

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Megostat 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml suspenzije sadrži 40 mg mikroniziranog megestrolacetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml suspenzije sadrži:

- 50 mg/ml saharoze
- 2 mg/ml natrijeva benzoata (E211),
- 0.49 mg etanola
- natrij (<1mmol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do kremasto obojena, mliječna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Megostat oralna suspenzija je indicirana za liječenje anoreksije ili gubitka tjelesne težine koji je posljedica oboljenja od karcinoma ili sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

10 – 20 ml (400-800 mg) u jednokratnoj dnevnoj dozi.

Smatra se da je razdoblje od najmanje dva mjeseca kontinuiranog liječenja dovoljno dugo za utvrđivanje djelotvornosti Megostata.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljeni. Upotreba Megostata u djece se ne preporuča.

Stariji bolesnici:

Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja megestrolacetata za bolesnike starosti od 65 godina i starije da bi se odredilo da li je njihov odgovor na terapiju drugačiji u odnosu na mlađe bolesnike. Ostala klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovorima između starijih i mlađih bolesnika. 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 drugih lijekova (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Megestrolacetat se u značajnoj mjeri izlučuje putem bubrega i rizik toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom da je u starijih bolesnika vjerojatno

smanjenja funkcija bubrega, potrebno je voditi računa o odabiru doze te je potrebno pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Kroz usta.

Protresti prije primjene.

4.3. Kontraindikacije

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

Megostat je kontraindiciran u bolesnika s tromboembolijskim poremećajima.

Megostat je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Megostat oralnu suspenziju treba upotrebljavati s oprezom kod bolesnika s tromboflebitisom u anamnezi.

Tijekom dugotrajne primjene Megostat oralne otopine zabilježeni su slučajevi novonastale šećerne bolesti i egzacerbacije postojeće bolesti (vidjeti dio 4.8.). Megostat oralna suspenzija može utjecati na kontrolu dijabetesa – postoji mogućnost da će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina.

Uz primjenu megestrolacetata prijavljeni su slučajevi poremećaja osovine hipofiza-nadbubrežna žlijezda i Cushing-ov sindrom (vidjeti dio 4.8.). Tijekom ili nakon prekida liječenja može nastupiti inhibicija aktivnosti nadbubrežne žlijezde. U slučaju naglog prestanka liječenja potrebno je obratiti pozornost na sljedeće simptome: abnormalno nizak tlak (hipotenzija), mučnina, povraćanje, omaglica, slabost. Stoga, bolesnike treba nadzirati nakon naglog prestanka liječenja Megostatom.

Treba 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.

U neke ženske novorođenčadi može doći do reverzibilne virilizacije ukoliko su njihove majke tijekom trudnoće bile liječene progesteronom i određenim progestagenima. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja ovim lijekom (vidjeti dio 4.6.).

Stariji bolesnici

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 drugih lijekova (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Megestrolacetat se u značajnoj mjeri izlučuje putem bubrega i rizik toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom da je u starijih bolesnika vjerojatno smanjenja funkcija bubrega, potrebno je voditi računa o odabiru doze te je potrebno pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Upozorenja vezana uz pomoćne tvari

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza–izomaltaze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Može štetiti zubima.

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 40 mg natrijevog benzoata u svakoj dozi od 20 ml što je ekvivalentno 2 mg/ml.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 9.8 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi od 20 ml, što odgovara 0.49 mg etanola. Količina alkohola u dozi od 20 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili 1 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u jednoj dozi od 20 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Megostat 40 mg/ml oralna suspenzija je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Nekoliko izvještaja upućuje na povezanost intrauterinog izlaganja progestacijskim agensima u prvom tromjesečju trudnoće s anomalijama spolovila muških i ženskih fetusa.

U neke ženske novorođenčadi može doći do reverzibilne virilizacije ukoliko su njihove majke tijekom trudnoće bile liječene progesteronom i određenim progestagenima.

Rizik hipospadije u muških fetusa može se otprilike udvostručiti nakon izlaganja ovom lijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost visokih doza lijeka (vidjeti dio 5.3.).

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Megostatom.

Ukoliko bolesnica zatrudni tijekom uzimanja Megostata, liječenje mora odmah biti prekinuto. U slučaju da je bolesnica bila izložena Megostatu tijekom prva četiri mjeseca trudnoće treba je upozoriti na moguće rizike za fetus.

Dojenje

Lijek Megostat 40 mg/ml oralna suspenzija je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Megostat 40 mg/ml oralna suspenzija ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Izloženost tijekom kliničkih ispitivanja

U kliničkim ispitivanjima megesterolacetata u bolesnika s sindromom stečene imunodeficiencije nije bilo značajne razlike između aktivnog i placebo liječenja u bolesnika koji su prijavili barem jedan štetni događaj. Događaji uključuju proljev, impotenciju, osip, nadutost, asteniju i bol. Osim impotencije, učestalost je bila češća u bolesnika koji su primali placebo.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje su povezane s megesterolacetatom dane su u nastavku, navedene po klasama organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($> 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
---------------------------------	------------	-----------

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Razbuktavanje tumora (engl. <i>tumor flare</i>) sa ili bez hiperkalcemije
Endokrini poremećaji	Vrlo često	Insuficijencija nadbubrežne žlijezde *, cushingoidnost, Cushingov sindrom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Dijabetes melitus (uključujući novi dijabetes i pogoršanje postojeće bolesti), smanjena tolerancija glukoze, hiperglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Promijenjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	Često	Sindrom karpalnog kanala Letargija
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Tromboflebitis, Hipertenzija, Naleti crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Plućna embolija (u nekim slučajevima fatalna), dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, alopecija
	Rijetko	Urtikarija (uslijed prolongiranog uzimanja megestrolacetata)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Polakiurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija (impotencija) Menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija Bol Edem
Pretrage	Vrlo često	Povećanje tjelesne težine**

Opis odabranih nuspojava

*Uz primjenu megestrolacetata prijavljeni su slučajevi poremećaja osovine hipofiza-nadbubrežna žlijezda i Cushing-ov sindrom. Klinički značajna adrenalna insuficijencija je zabilježena kod bolesnika neposredno nakon prekida terapije megestrolacetata. Treba 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. Potrebno je pratiti bolesnike kod iznenadnog prekida primjene Megostata.

** Vidjeti dio 5.1.

Ovaj lijek nema mijelosupresivnih djelovanja karakterističnih za mnoge citotoksične lijekove, te ne uzrokuje značajne promjene u laboratorijskim nalazima krvi i urina.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave 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, bol u abdomenu, zaduhu, kašalj, oslabljena ravnoteža, bezvoljnost i stezanje u prsima. Kod predoziranja Megostatom ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja trebalo bi se provesti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, Progestageni, ATK oznaka: L02AB01

Mehanizam djelovanja

Megestrolacetat posjeduje farmakološka svojstva slična svojstvima prirodnog progesterona.

Njegovo progestagensko djelovanje je malo jače od djelovanja medroksiprogesteronacetata, noretindrona, noretindronacetata i noretinodrela; malo slabije od djelovanja klormadionacetata; i znatno slabije od norgestrela. Megestrol ima blago, ali značajno glukokortikoidno djelovanje i vrlo blago mineralokortikoidno djelovanje. Nema androgena niti estrogena svojstva.

Poznato djelovanje megestrolacetata jest dobivanje na težini zbog povećanja apetita, a ne zbog zadržavanja tekućine. Ovo je djelovanje potvrđeno u liječenju poremećaja prehrane (anoreksije) i znatnog gubitka tjelesne težine u bolesnika s dijagnozom sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) ili karcinomom.

Točan mehanizam kojim megestrolacetat poboljšava apetit nije potpuno razjašnjen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Megestrolacetat se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Međutim, studije u bolesnika koji su primali oralnu suspenziju pokazuju znatnu varijabilnost u brzini i stupnju apsorpcije.

Koncentracija u plazmi ovisi o inaktivaciji lijeka u crijevima i plazmi na koju mogu utjecati čimbenici kao što su pokretljivost crijeva, crijevne bakterije, primjena antibiotika, tjelesna težina, prehrana i funkcija jetre. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon 3-5 sati.

Biotransformacija i eliminacija

Megestrolacetat se potpuno metabolizira u jetri u neaktivne metabolite. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije iznosi oko 33 sata. Glavni put uklanjanja lijeka kod ljudi je izlučivanje mokraćom, sa srednjom vrijednošću oko 66% primijenjene doze (metaboliti čine samo 5% do 8% primijenjene doze megestrolacetata) i izlučivanje stolicom, sa srednjom vrijednošću oko 20% primijenjene doze. Frakcija primijenjene doze koja se ne otkriva u mokraći ili stolici izlučuje se respiratornim sustavom ili se pohranjuje u masnom tkivu.

Farmakokinetika/ farmakodinamički odnos (i)

Kada se megestrolacetat (oralna suspenzija) daje zajedno sa zidovudinom ili rifabutinom nema promjena farmakokinetičkih parametara.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Megestrolacetat u visokim dozama posjeduje slab mutageni potencijal i inducira sintezu popravka DNA u hepatocitima ljudi i ženki štakora.

Primjena megestrolacetata kod ženskih pasa tijekom 7 godina bila je povezana s povećanom incidencijom benignih i malignih tumora dojke. U usporednim ispitivanjima na štakorima i majmunima nije zabilježena povezanost tretmana i povećane incidencije tumora. Nije poznato može li se povezanost megestrolacetata s tumorima koja je zabilježena u pasa odnositi i na čovjeka, no treba je uzeti u obzir kod procjene omjera koristi i rizika pri propisivanju megestrolacetata, kao i u praćenju bolesnika koji su primali terapiju.

U brojnim životinjskim modelima pokazalo se da megestrolacetat ima inhibicijsko djelovanje na ovulaciju i potpuno sprječava trudnoću. Ispitivanja na muškim štakorima, miševima i majmunima nisu pokazala utjecaj lijeka na spermatogenezu. U ispitivanjima s visokim dozama megestrolacetata uočen je smanjen broj živorođenih, odnosno povećan broj resorpcije fetusa u kunića i reverzibilni feminizacijski učinak na muške fetuse štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma
aroma limuna-limete (sadrži etanol)
polisorbat 80
citratna kiselina
saharoza
natrijev benzoat
natrijev citrat
makrogol 1450
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nema

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 24 dana.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

240 ml oralne suspenzije u plastičnoj (HDPE) boci, sa sigurnosnim zatvaračem i plastičnom dozirnom čašicom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dobro protresite bocu sa suspenzijom prije korištenja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-142933667

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.12.2001./21.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.02.2025.