

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****Pr APO-MEGESTROL****Comprimés d'acétate de mégestrol USP  
40 mg et 160 mg****Progestatif/antinéoplasique/antianorexique/anticachectique****APOTEX INC.  
150, Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9****Date de révision:  
22 Juin, 2021****Numéro de contrôle: 252621**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr APO-MEGESTROL

Comprimés d'acétate de mégestrol USP

40 mg et 160 mg

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Progestatif/antinéoplasique/antianorexique/anticachectique

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le mode d'action précis par lequel l'acétate de mégestrol produit ses effets antinéoplasiques est inconnu à l'heure actuelle. Des doses pharmacologiques d'acétate de mégestrol ont causé un effet cytotoxique direct sur les cellules humaines du cancer du sein *in vitro* et se sont révélées capables de modifier et d'abolir les effets stimulants de l'œstrogène sur les lignées de cellules du cancer du sein.

L'acétate de mégestrol interagit avec les récepteurs de la progestérone pour stimuler la maturation des cellules par un mécanisme inducteur de progestatifs. Il a également été démontré qu'il possède certaines propriétés androgéniques et peut également modifier l'action des glucocorticoïdes en se liant au récepteur des glucocorticoïdes.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein non traité auparavant et présentant un statut des récepteurs ER<sup>+</sup> PR<sup>+</sup>, il a été démontré que le traitement endocrinien produit des réponses chez jusqu'à 81 % des patientes.

Une inhibition de l'hyperplasie de l'endomètre persistante et de l'adénocarcinome de l'endomètre persistant a été observée lors de l'administration de l'acétate de mégestrol à une posologie de 160 mg/jour. L'acétate de mégestrol a partiellement inhibé l'expression des protéines sécrétoires œstrogéno-dépendantes et de certaines protéines constitutives dans l'épithélium de l'utérus du rat.

Le cancer métastatique de la prostate répond à une variété de manipulations hormonales qui diminuent le niveau d'androgènes dans les tissus sensibles aux androgènes. Le principal mode d'action de l'acétate de mégestrol et du diéthylstilbestrol est la suppression de l'hormone lutéinisante de l'hypophyse, ce qui entraîne la suppression des androgènes sériques provenant du testicule.

L'acétate de mégestrol peut également avoir d'autres modes d'action, notamment une activité antiandrogène, la suppression des androgènes surrénaux et éventuellement l'inhibition d'enzymes, par exemple la 5 $\alpha$ -reductase, essentielle au métabolisme des androgènes dans la prostate. Le mode d'action précis par lequel l'acétate de mégestrol produit ses effets antianorexiques et anticachectiques est aussi inconnu à l'heure actuelle. La prise de poids due à

l'acétate de mégestrol est associée à une augmentation de l'appétit et à une augmentation de la masse adipeuse et cellulaire de l'organisme.

### Pharmacocinétique

Chez 24\* volontaires masculins en bonne santé (âgés de 19 à 44 ans) qui ont reçu 160 mg d'acétate de mégestrol administrés en doses de 40 mg quatre fois par jour (4 f.p.j.), l'absorption orale de l'acétate de mégestrol semblait être variable. Les concentrations maximales de médicament pour la première dose de 40 mg variaient entre 10 et 56 ng/mL (moyenne de 27,6 ng/mL) et le temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale était de 1,0 à 3,0 heures (moyenne de 2,2 heures). La demi-vie d'élimination du plasma variait entre 9,9 et 104,9 heures (moyenne de 34,2 heures). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour une administration en doses de 40 mg 4 f.p.j. n'ont pas été établies.

Les estimations des concentrations plasmatiques d'acétate de mégestrol dépendent de la méthode de mesure employée. Les concentrations plasmatiques dépendent de l'inactivation intestinale et hépatique du médicament, qui peut être affectée par la motilité du tractus intestinal, les bactéries intestinales, l'administration concomitante d'antibiotiques, le poids corporel, l'alimentation et la fonction hépatique.

### Pharmacodynamie

Une dose orale unique d'acétate de mégestrol radioactif administrée à un homme a produit une concentration sanguine maximale en une à trois heures, qui a progressivement diminué sur une période de 24 heures. Le taux d'excrétion moyen de l'acétate de mégestrol administré par voie orale aux femmes est de 86,2 % (fourchette de 83,1 % à 94,7 %). L'excrétion fécale représentait 19,8 % (fourchette de 7,7 % à 30,3 %) et l'excrétion urinaire, 66,4 % (fourchette de 56,5 % à 78,4 %). La demi-vie biologique pour des doses de 60 à 90 mg était de 3,5 jours. La demi-vie d'une dose de 160 mg était de 37,6 heures. L'excrétion se fait sous forme de trois dérivés glucuroconjugués, l'hydroxylation se produisant soit à la position 2- $\alpha$ , soit à la position 6méthyle, soit aux deux positions. D'autres métabolites sont présents, mais ne représentent que 5 à 8 % de la dose.

L'excrétion respiratoire et le stockage dans les graisses peuvent expliquer la fraction d'une dose administrée qui ne se trouve pas dans l'urine ou les fèces.

### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à dose unique, à deux traitements, à deux périodes et à répartition aléatoire a été réalisée pour comparer APO-MEGESTROL (Apotex Inc.) en comprimés à 160 mg et MEGACE® (Bristol Laboratories Inc.) en comprimés à 160 mg. L'étude a été menée chez des hommes adultes à jeun en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative chez 30 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative

Megestrol (1 x 160 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>72</sub> (ng·h/mL)	1 793,9 1 992,4 (49,0)	1 628,0 1 814,6 (51,7)	110,2	101,6 à 119,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	96,1 108,5 (56,6)	102,1 112,2 (43,3)	94,1	83,0 à 106,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,0 (1,5 à 8,0)	3,0 (1,5 à 8,0)		

<sup>1</sup> APO-MEGESTROL (acétate de mégestrol) en comprimés à 160 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> MEGACE® (acétate de mégestrol) en comprimés à 160 mg (Bristol Laboratories Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination du mégestrol, on n'a pas pu calculer avec exactitude l'ASC<sub>i</sub> et la T<sub>1/2</sub> à partir des données tirées de cette étude.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-MEGESTROL (acétate de mégestrol) est indiqué pour le traitement d'appoint ou palliatif du cancer du sein et de l'endomètre récurrent, inopérable ou métastatique et pour le traitement palliatif du cancer de la prostate avancé (stade D<sub>2</sub>) sensible aux hormones. APO-MEGESTROL ne doit pas être utilisé au lieu d'interventions actuellement acceptées telles que les interventions chirurgicales et la radiothérapie. Des réponses objectives ou subjectives ou un arrêt de la croissance de la tumeur peuvent se produire pendant un à plusieurs mois durant le traitement.

APO-MEGESTROL est également indiqué pour le traitement de l'anorexie, de la cachexie ou de la perte de poids due à un cancer métastatique.

### CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés APO-MEGESTROL (acétate de mégestrol) sont contre-indiqués chez les personnes sensibles à l'acétate de mégestrol ou à tout ingrédient comprimés. APO-MEGESTROL ne doit pas être utilisé comme un test diagnostique de la grossesse.

## **MISES EN GARDE**

L'UTILISATION D'AGENTS PROGESTATIFS PENDANT LES QUATRE PREMIERS MOIS DE LA GROSSESSE N'EST PAS RECOMMANDÉE.

Des agents progestatifs ont été utilisés dès le premier trimestre de la grossesse pour tenter d'empêcher les avortements à répétition ou de traiter une menace d'avortement. Il n'existe pas de preuves suffisantes de l'efficacité d'une telle utilisation et il existe des preuves d'atteinte potentielle au fœtus lorsque ces médicaments sont administrés pendant les quatre premiers mois de la grossesse. L'utilisation d'agents progestatifs, avec leurs propriétés de relaxation utérine, chez les patientes ayant des ovules défectueux fécondés peut entraîner un retard dans l'avortement spontané.

Plusieurs rapports suggèrent une association entre l'exposition intra-utérine aux médicaments progestatifs au cours du premier trimestre de la grossesse et les anomalies génitales chez les fœtus de sexe masculin et féminin. Le risque d'hypospadias, qui est de 5 à 8 cas pour 1 000 naissances masculines dans la population générale, peut être approximativement doublé par l'exposition à ces médicaments. Les données sont insuffisantes pour quantifier le risque pour les fœtus féminins exposés, mais certains de ces médicaments induisent une légère virilisation des organes génitaux externes du fœtus de sexe féminin.

Si la patiente est exposée à APO-MEGESTROL (acétate de mégestrol) pendant les quatre premiers mois de sa grossesse ou si elle devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Il faut recommander aux femmes aptes à procréer d'éviter une grossesse.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

On doit instaurer le traitement par APO-MEGESTROL (acétate de mégestrol) pour la perte de poids qu'après avoir recherché et traité les causes traitables de la perte de poids. Ces causes traitables comprennent la possibilité de tumeurs malignes, d'infections systémiques, de troubles gastro-intestinaux affectant l'absorption et de maladies endocriniennes, rénales ou psychiatriques.

Des données de laboratoire indiquant la présence d'une suppression surrénalienne ont rarement été observées chez les patients peu après l'arrêt du traitement par l'acétate de mégestrol. La signification de ces résultats n'a pas été entièrement établie. La possibilité d'une suppression surrénalienne doit être envisagée chez tous les patients qui suivent ou cessent un traitement de longue durée par l'acétate de mégestrol. Des doses équivalentes de glucocorticoïdes peuvent être indiquées.

L' APO-MEGESTROL doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébite. Une surveillance étroite et habituelle est indiquée comme chez tout patient traité pour un cancer récurrent ou métastatique. On doit observer de près les patients recevant de fortes doses d'agents progestatifs tels que l' APO-MEGESTROL de façon continue pendant des périodes prolongées pour surveiller une éventuelle suppression corticale des surrénales.

### **Pédiatrie**

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

### **Femmes qui allaitent**

Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il existe un risque d'effets indésirables pour le nourrisson, on doit interrompre l'allaitement pendant le traitement par l' APO-MEGESTROL.

### Femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Bien que l'acétate de mégestrol ait été largement utilisé chez les femmes pour le traitement du cancer de l'endomètre et du sein, son utilisation chez les femmes infectées par le VIH est limitée. Les 10 femmes participant aux essais cliniques ont toutes signalé des saignements intermenstruels.

### Interactions médicamenteuses

Les interactions possibles de l' APO-MEGESTROL avec des médicaments concomitants n'ont pas été étudiées.

### Renseignements destinés aux patients

Il convient de conseiller aux patients d'utiliser APO-MEGESTROL conformément aux indications et de signaler tout effet indésirable à leur médecin. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter toute grossesse et d'employer des méthodes contraceptives appropriées. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend APO-MEGESTROL, elle doit en informer rapidement son médecin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La prise de poids est un effet secondaire fréquent de l'acétate de mégestrol lorsqu'il est utilisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'endomètre. Ce gain a été associé à une augmentation de l'appétit. C'est cet effet qui constitue la base de l'utilisation de l'acétate de mégestrol chez les patients souffrant d'anorexie, de cachexie ou de perte de poids. La prise de poids est associée à une augmentation de la masse adipeuse et cellulaire de l'organisme.

Les effets indésirables qui ont été signalés chez les patients recevant de l'acétate de mégestrol comprennent des nausées, des vomissements, des œdèmes et des saignements intermenstruels utérins, qui surviennent chez environ 1 à 2 % des patients.

Des cas de gynécomastie et de perte d'audition ont également été signalés. Les effets suivants ont également été signalés : dyspnée, douleur, insuffisance cardiaque, hypertension, bouffées de chaleur, changements d'humeur, faciès cushingoïde, poussée tumorale (avec ou sans hypercalcémie), hyperglycémie, alopecie, syndrome du canal carpien, diarrhée, léthargie et éruption cutanée.

Des phénomènes thromboemboliques, notamment des thrombophlébites et des embolies pulmonaires (parfois mortelles), ont également été signalés.

Des anomalies de l'axe hypophysio-surrénalien, notamment une intolérance au glucose, l'apparition récente d'un diabète, l'exacerbation d'un diabète préexistant avec une diminution de la tolérance au glucose et le syndrome de Cushing ont été signalés avec l'utilisation de l'acétate de mégestrol.

Dans l'ensemble, dans les essais cliniques de l'acétate de mégestrol chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement actif et le placebo chez les patients ayant déclaré au moins un événement indésirable. Les événements signalés chez  $\geq 5$  % des patients de cette étude comprenaient la diarrhée, l'impuissance, les éruptions cutanées, les flatulences, l'asthénie et la douleur. Mis à part l'impuissance, tous ces cas se sont produits plus fréquemment chez les patients recevant un traitement placebo.

Des patients ayant reçu de fortes doses d'acétate de mégestrol lors d'autres essais cliniques ont également signalé de la constipation et un besoin plus fréquent d'uriner.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Les mesures de sécurité habituelles, comme pour le surdosage de tout médicament, doivent être mises en place. Toutefois, aucun effet secondaire grave et inattendu n'a été signalé lors des études portant sur l'acétate de mégestrol administré à des doses aussi élevées que 1 600 mg/jour pendant 6 mois ou plus. L'acétate de mégestrol n'a pas fait l'objet de tests de dialysabilité; toutefois, en raison de sa faible solubilité, l'hypothèse a été émise que la dialyse ne serait pas un moyen efficace de traiter le surdosage.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Pour les indications suivantes, il est recommandé de suivre un traitement continu par APOMEGESTROL (acétate de mégestrol) pendant au moins deux mois.

Pour le traitement palliatif ou d'appoint du cancer du sein : 160 mg ou 125 mg/m<sup>2</sup> par jour (40 mg 4 f.p.j. ou 160 mg 1 f.p.j.).

Pour le cancer de l'endomètre : 80 à 320 mg ou 62,5 à 250 mg/m<sup>2</sup> par jour en doses fractionnées (40 à 80 mg une à quatre fois par jour ou un à deux comprimés de 160 mg par jour).

Pour le traitement palliatif du cancer de la prostate avancé (stade D<sub>2</sub>) sensible aux hormones : 120 mg (93,8 mg/m<sup>2</sup>) en une seule dose quotidienne en association avec un comprimé de diéthylstilbestrol de 0,1 mg.

Pour l'anorexie, la cachexie ou la perte de poids importante chez les patients atteints d'un cancer  
– dose habituelle pour les adultes : 400 à 800 mg en dose unique une fois par jour.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

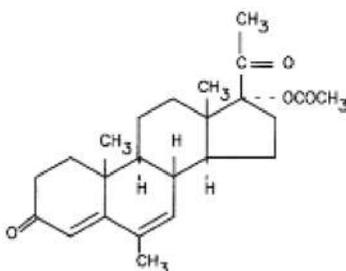
Nom de marque : APO-MEGESTROL

Dénomination commune : Acétate de mégésterol

Noms chimiques : 1) 6-méthylprégna-4,6-diène-3, 20-dione, 17-(acétyloxy)

2) Acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregna-4, 6-diène-3, 20-dione

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{24}H_{32}O_4$

Masse moléculaire : 384,51 g/mol

Description : L'acétate de mégésterol est une poudre cristalline blanche à blanc crème inodore. L'acétate de mégésterol est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans l'éther et dans les huiles fixes. Il est soluble dans l'acétone et très soluble dans le chloroforme. L'acétate de mégésterol est instable dans des conditions aqueuses à un pH de 7 ou plus. Son point de fusion est de 213 à 219 °C; toutefois, l'intervalle de variation entre le début et la fin de la fusion n'excède pas 3 °C.

### Composition

APO-MEGESTROL (comprimés d'acétate de mégésterol, USP) à 40 mg et à 160 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. APO-MEGESTROL (comprimés d'acétate de mégésterol, USP) à 40 mg contient également de la laque bleu brillant F.C.F. à 12 % (colorant).

### Stabilité et recommandations concernant la conservation

Entreposer APO-MEGESTROL (comprimés d'acétate de mégésterol, USP) à température ambiante (15 à 30 °C) dans des récipients bien fermés.

## Instructions spéciales

L'exposition ou le surdosage à des concentrations proches des doses recommandées peut entraîner les effets secondaires décrits ci-dessus (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES). Les femmes pouvant devenir enceintes doivent éviter une telle exposition.

### **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

APO-MEGESTROL (comprimés d'acétate de mégestrol, USP) à 40 mg : chaque comprimé bleu clair, rond, plat, à bords biseautés et sécable, portant l'inscription « 40 » sur un côté, contient 40 mg d'acétate de mégestrol. Offert en bouteilles de 100 et de 250 comprimés.

APO-MEGESTROL (comprimés d'acétate de mégestrol, USP) à 160 mg : chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe et sécable, portant l'inscription « 160 » sur un côté, contient 160 mg d'acétate de mégestrol. Offert en bouteilles de 100 et de 250 comprimés.

### **PHARMACOLOGIE**

#### **Pharmacologie animale**

Outre son effet progestatif, l'acétate de mégestrol possède également des actions antigonadotropiques, antiutérotopiques et antiandrogéniques/antimytotropiques. Il possède une activité glucocorticoïde légère mais certaine et une très légère action minéralocorticoïde. Il est inactif en tant qu'agent œstrogène, androgène ou anabolique.

Des effets peu importants ou non significatifs ont été observés lors du dépistage systématique du fibroadénome ou de l'adénocarcinome mammaires, du carcinome méthylcholanthrène, de la leucémie aiguë et de la leucémie de Dunning, et du léiomyosarcome utérin spontané chez les souris et les rats. Le lymphome malin chez la souris peut avoir été stimulé.

#### **Pharmacologie humaine**

##### Pharmacocinétique et biodisponibilité

Des comprimés de 40 mg, des comprimés standard de 160 mg et des comprimés micronisés de 160 mg d'acétate de mégestrol ont été administrés à 24 volontaires masculins en bonne santé (âgés de 19 à 44 ans) lors d'une étude de bioéquivalence avec permutation de trois groupes de sujets, équilibrée pour la séquence et avec administration toutes les deux semaines. Les comprimés de 40 mg ont été administrés 4 f.p.j. à 8 h, à 12 h, à 18 h et à 22 h, tandis que les comprimés de 160 mg ont été administrés à 8 h. Des échantillons de plasma ont été prélevés

jusqu'à 96 heures après l'administration et analysés pour y déterminer la concentration d'acétate de mégestrol.

Le tableau 1 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T). Les taux d'absorption étaient essentiellement identiques pour les trois préparations. D'après l'ASC, le degré d'absorption était essentiellement le même pour les trois préparations. Ni le temps de rétention moyen (TRM) ni la demi-vie n'étaient différents d'une préparation à l'autre, mais la variabilité des sujets était élevée. Les valeurs de la  $C_{max}$  n'étaient pas comparables pour toutes les préparations. Par rapport à la dose de 40 mg 4 f.p.j., les comprimés standard de 160 mg et les comprimés micronisés de 160 mg présentaient une biodisponibilité moyenne de 97 % et de 118 %, respectivement.

Paramètre pharmacocinétique	40 mg 4 f.p.j.	160 mg – standard	160 mg – micronisé
$C_{max}$ (ng/mL)	107,3 (30,2)	88,9 (36,8)	133,7 (35,4)
$T_{max}$ (ng/mL)	2,5* (1,6)	2,8 (1,4)	2,8 (0,8)
ASC (ng.h/mL)	2 248,8 (811,3)	1 979,7 (736,7)	2 473,5 (530,7)
TRM (h)	47,2 (35,4)	52,5 (35,9)	33,5 (8,9)
$t_{1/2}$ (h)	33,2 (30,9)	37,6 (27,1)	23,5 (8,0)
* Après la dose initiale			

Dans le cadre d'une étude de bioéquivalence sur deux périodes, on a administré 750 mg d'acétate de mégestrol en comprimés (3 x 250 mg) et en suspension orale (à 40 mg/mL) une fois par jour à 24 patients masculins infectés par le VIH (séropositifs) et asymptomatiques. Chaque traitement a été administré pendant 14 jours sans aucune période de sevrage entre les traitements. Les concentrations plasmatiques d'acétate de mégestrol à l'état d'équilibre ont été déterminées sur une période de 24 heures et les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés de manière non compartimentée. En utilisant la suspension comme forme posologique de référence, on n'a pas observé de différence significative dans les valeurs plasmatiques du  $T_{max}$  et de la  $C_{max}$  pour le comprimé et la suspension. De plus, les valeurs se situaient dans une fourchette de 80 à 120 %, ce qui laisse supposer que les préparations ont un taux de biodisponibilité similaire. La valeur moyenne de l'ASC pour le comprimé était supérieure de 12 % à celle de la suspension. Ainsi, il semblerait qu'il n'y aurait aucune différence cliniquement significative entre une dose de trois comprimés de 250 mg et une dose de 750 mg en suspension à 40 mg/mL, et qu'elles seraient interchangeables sur le plan thérapeutique. Par rapport à la suspension orale, le comprimé de 250 mg présentait une biodisponibilité moyenne de 116 %. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2		
Paramètre pharmacocinétique	750 mg en comprimés (3 x 250 mg)	750 mg en suspension orale (18,75 mL x 40 mg/mL)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	458,0 (183,0)	490,0 (238,0)
T <sub>max</sub> (ng/mL)	3,0 (1,0 à 6,0)	3,0 (0,0 à 8,0)*
ASC (ng.h/mL)	7 650,0 (3780,0)	6 779,0 (3 048,0)
* Valeur et intervalle médians		

Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de patients atteints du sida, 10 patients cachectiques adultes, de sexe masculin (âgés de 26 à 49 ans) présentant une perte de poids involontaire supérieure à 10 % du poids initial ont reçu des doses orales quotidiennes de 800 mg d'une suspension orale à 40 mg/mL d'acétate de mégestrol micronisé pendant 21 jours. Des échantillons de plasma ont été prélevés juste avant l'administration de la dose les jours 19, 20 et 21 et à intervalles de 48 heures après l'administration de la dose le jour 21. Tous les échantillons de plasma ont été analysés pour détecter la présence d'acétate de mégestrol intact.

Un degré élevé de variabilité intra-patient dans la vitesse d'absorption a été observé. Le tableau 3 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques médians.

Tableau 3		
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
7 547,0 (1 550,0 à 27 090,0)	602,0 (77,0 à 1 670,0)	5,0 (1,0 à 8,0)

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

L'acétate de mégestrol administré par voie orale à des souris n'est pas toxique à une concentration de 5 g/kg.

### Toxicité subaiguë et chronique

L'acétate de mégestrol administré par voie orale à des rats pendant 3 mois à des doses de 1 mg/kg et 20 mg/kg n'a eu aucun effet sur la croissance des mâles et des femelles. Une atrophie des surrénales a été observée chez les femelles à une dose de 20 mg/kg. Des incisions utérines ont montré une hyperplasie endométriale, due à l'activité progestative de l'acétate de mégestrol.

Lors d'une étude de deux ans sur la toxicité chronique et la cancérogénicité de l'acétate de mégestrol menée chez le rat, on a observé une tendance à l'augmentation de la fréquence des

infections respiratoires, à la diminution du nombre de lymphocytes et à l'augmentation du nombre de neutrophiles.

L'administration d'acétate de mégestrol à des chiennes pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 ans est associée à une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes et malignes. Des études comparables menées sur des singes pendant une période allant jusqu'à 10 ans n'ont pas révélé une augmentation de la fréquence des tumeurs malignes. La relation entre les tumeurs canines et humaines est inconnue, mais elle doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bienfait/risque lors de la prescription d'acétate de mégestrol et dans la surveillance des patients sous traitement.

Deux études à long terme ont été réalisées sur des beagles et des singes. Des groupes de 20 beagles femelles ont reçu 0, 0,01, 0,10 ou 0,25 mg/kg/jour d'acétate de mégestrol (0, 1, 10 ou 25 fois la dose prévue chez l'humain, en mg par kg) ou 0,25 mg/kg/jour d'acétate de chlormadinone. Des groupes de 20 singes rhésus femelles ont reçu 0, 0,01, 0,10 ou 0,50 mg/kg/jour (0, 1, 10 ou 50 fois la dose prévue chez l'humain, en mg par kg) ou 0,50 mg/kg/jour d'acétate de chlormadinone. Après 7 ans, 2 chiennes recevant la dose de 0,1 mg/kg/jour et 5 chiennes recevant 0,25 mg/kg/jour ont présenté un carcinome mammaire avec métastases. De multiples nodules mammaires ont également été observés chez toutes les chiennes de ces deux groupes posologiques, ainsi qu'un ou deux nodules chez 3 des 12 animaux témoins. Au bout de 5 ans, un singe recevant la dose de 0,01 mg/kg/jour et un singe recevant la dose de 0,10 mg/kg/jour présentaient des nodules palpables, mais qui n'étaient pas malins. Une réduction des menstruations chez les singes avec un quasi-arrêt de l'activité cyclique à 0,05 mg/kg/jour, et une diminution des signes d'œstrus et de sécrétions vaginales mucoïdes ont été notées chez les beagles.

À la fin de la sixième année, des élévations de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées chez les chiennes recevant les doses de 0,1 et de 0,25 mg/kg. Une baisse de l'hémoglobine (Hb), de l'hématocrite (Hct) et des globules rouges a été observée dans le second groupe et une baisse irrégulière de l'Hb a été constatée dans le premier groupe. Le cholestérol sérique et la glycémie étaient élevés et le calcium sérique faible dans le groupe recevant 0,25 mg/kg. Le cholestérol sérique était élevé dans le groupe recevant 0,1 mg/kg. Des cataractes bilatérales ont été observées chez 1 des 6 chiennes recevant la dose de 0,25 mg/kg/dose. Outre les changements aux mamelles décrites précédemment, l'autopsie de 3 des 6 chiennes dans les deux groupes posologiques a révélé une cachexie, une décoloration des poumons, une hypertrophie du foie, un contenu de la vésicule biliaire vert foncé et visqueux, une hypertrophie et une décoloration des reins, une hypertrophie de l'utérus et des ganglions lymphatiques ainsi que des ovaires kystiques.

Chez les singes, au bout de 5 ans, les examens physiques, ophtalmoscopiques et les études cliniques de laboratoire n'ont révélé aucun effet lié au traitement. À la fin de l'étude de 10 ans, il n'y avait aucun changement lié au composé dans la mortalité, l'apparence physique et le comportement, la prise de poids, l'ophtalmologie, l'hématologie, l'analyse d'urine, le poids corporel et les résultats d'examen macroscopique des tissus.

Parmi les résultats mineurs, on peut citer une diminution proportionnelle à la dose de l'activité menstruelle et du poids moyen de l'utérus, ainsi qu'une baisse de l'activité œstrogénique dans les groupes recevant des doses moyennes et élevées (0,1 et 0,5 mg/kg/jour). L'examen histopathologique a révélé une inhibition de l'ovulation, une augmentation du nombre de follicules atrophiques ovariens hyalinisés, une dilatation glandulaire cervicale accrue et une augmentation des sécrétions mucoïdes cervicales dans les groupes recevant des doses moyennes et élevées. Des modifications cycliques de l'endomètre étaient évidentes chez tous les singes, mais aucune hyperplasie ou néoplasie mammaire n'a été constatée.

### Cancérogénicité

Les données sur la cancérogénicité ont été obtenues à partir d'études menées sur des chiens, des singes et des rats traités par l'acétate de mégestrol. Aucun mâle n'a été utilisé dans les études sur les chiens et les singes. Chez les beagles femelles, l'acétate de mégestrol (0,01, 0,1 ou 0,25 mg/kg/jour) administré pendant une période allant jusqu'à 7 ans a induit des tumeurs mammaires bénignes et malignes. Chez les singes femelles, aucune tumeur n'a été observée après 10 ans de traitement par 0,01, 0,1 ou 0,5 mg/kg/jour d'acétate de mégestrol. Des tumeurs de l'hypophyse ont été observées chez des rates traitées par 3,9 ou 10 mg/kg/jour d'acétate de mégestrol pendant 2 ans. La relation entre ces tumeurs chez les rates et les chiennes avec les humains est inconnue, mais elle doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bienfait/risque lors de la prescription d'acétate de mégestrol et dans la surveillance des patients sous traitement.

### Mutagenèse

Aucune donnée sur la mutagenèse n'est actuellement disponible.

### Troubles de la reproduction

Des études de toxicité périnatale/postnatale (segment III) ont été réalisées chez le rat à des doses de 0,05 à 12,5 mg/kg. Dans ces études à faible dose, la capacité de reproduction des descendants mâles des femelles traitées par l'acétate de mégestrol a été altérée. Des résultats similaires ont été obtenus chez les chiens. Les rates gravides traitées par l'acétate de mégestrol ont présenté une réduction du poids des fœtus et du nombre de naissances vivantes, ainsi qu'un avortement des fœtus de sexe masculin. Aucune donnée sur la toxicité n'est actuellement disponible sur la reproduction mâle (spermatogenèse).

### Tératologie

Aucune information adéquate sur la tératologie n'est disponible à des doses cliniquement pertinentes.

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de produit : Megace<sup>MD</sup> (acétate de mégestrol, USP) en comprimés, Megace<sup>MD</sup> OS (acétate de mégestrol, USP) en suspension orale. Groupe pharmaceutique Bristol-Myers Squibb, Montréal, Canada. Date de rédaction : 25 octobre 2005. Numéro de contrôle : 101903.