Prijavljeni znakovi i simptomi zbog predoziranja uključivali su proljev, mučninu, abdominalnu bol, nedostatak zraka, kašalj, nestabilan hod, bezvoljnost i bol u prsnom košu. Kod predoziranja Megace tabletama ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja trebalo bi se provesti simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Progestageni , ATK: L02AB01

#### Mehanizam djelovanja

Antineoplastično djelovanje Megace tableta na karcinom dojke nije objašnjeno. Antitumorska aktivnost može uključivati interakciju sa steroidnim receptorima, kao što su progesteron, glukokortikoid i androgeni receptori. Predloženi su drugi mehanizmi djelovanja, uključujući smanjenje interakcije između staničnog estrogena i faktora rasta kao i suzbijanje produkcije steroida nadbubrežne žlijezde i izlučivanje androgena iz jajnika kod žena u postmenopauzi. Također, pokazao se i inhibicijski učinak progestina na sintezu RNA i DNA u endometrijskim stanicama.

Porast tjelesne težine do kojeg dovodi megestrolacetat (MA) povezan je s pojačanim apetitom te povećanjem mase masnog i ostalog tkiva.

#### Farmakodinamički učinci

Megestrolacetat je anti-neoplastično sredstvo u hormonalno-ovisnom karcinomu dojke. Spektar bioloških svojstava sličan je onom kod prirodnog progesterona. Megesterol ima blago glukokortikoidnu i vrlo slabu mineralokortikoidnu aktivnost. Ovaj lijek nema estrogensku, androgensku ili anaboličku aktivnost.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost megestrolacetata ispitana je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 240 bolesnika s uznapredovalim endokrino-neovisnim karcinomom i procjenjenim preživljenjem od najmanje 2 mjeseca.. Glavni cilj ove 12 tjedne studije bio je procijeniti nutritivni status i kvalitetu života bolesnika liječenih različitim dozama megestrolacetata. Uspoređene su skupine liječene s 480 mg i 160 mg megastrolacetata dnevno i placebom. Analiza ishoda kvalitete života pokazala je statistički značajnu superiornost u skupini s visokom dozom (LASA ljestvica 11,4 prema -0,4,  $p < 0,001$ ) i manji, neznan napredak u skupini s niskom dozom u usporedbi s placebom. Promjene u 4., 8. i 12. tjednu bile su slične. U ishodima nutritivnog i općeg kliničkog statusa pokazana su manja poboljšanja, ispod granice statističke značajnosti. Obje liječene skupine pokazale su poboljšanje na skali za mučninu i povraćanje.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Megestrolacetat se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, vršne koncentracije u plazmi pojavljuju se 1 do 3 sata nakon peroralne primjene. Procijenjene razine megestrolacetata u plazmi ovise o metodi koja se koristi kod mjerenja. Razine u plazmi ovise o inaktivaciji lijeka u crijevima i jetri, na koju može utjecati motilitet crijeva, crijevne bakterije, istovremena primjena antibiotika, tjelesna masa, dijeta i funkcija jetre.

#### Distribucija

Megestrolacetat se distribuira u jetri, masnom tkivu, nadbubrežnim žlijezdama, jajnicima i bubrezima. Na temelju kliničkih ispitivanja ustanovljeno je da doziranje jednom dnevno može biti jednako učinkovito kao i višekratni dnevni režimi doziranja.

#### Eliminacija

Na metabolite otpada samo 5% do 8% primjenjene doze megestrolacetata. Poluvijek eliminacije je od 13 do 104,9 sati (prosječno 34,2 sata). Glavni put eliminacije lijeka u čovjeka je izlučivanje u mokraći, koje u prosjeku obuhvaća oko 66% primjenjene doze i izlučivanje u stolici, koje u prosjeku obuhvaća oko 20% primjenjene doze. Frakcija primjenjene doze koja se ne otkriva u mokraći ili stolici mogla se je izlučiti disanjem ili pohraniti u mastima.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Karcinogeneza, mutagenesa, poremećaji plodnosti:

MA posjeduje slab mutageni potencijal u visokim dozama u ljudskim i ženskim hepatocitnim stanicama štakora, također izazvao je popravak DNA sintezom kod štakora i humanih hepatocita.

Primjena megestrolacetata u kujica kroz 7 godina bila je povezana s povećanom incidencijom dobroćudnih i zloćudnih tumora dojke. U komparativnim ispitivanjima na štakorima i ispitivanjima na majmunima nije zabilježena povezanost s povećanom incidencijom tumora. Nije poznato da li se povezanost megestrolacetata s tumorima koja je zabilježena u pasa može odnositi i na čovjeka, no treba je uzeti u obzir kod procjene odnosa koristi i rizika prilikom propisivanja Megace tableta i kod praćenja bolesnica koje primaju ovu terapiju.

U različitim životinjskim modelima MA je pokazao inhibitorско djelovanje na ovulaciju te prefertitetno i postfertitetno spriječavanje graviditeta. Ispitivanja na muškim štakorima, miševima i majmunima nisu pokazala utjecaj na spermatogenezu.

Ispitivanja utjecaja visokih doza megestrolacetata na fertilitet i reprodukciju štakora pokazala su reverzibilne feminizirajuće učinke na neke fetuse.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev škrobglikolat  
povidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u smeđoj staklenoj bočici od 50 ml s polipropilenskim zatvaračem.

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Citotoksično sredstvo.

**Rukovanje:** Kao što je slučaj sa svim antineoplastičnim agensima, kod rukovanja Megace tabletama potreban je oprez\*.

(\* Rukovanje treba vršiti u skladu s « Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije » (NN 30/91) Ministarstva zdravstva)

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-977775077

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

8. travnja 1997./27. srpnja 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09. ožujka 2023.