

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PRMEGACE^{MD} OS

(acétate de mégestrol)

Suspension orale USP, 40 mg/mL

Antianorexique et anticachectique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada
H4S 0A4

Date de rédaction :

27 octobre 1976

Date de révision :

6 octobre 2016

^{MD}Marque de commerce déposée de E.R. Squibb & Sons, L.L.C.
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Numéro de contrôle de la présentation : 195954

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	11
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	18

MEGACE* OS

(acétate de mégestrol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	suspension orale, 40 mg/mL	Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MEGACE OS (acétate de mégestrol) est indiqué

- dans le traitement de l'anorexie, de la cachexie ou de toute perte de poids marquée et inexpliquée chez les patients ayant reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

Gériatrie (> 65 ans)

L'acétate de mégestrol est presque totalement excrété par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il est recommandé d'user de prudence dans le choix de la dose, et il pourrait être utile de surveiller chez ces patients la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une composante de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.
- MEGACE OS (acétate de mégestrol) n'est pas destiné aux épreuves diagnostiques de la grossesse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MEGACE OS (acétate de mégésterol) ne doit pas être utilisé comme traitement prophylactique contre la perte de poids.

Le traitement de la perte pondérale par MEGACE OS ne devrait être amorcé que si les causes traitables de cette perte ont été établies et corrigées. Parmi ces causes, citons une éventuelle tumeur maligne, des infections systémiques, des troubles gastro-intestinaux altérant l'absorption, des troubles endocriniens, des maladies rénales ou des troubles psychiatriques.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE; Carcinogenèse.

Il n'existe présentement aucune donnée sur la mutagenèse.

Cardiovasculaire

Il faut utiliser MEGACE et MEGACE OS avec prudence chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébite.

Endocrinien/métabolisme

L'activité glucocorticoïde de MEGACE OS n'a pas été entièrement étudiée. L'utilisation prolongée de MEGACE OS a été associée à des cas cliniques de manifestation de diabète sucré, d'exacerbation d'un diabète préexistant et de syndrome de Cushing manifeste. De plus, des cas cliniques d'insuffisance surrénalienne ont été observés chez des patients suivant un traitement prolongé par MEGACE OS ou l'ayant abandonné, en période de stress ou non. En outre, le test de stimulation à la corticotrophine a révélé la survenue fréquente d'une suppression de l'axe hypophyso-surrénalien asymptomatique chez des patients recevant un traitement prolongé par MEGACE OS. Par conséquent, on devrait prendre en considération le risque d'insuffisance surrénalienne chez tous les patients qui suivent un traitement prolongé par MEGACE OS ou chez ceux qui l'abandonnent et qui présentent des symptômes et/ou des signes suggérant un hypoadrénalisme (p. ex. hypotension, nausées, vomissements, étourdissements ou faiblesse), que ce soit en période de stress ou non. On recommande fortement de réaliser des épreuves de laboratoire pour évaluer l'insuffisance surrénalienne et d'envisager un traitement de remplacement ou l'administration d'un glucocorticoïde à des doses équivalentes à celles administrées en période de stress chez ces patients. Une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien non décelée peut entraîner la mort. Finalement, on doit envisager l'administration empirique d'un glucocorticoïde à action rapide à des doses équivalentes à celles administrées en période de stress chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par MEGACE OS ou qui l'abandonnent et qui présentent une maladie grave ou un stress intercurrents (p. ex. chirurgie ou infection).

La modulation prolongée des hormones gonadiques avec MEGACE OS peut, **dans certains cas**, entraîner l'apparition d'ostéoporose/ostéopénie ou une réduction de la densité minérale osseuse (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Immunitaire

Les effets de MEGACE OS sur la réplication virale du VIH n'ont pas été établis.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'USAGE DE PROGESTATIFS DURANT LES QUATRE PREMIERS MOIS DE LA GROSSESSE N'EST PAS RECOMMANDÉ.

Les progestatifs ont été utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse afin de prévenir l'avortement à répétition ou de contrer la menace d'avortement. Il n'existe aucune preuve concluante sur l'efficacité d'un tel usage. Il existe cependant des données corroborant la présence d'un danger potentiel pour le fœtus lorsque ces agents sont administrés durant les quatre premiers mois de la grossesse. L'utilisation de progestatifs, qui exercent une relaxation utérine, chez les patientes dont l'ovule déficitaire est fécondé, peut retarder l'avortement spontané.

Plusieurs rapports laissent supposer qu'il existe un lien entre l'exposition intra-utérine aux progestatifs au cours du premier trimestre et des anomalies génitales chez les fœtus des deux sexes. Le risque d'hypospadias, qui est de 5 à 8 par 1 000 naissances d'enfants de sexe masculin dans la population générale, peut jusqu'à doubler en cas d'exposition à ces médicaments. Il n'existe pas de données suffisantes pour quantifier le risque auquel les fœtus de sexe féminin sont exposés, toutefois on sait que certains de ces médicaments entraînent une légère virilisation des organes génitaux externes chez le fœtus de sexe féminin.

Si la patiente reçoit MEGACE OS durant les quatre premiers mois de la grossesse ou si elle devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, on devrait l'informer des risques auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de prendre des mesures contraceptives.

Femmes qui allaitent

Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il existe un risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités au sein, l'allaitement devrait être arrêté lors d'un traitement par MEGACE OS.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

On ne dispose pas de suffisamment de données d'études cliniques sur l'administration de l'acétate de mégésterol à des patients âgés de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si ces

derniers répondent différemment au traitement par rapport aux patients moins âgés. En général, on devrait établir avec prudence les doses destinées à un patient âgé, en commençant habituellement par la plus faible dose de l'intervalle posologique, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de la présence d'une maladie coexistante ou d'une pharmacothérapie concomitante.

L'acétate de mégestrol est presque totalement excrété par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il est recommandé d'user de prudence dans le choix de la dose, et il pourrait être utile de surveiller chez ces patients la fonction rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le gain pondéral est un effet secondaire fréquent de l'acétate de mégestrol lorsqu'il est administré à des patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'endomètre. Ce gain pondéral s'accompagne d'un gain d'appétit. C'est en raison de cet effet que l'acétate de mégestrol est utilisé dans le traitement de l'anorexie, de la cachexie et de la perte de poids. Le gain pondéral s'accompagne aussi d'une augmentation de la masse cellulaire et des réserves de graisse.

Parmi les réactions indésirables qui ont été signalées chez environ 1 à 2 % des patients ayant reçu MEGACE OS (acétate de mégestrol), on note les nausées, les vomissements, l'œdème et les hémorragies intermenstruelles. On a aussi signalé la gynécomastie et la perte de l'ouïe, ainsi que la dyspnée, des douleurs, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, des bouffées vasomotrices, des sautes d'humeur, un faciès cushingoïde, une poussée tumorale (en l'absence ou en présence d'hypercalcémie), l'hyperglycémie, l'alopécie, le syndrome du canal carpien, la diarrhée, la léthargie et le rash.

On a aussi observé des phénomènes thrombo-emboliques incluant la thrombophlébite et l'embolie pulmonaire (parfois d'issue fatale).

La modulation prolongée des hormones gonadiques avec MEGACE OS peut, **dans certains cas**, entraîner l'apparition d'ostéoporose/ostéopénie ou une réduction de la densité minérale osseuse.

On a signalé lors de l'administration d'acétate de mégestrol des anomalies au niveau de l'axe hypophyso-surrénalien, incluant une intolérance au glucose, la manifestation du diabète et l'exacerbation d'un diabète préexistant s'accompagnant d'une diminution de la tolérance au glucose et du syndrome de Cushing.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Lors des études cliniques portant sur l'acétate de mégestrol, menées chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise, il n'y a eu, dans l'ensemble, aucune différence significative sur le plan statistique entre l'agent actif et le placebo chez les patients ayant signalé

au moins un effet indésirable. Les effets signalés chez 5 % des patients participant à ces études ont été la diarrhée, l'impuissance, le rash, les flatulences, l'asthénie et les douleurs. Leur importance mise à part, ces réactions se sont manifestées plus souvent chez les patients prenant le placebo.

Dans d'autres études, la constipation et la fréquence urinaire ont aussi été rapportées chez les patients qui ont reçu de fortes doses d'acétate de mégestrol.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration simultanée d'acétate de mégestrol (suspension orale) et de zidovudine ou de rifabutine, n'entraîne aucune modification des paramètres pharmacocinétiques.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-produits à base de plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On recommande un traitement continu d'au moins deux mois avec MEGACE OS (acétate de mégestrol en suspension orale) pour les indications suivantes : **traitement de l'anorexie, de la cachexie ou d'une perte de poids importante chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).**

Dose habituelle chez l'adulte : de 400 à 800 mg d'acétate de mégestrol, une fois par jour (soit de 10 à 20 mL de suspension orale par jour). Un gobelet doseur en plastique comportant une marque à 10 mL et une autre à 20 mL est fourni avec le produit pour en faciliter l'administration. Lorsqu'il est rempli à moitié, ce gobelet doseur contient 10 mL de la suspension orale — ce qui correspond à 400 mg d'acétate de mégestrol. Lorsqu'il est plein, il en contient 20 mL — ce qui correspond à 800 mg d'acétate de mégestrol. .

Personnes âgées :

En général, on devrait établir avec prudence les doses destinées à un patient âgé, en commençant habituellement par la plus faible dose de l'intervalle posologique, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de la présence d'une maladie coexistante ou d'une pharmacothérapie concomitante.

Dose oubliée :

Un patient qui oublie une dose de MEGACE OS et qui s'en rend compte dans les quelques heures suivant l'heure prévue de la prise de son médicament doit prendre cette dose aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, le patient doit prendre son médicament selon l'horaire habituel, sans prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, il faut recourir aux mesures habituelles. Cependant, des études portant sur MEGACE OS (acétate de mégestrol) administré à des doses s'élevant jusqu'à 1 600 mg par jour, pendant 6 mois ou plus, n'ont révélé aucun effet indésirable grave et imprévu. On n'a pas évalué la possibilité d'éliminer l'acétate de mégestrol par dialyse; toutefois, en raison de la faible solubilité de cet agent, on suppose que la dialyse ne représente pas une façon efficace de traiter le surdosage.

Des cas de surdosage ont aussi été signalés après la commercialisation. Les signes et les symptômes de surdosage comprenaient notamment diarrhée, nausée, douleur abdominale, essoufflement, toux, démarche instable, attitude apathique et douleur thoracique. Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage de MEGACE OS. En cas de surdosage, on doit instaurer les mesures de soutien appropriées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**Mode d'action**

Le mécanisme d'action précis par lequel l'acétate de mégestrol produit ses effets antianorexiques et anticachectiques demeure inconnu pour l'instant.

Pharmacodynamie

Le gain pondéral associé à l'administration de l'acétate de mégestrol s'accompagne d'un gain d'appétit et d'une augmentation de la masse cellulaire et des réserves de graisse.

Pharmacocinétique**Absorption :**

Une seule dose d'acétate de mégestrol radioactif, administrée par voie orale à un homme, a engendré une concentration sanguine maximale en l'espace de une à trois heures, laquelle a diminué graduellement sur 24 heures.

L'absorption de MEGACE OS (acétate de mégestrol), par suite de l'administration par voie orale de 160 mg d'acétate de mégestrol par jour, en 4 doses de 40 mg chacune, à 24 hommes volontaires en bonne santé (âgés de 19 à 44 ans), semble variable. Les concentrations médicamenteuses de pointe, après la prise de la première dose de 40 mg, s'échelonnaient de 10 à 56 ng/mL (27,6 ng/mL en moyenne) et le laps de temps écoulé jusqu'à l'atteinte des concentrations de pointe se situait entre 1 et 3 heures (2,2 heures en moyenne). On n'a pas établi l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'un schéma posologique de 40 mg, 4 fois par jour.

On a évalué la pharmacocinétique de MEGACE OS à l'état d'équilibre plasmatique chez dix hommes cachectiques (âgés de 26 à 49 ans) atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et ayant subi une perte pondérale involontaire dépassant 10 % du poids initial. Les patients ont reçu une dose quotidienne de 800 mg d'acétate de mégestrol, pendant 21 jours. Les données sur les concentrations plasmatiques obtenues au 21^e jour ont été évaluées jusqu'à 48 heures après l'administration de la dernière dose. On a observé une importante variation entre les patients quant à la vitesse et à l'importance de l'absorption. La concentration plasmatique médiane de pointe (C_{max}) de l'acétate de mégestrol a été de 602 ng/mL (entre 77 et 1 670 ng/mL). L'aire médiane sous la courbe concentration - temps a été de 7 547 ng·h/mL (de 1 550 à 27 090 ng·h/mL). La valeur médiane du T_{max} a été de 5 heures (de 1 à 8 heures).

On a évalué la pharmacocinétique de MEGACE OS à l'état d'équilibre plasmatique chez 24 hommes VIH séropositifs asymptomatiques (âgés de 21 à 40 ans). Les patients ont reçu une dose quotidienne de 750 mg d'acétate de mégestrol, pendant 14 jours. La concentration plasmatique moyenne (C_{max}) d'acétate de mégestrol a été de 490 ng/mL (de 156 à 1 169 ng/mL). L'aire moyenne sous la courbe concentration - temps a été de 6 779 ng·h/mL (de 1 826 à 14 094 ng·h/mL) et le T_{max} médian a été de 3 heures (de 0 à 8 heures).

L'évaluation des concentrations plasmatiques de l'acétate de mégestrol dépend de la méthode de mesure utilisée. Les concentrations plasmatiques sont assujetties à l'inactivation intestinale et hépatique du médicament qui, à son tour, peut être altérée par la motilité intestinale, la présence de bactéries intestinales, l'administration simultanée d'un antibiotique, ou au poids du patient, à son régime alimentaire et à l'état de sa fonction hépatique.

Métabolisme :

La fraction éliminée a été sous forme de conjugués de glucuronide, l'hydroxylation survenant au niveau du groupement méthyle en position 2 α ou 6, ou les deux. On observe d'autres métabolites, mais ils ne représentent qu'une fraction de 5 à 8 % de la dose.

* Les données pharmacocinétiques provenant d'un patient ont été exclues en raison de concentrations médicamenteuses exceptionnellement élevées.

Excrétion :

Chez l'humain, la principale voie d'élimination du médicament est l'excrétion urinaire et fécale. Lors de l'administration par voie orale de l'acétate de mégestrol à des femmes, on a noté une fraction moyenne d'élimination de 86,2 % (de 83,1 % à 94,7 %), l'élimination fécale représentant une fraction de 19,8 % (de 7,7 % à 30,3 %) et l'excrétion urinaire, de 66,4 % (de 56,5 % à 78,4 %). La demi-vie biologique des doses allant de 60 à 90 mg a été de 3,5 jours. La demi-vie d'une dose de 160 mg a été de 37,6 heures.

La fraction de médicament administrée, qui ne se retrouve pas dans l'urine et les fèces, pourrait avoir été éliminée par voie respiratoire ou avoir été emmagasinée dans les réserves de graisse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la suspension orale à la température ambiante (entre 15 et 30 °C); protéger des températures supérieures à 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'administration de doses élevées s'approchant des doses recommandées ou le surdosage pourraient entraîner les effets indésirables décrits précédemment (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES). Les femmes en âge de procréer devraient éviter de prendre des doses élevées de ce médicament.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MEGACE OS (acétate de mégestrol) est présenté dans des flacons de 240 mL sous forme de suspension orale aromatisée au citron-lime, contenant 40 mg d'acétate de mégestrol par mL.

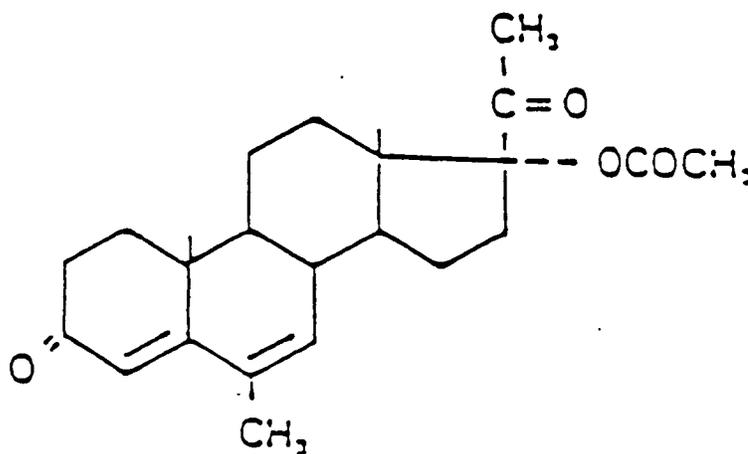
En plus de l'ingrédient actif, l'acétate de mégestrol, chaque mL de suspension orale renferme de la gomme de xanthane, du polysorbate 80, de l'acide citrique anhydre, du sucrose, du benzoate de sodium, du citrate de sodium dihydraté, du polyéthylène glycol 1450, de l'eau purifiée et des arômes artificiel et naturel de citron-lime.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : acétate de mégestrol
- Nom chimique : acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregna-4, 6-diène-3, 20— dione
- Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{32}O_4$, 384,5
- Formule développée :



- Propriétés physicochimiques : L'acétate de mégestrol est une poudre cristalline, inodore, de blanc à blanc-crème, dont le point de fusion est de 213 °C à 219 °C. Il est insoluble dans l'eau; peu soluble dans l'éthanol et soluble dans l'acétone et le chloroforme.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

En plus de ses effets progestatifs, l'acétate de mégestrol exerce aussi une action antigonadotrope, antiutérotrópique, antiandrogène et antimyotropique. Il est associé à une activité glucocorticoïde faible, mais nette, et à une très faible action minéralocorticoïde. Il n'exerce aucune activité anabolisante, androgène ou œstrogénique.

On a noté des effets peu importants ou non significatifs, lors du dépistage systématique des cancers suivants chez des souris et des rats : adénocarcinome ou adénofibrome mammaire, cancer imputable au méthylcholanthrène, leucémie aiguë, leucémie de Dunning, et

léiomyosarcome utérin spontané. On a noté une stimulation des lymphomes malins chez les souris.

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique et biodisponibilité :

Lors d'une étude de bioéquivalence en deux temps, on a administré 750 mg (3 x 250 mg) d'acétate de mégestrol en comprimés et 750 mg (40 mg/mL), une fois par jour, en suspension orale à 24 hommes VIH séropositifs et asymptomatiques. Chaque traitement a été administré pendant 14 jours, sans période de sevrage entre les traitements. Les concentrations plasmatiques d'acétate de mégestrol à l'état d'équilibre ont été mesurées pendant une période de 24 heures et les paramètres pharmacocinétiques l'ont été de façon non compartimentale. Lorsqu'on utilise la suspension comme présentation de référence, on ne note pas de différence marquée entre les valeurs plasmatiques du T_{max} et de la C_{max} pour les comprimés et la suspension, les valeurs s'étant inscrites entre des limites de 80 à 120 %, ce qui laisse supposer un taux de biodisponibilité similaire pour ces préparations. La valeur moyenne de l'aire sous la courbe pour le comprimé a été de 12 % supérieure à celle de la suspension. Il semble donc qu'il n'existe pas de différence clinique significative entre une dose de 3 comprimés à 250 mg et une dose de 750 mg de suspension à 40 mg/mL et que ces deux présentations seraient interchangeable sur le plan thérapeutique. Par rapport à la suspension orale, le comprimé à 250 mg présentait une biodisponibilité moyenne de 116 %. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au

Tableau 1.

Tableau 1

Paramètres pharmacocinétiques	3 comprimés à 250 mg	Suspension orale à 750 mg (18,75 mL x 40 mg/mL)
C_{max} (ng/mL)	458,0 (183,0)	490,0 (238,0)
T_{max} (ng/mL)	3,0 (1,0-6,0)	3,0 (0,0-8,0)*
Aire sous la courbe (ng·h/mL)	7 650,0 (3 780,0)	6 779,0 (3 048,0)

* limites et valeurs médianes

Lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints du sida, 10 hommes adultes cachectiques (âgés de 26 à 49 ans), ayant subi une perte de poids involontaire supérieure à 10 pour cent de leur poids initial, ont reçu pendant 21 jours une dose quotidienne de 800 mg d'une suspension orale renfermant 40 mg/mL d'acétate de mégestrol micronisé. Des échantillons de plasma ont été prélevés juste avant la prise de la dose aux jours 19, 20 et 21, puis à intervalles pendant 48 heures après la prise de la dose au jour 21. Tous les échantillons de plasma ont été analysés pour y déceler l'acétate de mégestrol intact.

On a observé une grande variation de la vitesse d'absorption individuelle. On trouve au **Tableau 2** un résumé des paramètres pharmacocinétiques.

Tableau 2

Aire sous la courbe₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (ng/mL)
7 547 0 (1 550,0-27 090,0)	602,0 (77,0-1 670,0)	5,0 (1,0-8,0)

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une dose unique d'acétate de mégestrol, administrée par voie orale à des souris, est non toxique à des concentrations de 5 g/kg.

Toxicité subaiguë et chronique

L'acétate de mégestrol administré par voie orale à des rats, à des doses de 1 mg/kg et de 20 mg/kg pendant trois mois, n'a pas altéré la croissance des animaux mâles et femelles. On a noté une atrophie des surrénales chez les femelles recevant la dose de 20 mg/kg. Les biopsies utérines ont révélé la présence d'une hyperplasie de l'endomètre attribuable à l'activité progestative de l'acétate de mégestrol.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, menée chez des rats, qui portait sur la toxicité chronique et la carcinogénicité de l'acétate de mégestrol, on a observé une tendance vers l'augmentation de la fréquence des infections respiratoires, une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles.

L'administration d'acétate de mégestrol à des chiennes pendant une période allant jusqu'à 7 ans a été associée à une incidence accrue de tumeurs bénignes et malignes aux mamelles. Des études comparables menées chez les singes pendant une période allant jusqu'à 10 ans n'ont pas révélé une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes. Le lien entre les tumeurs chez les chiens et les humains est inconnu, mais on doit en tenir compte lorsqu'il faut soupeser les avantages et les risques associés à un traitement à l'acétate de mégestrol et on doit surveiller les patients recevant ce traitement.

Deux études au long cours ont été menées chez des beagles et des singes. On a administré, à des groupes composés de 20 chiennes beagles, 0, 0,01, 0,10 ou 0,25 mg/kg par jour d'acétate de mégestrol (0, 1, 10 ou 25 fois la dose prévue chez l'humain, en mg/kg) ou 0,25 mg/kg par jour d'acétate de chlormadinone. On a administré, à des groupes de 20 singes rhésus femelles, des doses de 0, 0,01, 0,10 ou 0,50 mg/kg par jour d'acétate de mégestrol (0, 1, 10 ou 50 fois la dose prévue chez l'humain, en mg/kg) ou 0,50 mg/kg par jour d'acétate de chlormadinone. Jusqu'à la fin de la période de sept ans, 2 chiennes recevant 0,1 mg/kg par jour et 5, recevant 0,25 mg/kg par jour ont manifesté un cancer mammaire avec métastase. On a noté également de multiples nodules mammaires chez toutes les chiennes traitées selon ces deux groupes, ainsi que un ou deux nodules chez 3 des 12 animaux faisant partie du groupe témoin. À la fin d'une période de

5 ans, un singe recevant une dose de 0,01 mg/kg par jour et un autre recevant 0,10 mg/kg par jour ont présenté des nodules palpables, mais qui n'étaient pas malins. On a signalé une diminution de l'activité menstruelle chez les singes avec un arrêt presque total de l'activité cyclique à la dose de 0,05 mg/kg par jour et une diminution évidente de l'œstrus et des sécrétions mucoïdes vaginales chez les beagles.

À la fin de la sixième année, on a noté chez les chiens une augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire aux doses de 0,1 et de 0,25 mg/kg par jour. On a signalé une diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,25 mg/kg par jour, et une réduction irrégulière des taux d'hémoglobine chez certains animaux de l'autre groupe. On a noté une élévation des taux de cholestérol sérique et de la glycémie et une diminution de la concentration sérique de calcium dans le groupe recevant 0,25 mg/kg par jour. On a observé une élévation du taux de cholestérol sérique dans le groupe recevant 0,1 mg/kg par jour. On a signalé la présence de cataractes bilatérales chez 1 des 6 chiennes recevant la dose de 0,25 mg/kg par jour. En plus des changements mentionnés qui affectaient la région mammaire, on a noté les effets suivants à la nécropsie chez 3 des 6 chiennes recevant 0,1 ou 0,25 mg/kg : cachexie, modification de la couleur des poumons, hypertrophie du foie, contenu biliaire visqueux vert foncé, hypertrophie et modification de la couleur des reins, tuméfaction des ganglions lymphatiques et utérins et kystes ovariens.

À la fin d'une période de 5 ans, aucun effet relié au médicament n'a été noté chez les singes à la suite d'examens physiques et ophtalmoscopiques et d'épreuves cliniques de laboratoire. À la fin des 10 ans qu'a duré l'étude, on n'a noté aucun changement cumulatif en ce qui a trait à la mortalité, à l'apparence physique, au comportement, au gain pondéral, aux caractéristiques ophtalmologiques et hématologiques, à l'analyse des urines, au poids corporel et aux résultats de l'examen macroscopique des tissus.

Certains résultats peu importants, reliés à la dose, ont indiqué une diminution de l'activité menstruelle et du poids moyen de l'utérus de même qu'une dépression de l'activité œstrogénique chez les groupes recevant les doses moyennes et élevées (0,1 et 0,5 mg/kg par jour). L'examen histopathologique a révélé une inhibition de l'ovulation, une augmentation du nombre de follicules de De Graaf atresiques et hyalisés, une dilatation accrue des glandes cervicales et une augmentation des sécrétions de mucus cervical chez les groupes recevant les doses moyennes et élevées. Les modifications cycliques de l'endomètre étaient évidentes chez tous les singes, mais on n'a noté aucune modification hyperplasique ou néoplasique des glandes mammaires.

Carcinogénèse

Les données portant sur la carcinogénèse proviennent d'études menées chez des chiens, des singes et des rats traités par de l'acétate de mégestrol. Aucun mâle n'a participé aux études menées chez les chiens et les singes. Chez les chiennes beagle, l'administration d'acétate de mégestrol (0,01, 0,1 ou 0,25 mg/kg par jour) pendant une période allant jusqu'à sept ans a entraîné la formation de tumeurs mammaires bénignes et malignes. Chez les singes femelles, on n'a décelé aucune tumeur après 10 ans de traitement avec 0,01, 0,1 ou 0,5 mg/kg par jour d'acétate de mégestrol. On a signalé des tumeurs hypophysaires chez les rates traitées avec 3,9

ou 10 mg/kg par jour d'acétate de mégestrol pendant deux ans. Le lien entre ces tumeurs chez les rats et les chiens et chez les humains est inconnu, mais on devrait en tenir compte lorsqu'on évalue les bienfaits du traitement par l'acétate de mégestrol par rapport aux risques et qu'on suit les patients pendant le traitement.

Mutagenèse

Il n'existe présentement aucune donnée sur la mutagenèse.

Altération de la fertilité

On a mené des études de toxicité périnatale et postnatale (segment III) chez des rats ayant reçu des doses de 0,05 à 12,5 mg/kg. Lors de ces études sur de faibles doses, on a noté une altération de la capacité de reproduction des descendants mâles de femelles ayant reçu de l'acétate de mégestrol. On a obtenu des résultats similaires chez les chiens. Après administration de l'acétate de mégestrol à des rates gravides, on a observé une diminution du poids des fœtus, du nombre de ratons nés vivants et du nombre de fœtus mâles nés à terme. On ne dispose pour l'instant d'aucune donnée portant sur la reproduction des mâles (spermatogenèse).

Tératologie

On ne dispose d'aucune donnée appropriée à des doses pertinentes du point de vue clinique.

RÉFÉRENCES

1. Aisner J, Tchekmedyan N, Tait N, Parnes et Novak M. Studies of high-dose megestrol acetate: Potential applications in cachexia. *Semin Oncol* 1988; 15(2) Suppl 1: 68-75.
2. Alexieva-Figusch J, Blankenstein MA, de Jong FH, Lamberts SWJ. Endocrine effects of the combination of megestrol acetate and tamoxifen in the treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1984; 20 (9): 1135-1140.
3. Alexieva-Figusch J, van Gilse HA, Hop WJC, Phoa CH, Blonk J, Wijst, Treurniet RE. Progestin therapy in advanced breast cancer: megestrol acetate - an evaluation of 160 treated cases. *Cancer* 1980; 46: 2369-2372.
4. Allegra JC, Bertino J, Bonomi P, Byrne P, Carpenter J, Catalano R, Creech R, Dana B, Durivage H, Einhorn L, Ettinger D, Greco FA, Greenwald E, Henderson I, Holmes F, Kinzbrunner B, Luedke S, Muss H, Nimeh N, Talley R, Wampler G, Weinreb N, Weisberg J, Wheeler R, Wiernik P. Metastatic breast cancer: preliminary results with oral hormonal therapy. *Semin Oncol* 1985; 12 (suppl 6): 61-64.
5. Allegra JC et Keiffer SM. Mechanisms of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985; 12(SI):3-5.
6. Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Clinical results with megestrol acetate in patients with advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 888-890.
7. Benghiat A, Cassidy SA, Davidson HE, Mancero FS, Pickard JG, Tyrrell CJ. Megestrol acetate in the treatment of advanced post-menopausal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 43-45.
8. Blumenschein GR. The role of progestins in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1983; 10 (suppl 4): 7-10.
9. Bonomi P, Johnson P, Anderson K, Wolter J, Bunting N, Strauss A, Roseman D, Shorey W, Economou S. Primary hormonal therapy of advanced breast cancer with megestrol acetate: predictive value of estrogen receptor and progesterone receptor levels. *Semin Oncol* 1985; 12 (suppl 1):48-54.
10. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J et MacDonald N. A Controlled Trial of Megestrol Acetate on Appetite, Caloric Intake, Nutritional Status, and Other Symptoms in patients With Advanced Cancer. *Cancer* 1990; 66: 1279-1282.
11. Carpenter Jr. JT, Peterson L. Use of megestrol acetate in advanced breast cancer on a single-daily-dose schedule. *Semin Oncol* 1985; 12 (suppl 1): 40-42.
12. Gregory EJ, Cohen SC, Oines DW, Mims CH. Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3 (No 2): 155-160.

13. Haskell CM, Giuliano AE, Thompson RW, Zarem HA. *Breast Cancer*. Dans : Haskell CM, éd. *Cancer Treatment*. Deuxième édition. WB Saunders Co. 1985; 157.
14. Johnson PA, Bonomi PD, Anderson KM, Wolter JM, Bacon LD, Rossof AH, Economou SG. Progesterone receptor level as a predictor of response to megestrol acetate in advanced breast cancer: a retrospective study. *Cancer Treat Rep* 1983; 67 (n^{os} 7-8): 717-720.
15. Loprinzi C *et al.* Controlled Trial of Megestrol Acetate for the Treatment of Cancer, Anorexia and Cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(13): 1127-1132.
16. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, Burnham NL et Jensen JD. Body-Composition Changes in Patients Who Gain Weight While Receiving Megestrol Acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11(1): 152-154.
17. Muss HB, Paschold EH, Black WR, Cooper R, Capizzi RL, Christian R, Cruz JM, Jackson DV, Stuart JJ, Richards II F, White DR, Zekan PJ, Spurr CL, Pope E, Case D, Morgan T, Wells HB. Megestrol acetate v tamoxifen in advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association (POA). *Semin Oncol* 1985; 12 (suppl 1): 55-61.
18. Oster MH *et al.* Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121(6): 400-408.
19. Ross MB, Buzdar AU, Blumenschein GR. Treatment of advanced breast cancer with megestrol acetate after therapy with tamoxifen. *Cancer* 1982; 49: 413-417.
20. Tchekmedyian N, Tait N, Moody M, Greco F, Aisner J. Appetite stimulation with megestrol acetate in cachectic cancer patients. *Semin Oncol* 1986; 13(4) Suppl 4: 37-43.
21. Tchekmedyian N, Hickman M, Siau J, Greco A et Aisner J. Treatment of cancer anorexia with megestrol acetate: Impact on quality of life. *Oncology* 1990; 4(5): 185-192.
22. Tchekmedyian NS, Tait N, Abrams J et Aisner J. High-Dose Megestrol Acetate in the Treatment of Advanced Breast Cancer. *Seminars in Oncology* 1988; 15(2 -Suppl 1): 44-49.
23. Teulings FAG, van Gilse HA, Henkelman MS, Portengen H, Alexieva-Figusch J. Estrogen, androgen, glucocorticoid, and progesterone receptors in progestin-induced regression of human breast cancer. *Cancer Research* 1980; 40:2557-2561.
24. Von Roenn J, Murphy R et Wegener N. Megestrol acetate for treatment of anorexia and cachexia associated with human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 1990; 17(6) Suppl 9: 13-16.
25. Von Roenn JH *et al.* Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121(6) : 393-399.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

MEGACE OS

Acétate de mégestrol en suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MEGACE OS et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MEGACE OS.

Pourquoi MEGACE OS est-il utilisé?

MEGACE OS est utilisé chez les patients atteints du sida qui présentent des affections provoquant une perte de poids.

Comment MEGACE OS agit-il?

On ignore de quelle façon MEGACE OS augmente l'appétit. Le gain pondéral s'accompagne d'une augmentation de la masse cellulaire et des réserves de graisse.

Quels sont les ingrédients de MEGACE OS?

Ingrédient médicamenteux : **acétate de mégestrol**

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique anhydre, arômes artificiel et naturel de citron-lime, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée, gomme de xanthane, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et sucrose.

MEGACE OS est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Suspension orale à 40 mg/mL

Ne prenez pas MEGACE OS si :

Vous êtes allergique à l'acétate de mégestrol ou à n'importe quel ingrédient de MEGACE OS.

MEGACE OS ne doit pas être employé pour diagnostiquer une grossesse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MEGACE OS afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes atteint de diabète, MEGACE OS peut augmenter votre taux de sucre dans le sang
- si vous avez déjà présenté des caillots sanguins
- si vous présentez ou avez déjà présenté des os faibles ou cassants (**ostéoporose/ostéopénie**)

- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez

Autres mises en garde à connaître :

MEGASE OS ne doit pas être utilisé pour prévenir la perte de poids.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable lorsque vous prenez ce médicament. MEGACE OS peut être nocif pour un fœtus. Consultez votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits alternatifs.

Les interactions possibles entre MEGACE OS et d'autres médicaments ne sont pas connues.

Comment prendre MEGACE OS :

Prenez toujours MEGACE OS :

- exactement comme votre médecin vous l'a dit
- en continu pendant au moins deux mois pour voir si le traitement est efficace
- tant que votre médecin ne vous aura pas dit d'interrompre votre traitement
- par voie orale
- en une seule dose
- en le mesurant d'abord à l'aide du gobelet doseur

Bien agiter le flacon avant l'usage.

L'emballage contient un gobelet doseur. Ce gobelet doseur est gradué de façon à indiquer 10 mL et 20 mL. Utilisez toujours le gobelet doseur pour mesurer votre dose.

- 10 mL contient 400 mg.
- 20 mL contient 800 mg.

Dose habituelle chez l'adulte : de 400 mg à 800 mg d'acétate de mégésterol (de 10 mL à 20 mL) par jour

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, votre médecin pourrait d'abord vous prescrire la dose la plus faible et surveiller votre fonction rénale. Il déterminera la dose convenant à votre état. Suivez toujours les recommandations de votre médecin.

Surdosage :

<p>Si vous croyez avoir pris trop de MEGACE OS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus près ou le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous ne présentez pas de symptômes. Apportez le contenant vide et tout médicament restant.</p>
--

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, ne vous en faites pas. Si vous vous en rendez compte dans les quelques heures suivant l'heure prévue, prenez la dose aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et poursuivez le traitement comme d'habitude. **NE PRENEZ PAS** de double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MEGACE OS?

En prenant MEGACE OS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires potentiels :

- gain de poids,
- nausées, vomissements,
- constipation, diarrhée, flatulences,
- fréquent besoin d'uriner,
- faiblesse anormale, manque d'énergie,
- bouffées de chaleur, perte de cheveux, sautes d'humeur,
- rash,
- douleur,
- augmentation du volume des seins ou impuissance **chez l'homme**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
COURANT <ul style="list-style-type: none"> Œdème (causé par un excès de fluides) enflure des bras ou des jambes 		✓	
TRÈS RARE Insuffisance surrénalienne (glandes surrénales ne produisant pas suffisamment d'hormone) : forte envie de manger des aliments salés, douleurs abdominales, nausées, vomissements, étourdissements, faiblesse, fatigue, basse pression et insuffisance rénale.			✓
Embolie pulmonaire (blocage d'une artère principale dans un poumon) : douleur subite à la poitrine, essoufflement, toux, fatigue et palpitations cardiaques			✓
Poussé tumorale : aggravation temporaire des symptômes associés à la tumeur, tels que douleur, rougeur ou augmentation de la taille de la tumeur		✓	
Saignements vaginaux : saignements intermenstruels	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et
FRÉQUENCE INCONNUE Syndrome du canal carpien : engourdissement et picotement dans la main ou le bras	✓	
Syndrome de Cushing : rondeur et rougeur du visage, hypertension artérielle, obésité abdominale s'accompagnant d'une minceur des bras et des jambes, vergetures pourpres, bosse de tissus graisseux entre les épaules, faiblesse musculaire, os fragiles, acné, peau fragile qui guérit difficilement. Possibilité de poils superflus et de menstruations irrégulières chez la femme.		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Dyspnée : difficulté à respirer, essoufflement.	✓	
Insuffisance cardiaque : essoufflement, fatigue, enflure des jambes, battements de cœur accélérés		✓
Hypertension artérielle : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements		✓
Perte d'acuité auditive		✓
Ostéoporose/ostéopénie (os fragiles et cassants) : fracture osseuse dans des cas où un patient en santé n'aurait pas subi de fracture		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Déclenchement ou aggravation du diabète ou hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif et faim inhabituelles, envie fréquente d'uriner, fatigue ou perte ou gain de poids		✓	
Thrombophlébite (inflammation des veines) : enflure, douleur et rougeur d'un bras ou d'une jambe qui peuvent être chauds au toucher		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada

Indice de l'adresse : 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver MEGACE OS à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MEGACE OS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou téléphonant 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada. Dernière mise à jour le 6 octobre 2016.

^{MD} Marque de commerce déposée de E.R. Squibb & Sons, L.L.C. utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada. Les autres marques mentionnées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Bristol-Myers Squibb Company.