

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MEGESTAT 160 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Megestrolacetat

1 Tablette enthält 160 mg Megestrolacetat

Sonstiger Bestandteil: 1 Tablette enthält 224,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MEGESTAT ist angezeigt:

- zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern;
- zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Die Anwendung von MEGESTAT zur Behandlung anderer neoplastischer Erkrankungen wird nicht empfohlen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgendes Dosierungsschema:

Mammakarzinom:

1 Tablette MEGESTAT 160 mg täglich, entsprechend 160 mg Megestrolacetat.

Endometriumkarzinom:

Je nach Krankheitszustand ½ - 2 Tabletten MEGESTAT 160 mg täglich, entsprechend 80 - 320 mg Megestrolacetat.

Bei älteren Patienten muss die Dosis eventuell aufgrund von verschlechterter Leber-Nieren- oder Herzfunktion, Komedikation oder Komorbiditäten angepasst werden. Generell sollte bei älteren Patienten mit einer Dosis am unteren Ende der empfohlenen Dosis begonnen werden.

Art der Anwendung

Tabletten nach den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Dauer der Anwendung

Als ausreichend für die Feststellung der antineoplastischen Wirksamkeit ist eine zweimonatige ununterbrochene MEGESTAT-Behandlung anzusehen. Bei dokumentierter Tumorregression sollte die Behandlung auch bei vollständiger Rückbildung des ursprünglich vorhandenen Tumors bis zum nachgewiesenen Tumorprogress fortgeführt werden.

Bei rasch progredienten Tumoren sollte die Behandlung mit MEGESTAT abgebrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

MEGESTAT ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Megestrolacetat oder einem der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel, sowie während Schwangerschaft und Stillzeit.

MEGESTAT soll nicht verabreicht werden bei schweren Leberfunktionsstörungen, Thrombophlebitis sowie thromboembolischen Krankheiten.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten schwangerschaftsverhütende Maßnahmen treffen.

Bei Patienten mit Thrombophlebitis in der Anamnese ist Vorsicht geboten.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Megestrolacetat ist bei Kindern nicht belegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die siebenjährige Anwendung von Megestrolacetat war bei weiblichen Hunden mit dem vermehrten Auftreten sowohl gutartiger als auch bösartiger Geschwülste der Brustdrüsen verbunden.

Ähnliche Studien mit Affen führten nicht zu einer erhöhten Tumorraten. Obwohl die klinische Bedeutung der Hundetumoren fragwürdig ist, sollten diese Befunde bei der Nutzen-Risiko-Abschätzung vor der Anwendung von MEGESTAT bedacht werden. Gleiches gilt für die Überwachung der Patienten während der Behandlung.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MEGESTAT nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Gestagene sind u. a. folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt, die auch bei der Anwendung von Megestrolacetat auftreten können:

Barbiturate sowie Rifampicin: beschleunigte Metabolisierung dieser Substanzen; Antiepileptika wie Barbexaon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon: beschleunigte Metabolisierung dieser Substanzen; Breitband-Antibiotika wie Ampicillin und Tetracyclin: Schädigung der Darmflora, dadurch erniedrigte Plasmaspiegel und Wirkungsminderung von Megestrolacetat; Antidiabetika: Veränderung der Glucosetoleranz.

In einer Pharmakokinetik-Studie mit HIV-Patienten ergaben sich keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Einfluss von Megestrolacetat auf die Zidovudin-Plasmakonzentration.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten schwangerschaftsverhütende Maßnahmen treffen.

MEGESTAT ist kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit.

Diverse Publikationen legen eine Assoziation von im ersten Trimester der Schwangerschaft gegebenen Gestagenen und genitalen

Missbildungen von männlichen und weiblichen Föten nahe. Das Risiko einer Hypospadie bei männlichen Föten liegt bei 5 - 8 pro 1000 Geburten und kann nach Exposition mit Gestagenen doppelt so hoch sein. Es gibt nicht genug Daten bezüglich weiblicher Föten, die Gestagenen ausgesetzt waren, jedoch führen manche dieser Arzneimittel zu einer milden Virilisierung der Genitalien weiblicher Föten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥10 %)
Häufig	(≥1 % - < 10 %)
Gelegentlich	(≥0,1 % - < 1 %)
Selten	(≥0,01 % - < 0,1 %)
Sehr selten	(< 0,01 % oder unbekannt)

Die häufigste Nebenwirkung bei der Behandlung mit MEGESTAT ist eine Gewichtszunahme, die bei 81 - 88 % der Patienten auftritt. Diese Gewichtszunahme steht mit einem gesteigerten Appetit in Zusammenhang; sie beruht auf einer Zunahme der Fett- und Körperzellmasse und ist nicht unbedingt mit einer Flüssigkeitsretention verbunden.

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Blutdruckanstieg (bei 17 - 25 % der Patienten), sehr selten: Herzinsuffizienz.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Obstipation; häufig: Übelkeit/ Erbrechen, Diarrhoe, Sodbrennen, Flatulenz.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: erhöhte Urinausscheidungsfrequenz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Hautausschlag, Pruritus.

Leber- und Gallenerkrankung:

Sehr selten: Transaminasenerhöhung, intrahepatische Cholestase mit Ikterus.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse:

Vaginalblutungen, Entzugsblutungen, uterine Durchbruchblutungen.

Allgemein:

Sehr häufig: Dyspnoe (bei 8 - 21 % der Patienten), milde Ödeme (bei 7 - 34 % der Patienten).

Häufig: Störungen im Elektrolythaushalt, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Lethargie, Kopfschmerzen, Schmerzen, Engegefühl der Brust, Hitzewallungen, Haarausfall,

MEGESTAT 160 mg Tabletten

Karpaltunnelsyndrom. Thrombophlebitis, Thrombose, Embolie, die im ungünstigsten Fall zu Myokardinfarkt, Apoplexie, Lungenembolie führen können.

Sehr selten: Stimmungsschwankungen, lokale Tumorschmerzen (mit oder ohne Hyperkalzämie), Schwindel, Nervosität, Tachypnoe, Hyperventilation, Schwäche.

Folgende Symptome, die auf eine Störung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Regulation zurückzuführen sind, wurden berichtet: Glucose-Intoleranz, Hyperglykämie, erstmaliges Auftreten von Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes, Cushing-Syndrom. Des Weiteren wurden sehr selten Anzeichen für eine kurzfristige Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion nach plötzlichem Absetzen von MEGESTAT beobachtet. Laborbefunde weisen auf eine leichte Nebennierensuppression hin, die möglicherweise auf der Glucocorticoid-ähnlichen Wirkung von Megestrolacetat beruht. Bei allen Patienten, die Megestrolacetat über einen längeren Zeitraum einnehmen oder bei denen Megestrolacetat nach längerer Einnahme abrupt abgesetzt werden soll, sollte die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion in Betracht gezogen werden. Die Substitution von Glucocorticoiden kann in Stress-Situationen angezeigt sein.

Bei HIV-Patienten wurde über Impotenz während der Behandlung mit Megestrolacetat berichtet.

4.9 Überdosierung

Bis zu einer Dosierung von 1600 mg über 6 oder mehr Monate traten keine anderen als die o.g. Nebenwirkungen auf. Keine akuten Vergiftungserscheinungen wurden in den Studien beobachtet.

Berichte von Überdosierungen wurden nach der Zulassung von Megestat bekannt. Symptome von Überdosierungen sind z. B. Durchfälle, Übelkeit, Bauchschmerzen, Kurzatmigkeit, Husten, taumelnder Gang, Lustlosigkeit sowie Schmerzen in der Brust. Ein spezielles Antidot zu Megestat ist bisher nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sind entsprechende unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatisch wirksames Gestagen

ATC-Code: L02AB01

Der Wirkmechanismus, durch den Megestrolacetat zu einer Rückbildung maligner Neoplasien führt, ist – ebenso wie derjenige anderer Gestagene – komplex und nicht vollständig geklärt.

Folgende Wirkungen wurden beobachtet:

- Megestrolacetat bindet sich an zytoplasmatische Progesteron-Rezeptoren. Nach Translokation des Megestrolacetat-Progesteron-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern werden die RNA-Synthese und nachfolgend die Proteinsynthese gehemmt. Hierdurch kommt es u. a. zu einer Verarmung an zytoplasmatischen

Östrogen-Rezeptoren, so dass Östrogene nicht mehr zu ihrem Zielmolekül, der DNA im Zellkern, gelangen und deshalb nicht mehr ihre DNA-abhängige Wirkung auf den Stoffwechsel und das Wachstum der Zelle entfalten können.

- Direkter Östrogen-unabhängiger, wachstumshemmender Effekt von Megestrolacetat.
- Hohe Affinität von Megestrolacetat zu Progesteron-Rezeptoren und deutliche Affinität zu Androgen- und Glucocorticoid-Rezeptoren.
- Megestrolacetat vermindert die hypophysäre FSH-Ausschüttung und damit die Östrogen-Synthese im Ovar bzw. die Androgen-Synthese der Hoden.
- Aufhebung des wachstumsstimulierenden Effektes von Östrogen bei Hormon-Rezeptor positiven Zelllinien durch Megestrolacetat.
- Megestrolacetat reduziert den hypophysären LH-Gehalt und die LH-Sekretion.
- Megestrolacetat vermindert im Tierversuch den hypophysären Prolaktin-Gehalt und die Prolaktin-Ausschüttung.
- Megestrolacetat reduziert im Tierversuch den hypophysären ACTH-Gehalt und die ACTH-Ausschüttung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

MEGESTAT wird nahezu vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler Verabreichung von Megestrolacetat werden die maximalen Plasmaspiegel nach 2–3 Stunden erreicht. Die Höhe des Plasmaspiegels ist dosisabhängig, jedoch nicht direkt proportional. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 15 und 20 Stunden.

Nach wiederholter Einnahme von Megestrolacetat werden innerhalb von 3 Tagen Plasmaspiegel erreicht, die etwa 90 % der Steady-state-Konzentration betragen. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. Die 7-Tage-Urin-Recovery beträgt 56–78 %; in demselben Zeitraum werden 8–30 % der verabreichten Wirkstoffmenge in den Fäces gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei einer Einmalgabe von 5000 mg Megestrolacetat pro kg Körpergewicht waren bei Mäusen keinerlei Nebenwirkungen feststellbar.

Fertilitätsuntersuchungen bei Ratten ergaben, dass nach Absetzen der Therapie (3 Monate) mit Megestrolacetat (2 bzw. 20 mg/kg/Tag) alle Tiere nach 2 Wochen befruchtet wurden. Die durchschnittliche Wurfstärke beider Gruppen lag bei 5 bzw. 8 Feten, jeweils mit einer normalen Geschlechtsverteilung.

Bei trächtigen Ratten führte Megestrolacetat ($\geq 1,5$ mg/kg/Tag, gegeben vom 15. bis 20. Tag) zu einer Feminisierung männlicher Feten. Dieser Effekt wird durch dieselbe Dosis von Progesteron hervorgerufen.

Eine Virilisierung wurde nicht beobachtet. Die Gabe von Megestat über eine Zeitdauer von bis zu 7 Jahren führte bei Hündinnen zu einem erhöhten Auftreten von sowohl benignen als auch malignen Tumoren der Brust. In vergleichbaren Studien bei Ratten und Affen wurde dies nicht beobachtet. Die Relevanz des erhöhten Auftretens von

Tumoren bei Hunden für den Menschen ist derzeit nicht bekannt, sollte aber bei der Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Behandlung mit Megestat berücksichtigt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Povidon-K30
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 28, 30 oder 84 Tabletten in Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.,
Jankovcova 1569/2c
170 00, Prag 7
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2356.01.00

9. VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.04.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt