

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEGESTAT (acetato de megestrol) 160mg comprimidos

BRISTOL-MYERS SQUIBB

MEGESTAT®

acetato de megestrol

Uso oral

APRESENTAÇÃO

MEGESTAT 160mg comprimidos é apresentado em frasco com 30 comprimidos sulcados.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **MEGESTAT** 160mg contém 160mg de acetato de megestrol. Ingredientes inativos: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, povidona, dióxido de silício e estearato de magnésio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: **MEGESTAT** (acetato de megestrol) é uma droga progestagênica sintética para administração oral. O acetato de megestrol é um sólido branco, cristalino, denominado quimicamente como 17-alfa-acetoxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

Farmacologia: O mecanismo exato pelo qual o **MEGESTAT** (acetato de megestrol) produz seus efeitos antineoplásicos contra o carcinoma de endométrio e de mama é ainda desconhecido. Da mesma forma, o mecanismo pelo qual o acetato de megestrol produz seus efeitos na anorexia e caquexia não estão bem esclarecidos.

A excreção urinária com uma média aproximada de 66% e a excreção fecal com uma média aproximada de 20% da dose administrada, são as principais vias de eliminação da droga no ser humano. A excreção respiratória e o armazenamento na gordura contabilizam a fração de dose administrada não encontrada na urina ou nas fezes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de **MEGESTAT** tem sido avaliada em uma série de estudos clínicos. Um estudo fase III foi conduzido por Abrams J. e colaboradores e avaliou a eficácia de três diferentes doses diárias (160 mg, 800 mg e 1600 mg) de acetato de megestrol em mulheres, maiores de 18 anos, com confirmação histológica de carcinoma de mama e doença metastática progressiva. Outro critério de inclusão no estudo foi a necessidade das pacientes serem ER (receptor de estrógeno) e PR (receptor de progesterona) positivos e/ou desconhecidos, não terem recebido quimioterapia prévia e que tenham recebido, no máximo, um tipo de terapia hormonal. A taxa de resposta ao tratamento foi avaliada em 357 pacientes. Os valores obtidos foram 23%, 27% e 27% para as doses 160 mg, 800 mg e 1600 mg respectivamente. Os valores apresentados não apresentam diferenças estatisticamente significativas. Para a taxa de duração da resposta foram avaliados 91 pacientes que responderam ao tratamento com **MEGESTAT**. Os valores foram 17 meses, 14 meses e 8 meses para as doses 160 mg, 800 mg e 1600 mg respectivamente. A maior dose de acetato de megestrol apresentou a menor duração de resposta ocorrendo uma diferença estatisticamente significativa quando comparada a dose de 160 mg ($p < 0,03$).

Outro dado analisado foi o tempo para a progressão da doença. Altas doses de acetato de megestrol não prolongaram o tempo livre de progressão da doença. Os valores apresentados foram 8 meses, 7 meses e 8 meses para as doses 160 mg, 800 mg e 1600 mg respectivamente. A diferença observada entre os valores não é significativa. O tempo de sobrevida não apresentou correlação com as doses. O tempo médio de sobrevida foi de 28 meses, 24 meses e 29 meses para as doses 160 mg, 800 mg e 1600 mg respectivamente.

A tabela abaixo mostra as toxicidades apresentadas no estudo. Cinco pacientes morreram de causas provavelmente relacionadas ao tratamento, um no grupo da dose de 800 mg e 4 no grupo da dose de 1600 mg. O paciente que morreu no grupo da dose de 800 mg apresentou, provavelmente, um embolismo pulmonar. Dos 4 pacientes que morreram no braço da dose de 1600 mg, dois morreram de embolismo pulmonar, um morreu de trombose dos átrios direito e esquerdo do coração e um, como resultado de sangramento gastrointestinal, causado por varfarina que a paciente estava tomando devido a um embolismo pulmonar sofrido durante o estudo.

Estudo conduzido por Robertson e colaboradores avaliou a eficácia de 160 mg diário de acetato de megestrol, como segunda linha de tratamento, em mulheres com carcinoma de mama histologicamente confirmado. Nenhuma paciente havia recebido terapia sistêmica adjuvante.

Das 221 pacientes avaliadas para resposta, 16% apresentaram resposta (CR + PR) ao tratamento e 25% apresentaram doença estável. Esses valores apresentam variação dependendo do status de receptor de estrógeno e progesterona das pacientes.

Tabela 1: Taxas de resposta ao Megestat por status de receptor de estrógeno e progesterona

	ER status		PR status	
	(+) (%)	(-) (%)	(+) (%)	(-) (%)
Resposta	19	10	20	6
Doença estável	22	17	11	20
Progressão da doença	29	73	69	74

O tempo para progressão da doença foi de 15,4 meses para as pacientes que responderam ao **MEGESTAT** e 13,3 meses para as pacientes que apresentaram doença estável. Os pacientes que não responderam ao tratamento com **MEGESTAT** apresentaram tempo para progressão da doença de 3,8 meses.

Tabela 2: Diferenças estatísticas entre as taxas de tempo de progressão

	p
Resposta vs. Progressão	<0.01
Doença estável vs. Progressão	<0.01
Resposta vs. Doença estável	Sem diferença estatística

Toxicidades e eventos adversos foram mínimos. O evento adverso mais comum foi ganho de peso e aumento de apetite.

Outro estudo conduzido por Raymond e colaboradores, avaliou 131 pacientes com adenocarcinoma de endométrio tratados com doses de acetato de megestrol que variaram de 40 a 320 mg por dia.

A taxa de resposta ao tratamento foi de 39,5%. Entre as pacientes que responderam ao tratamento com **MEGESTAT**, o tempo médio de duração da resposta foi de 16,7 meses e o tempo médio de sobrevida foi de 19,6 meses. Entre as pacientes com câncer recorrente, 65% apresentaram alguma resposta ao tratamento enquanto que 45% das pacientes com câncer metastático, que não receberam tratamento, responderam.

As doses utilizadas de acetato de megestrol foram 40 mg, 80 mg, 160 mg e 320 mg. A melhor taxa de resposta obtida foi observada no grupo da dose de 160 mg.

Tabela 3: Taxa de resposta dos pacientes às diferentes doses de acetato de megestrol.

Dose (mg/dia)	Pacientes		Resposta Objetiva		Resposta Parcial	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40	46	100	18	39,1	9	19,6
80	6	100	1	16,6	1	16,7
160	28	100	12	42,8	7	25
320	1		1			

INDICAÇÕES

MEGESTAT (acetato de megestrol) comprimidos está indicado no tratamento paliativo do carcinoma avançado de mama e de endométrio (isto é, doença recorrente, inoperável ou metastática). Não deve ser empregado no lugar de procedimentos já aceitos, tais como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.

CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao acetato de megestrol ou a qualquer componente da formulação, assim como para teste diagnóstico de gravidez.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Evitar calor excessivo (temp. superior a 40°C).

MEGESTAT deve ser administrado de acordo com a orientação médica, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não há precauções específicas com o uso de **MEGESTAT**, quando o produto for usado conforme recomendado.

POSOLOGIA

Carcinoma de Mama : 160 mg/dia (em dose única ou fracionada).

Carcinoma de Endométrio : 40 a 320 mg/dia (em dose única ou fracionada).

O período considerado adequado para se determinar a eficácia do **MEGESTAT** é de pelo menos dois meses de tratamento contínuo.

ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de progestagênicos durante os primeiros quatro meses de gravidez.

Os agentes progestagênicos têm sido empregados no primeiro trimestre da gravidez com o intuito de prevenir o aborto habitual ou a ameaça de aborto. Não há evidência adequada de que tal uso seja eficaz e há evidências de dano potencial ao feto quando tais drogas são administradas durante os quatros primeiros meses de gravidez.

O uso desses agentes, com propriedades uterino-relaxantes, em pacientes com óvulos fertilizados defeituosos, pode causar um atraso no aborto espontâneo.

Diversos relatos sugerem uma relação entre a exposição a drogas progestagênicas no primeiro trimestre da gravidez e anomalias congênitas em fetos de ambos os sexos. O risco de hipospadias (5 a 8 em cada 1000 nascimentos de bebês do sexo masculino na população geral) pode ser aproximadamente dobrado com a exposição a estas drogas. Não há dados suficientes para quantificar o risco da exposição a fetos do sexo feminino, porém algumas destas drogas induzem à leve virilização da genitália externa destes fetos.

Mulheres com potencial de engravidar devem ser avisadas para evitar que isto ocorra. Se a paciente for exposta ao **MEGESTAT** durante os quatro primeiros meses de gravidez, ou se ela engravidar enquanto estiver fazendo uso da droga, deverá ser informada quanto aos riscos potenciais ao feto.

O uso de **MEGESTAT** em outros tipos de neoplasias, não é recomendado.

MEGESTAT deve ser usado com bastante cautela em pacientes com história de tromboflebite.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

A administração de acetado de megestrol por até 7 anos em cadelas, esteve associado a um aumento na incidência de tumores benignos e malignos da mama. Em estudos semelhantes em ratos e macacos, não demonstrou relação com uma maior incidência de tumores. A correlação entre tumores e a administração de acetado de megestrol no cão e no homem é desconhecida, mas deve ser considerada ao se avaliar a razão risco-benefício ao prescrever o **MEGESTAT**.

Gravidez e Lactação

Estudos de fertilidade e reprodução com altas doses de acetato de megestrol mostraram um efeito feminilizante reversível em alguns fetos de ratos do sexo masculino.

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com o **MEGESTAT**, devido ao potencial de efeitos adversos no recém-nascido.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Monitoramento intenso é indicado para qualquer paciente tratado para câncer metastático ou recorrente.

Exacerbação de diabetes pré-existente com maior necessidade de insulina foram relatadas com o uso de **MEGESTAT**.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Uso geriátrico

Não há recomendações especiais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas informações sobre interações com outros medicamentos ou alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS

Aumento de Peso

O aumento de peso é um efeito colateral freqüente do **MEGESTAT** quando usado em pacientes com câncer de mama ou endométrio. Este aumento tem sido associado ao aumento de apetite,

este é o efeito que forma a base para o uso do acetato de megestrol em pacientes com anorexia ou perda de peso. O ganho de peso está associado com um aumento de gordura e de massa celular corpórea.

Fenômenos Tromboembólicos

Relata-se fenômenos tromboembólicos que incluem tromboflebite e embolia pulmonar (fatal em alguns casos).

Outras Reações Adversas

Náuseas e vômitos, edema, sangramento uterino espontâneo ocorrem em aproximadamente 1% a 2% dos pacientes. Também foram relatados dispnéia, dor, insuficiência cardíaca, hipertensão, fogachos, alteração do humor, faces cushingóide, exacerbação tumoral (com ou sem hipercalemia), hiperglicemia, alopecia, síndrome do túnel de carpo, diarreia, letargia e erupções cutâneas.

Também foram relatados constipação e frequência urinária nos pacientes que receberam altas doses de acetato de megestrol nos estudos clínicos.

Anormalidades do eixo adrenal pituitário incluindo intolerância a glicose, princípio de novas diabetes, exacerbação de diabetes pré-existente com diminuição da tolerância a glicose e síndrome de cushing foram relatadas com o uso de acetato de megestrol. Raramente registrou-se insuficiência adrenal clinicamente aparente nos pacientes, logo após a descontinuação do acetato de megestrol. A possibilidade de supressão adrenal deve ser considerada em todos os pacientes que estejam recebendo ou descontinuando terapia crônica com acetato de megestrol. Doses de reposição de glicocorticóides podem ser indicadas.

SUPERDOSE

A exposição ou superdose a níveis próximos da dose recomendada pode resultar nos efeitos colaterais descritos acima (vide **ADVERTÊNCIAS** e **REAÇÕES ADVERSAS**). Mulheres com risco de gravidez devem evitar tal exposição.

Não foram observados efeitos toxicológicos agudos nos estudos com o **MEGESTAT** (acetato de megestrol), utilizando-se doses tão elevadas quanto 1600 mg/dia durante 6 ou mais meses.

O acetato de megestrol não foi testado com relação à diálise, entretanto, devido à sua baixa solubilidade é postulado que este não seria eficiente em relação ao tratamento de superdose.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Evitar calor excessivo (temp. superior a 40°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

REFERÊNCIAS

1. By Jeffrey Abrams, Joseph Aisner, Constance Cirrincione, Donald A. Berry, Hyman B. Muss, M. Robert Cooper, I. Craig Henderson, Lawrence Panasci, Jeffrey Kirshner, John Ellerton, and Larry Norton. Dose-Response Trial of Megestrol Acetate in Advanced Breast Cancer: Cancer and Leukemia Group B Phase III Study 8741. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, N° 1 (january), 1999: pp 64-73.
2. J.F.R. Robertson, M.R. Williams, J. Todd, R.I. Nicholson, D.A. L. Morgan and R.W. Blamey. Factors Predicting the Response of Patients with Advanced Breast Cancer to Endocrine (Megace) Therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, Vol. 25, N° 3, 1989:pp 469-475.

3. Raymond B. Wait, MD, Facog. Megestrol Acetate in the Management of Advanced Endometrial Carcinoma. Obstetrics and Gynecology, Vol. 41, N° 1, January 1973.

*****no do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Reg. MS-1.0180.0142

Farm. Bioq. Responsável:
Dra Tathiane Aogui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Australia Pty. Ltd.
Melbourne – Victoria – Austrália

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP
CNPJ: 56.998.982/0001-07 – Indústria Brasileira



29/04/08