



FEMIGESTROL®
acetato de megestrol
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Comprimido
160 mg

FEMIGESTROL®
acetato de megestrol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 160 mg em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

acetato de megestrol.....	160 mg
excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.....	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FEMIGESTROL é indicado para o tratamento paliativo do carcinoma avançado de mama¹ (isto é, doença recorrente, inoperável ou metastática).

¹ CID C50 - Neoplasias [tumores] malignas(os) da mama

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica do acetato de megestrol foi avaliada em uma série de estudos clínicos.

Um estudo fase III foi conduzido por Abrams J. e colaboradores e avaliou a eficácia de três diferentes doses diárias (160 mg, 800 mg e 1600 mg) de acetato de megestrol em mulheres, maiores de 18 anos, com confirmação histológica de carcinoma de mama e doença metastática progressiva. Outros critérios de inclusão no estudo foram: necessidade das pacientes apresentarem RE (receptor de estrógeno) e RP (receptor de progesterona) positivos e/ou desconhecidos, não terem recebido quimioterapia prévia e que tenham recebido, no máximo, um tipo de terapia hormonal.

A taxa de resposta ao tratamento foi avaliada em 357 pacientes. Os valores obtidos foram 23%, 27% e 27% para as doses 160 mg, 800 mg e 1600 mg, respectivamente. Os valores apresentados não apresentam diferenças estatisticamente significativas. Para a taxa de duração da resposta foram avaliadas 91 pacientes que responderam ao tratamento com acetato de megestrol. Os valores foram 17 meses, 14 meses e 8 meses para as doses de 160 mg, 800 mg e 1600 mg, respectivamente. A duração de resposta pareceu ser inversamente proporcional à dose de acetato de megestrol administrado. Essa relação foi estatisticamente significativa quando comparado a dose de 160mg ($p<0,003$).

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

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

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

Tabela 1: Taxas de resposta ao acetato de megestrol por *status* de receptor de estrógeno e progesterona

	RE status		RP status	
	(+) (%)	(-) (%)	(+) (%)	(-) (%)
Resposta	19	10	20	6
Doença Estável	22	17	11	20
Progressão da Doença	59	73	69	74

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

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

	p
Resposta versus Progressão	<0.01
Doença estável versus Progressão	<0.01
Resposta versus Doença estável	Sem diferença estatística

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

FEMIGESTROL é um medicamento progestagênico sintético para administração oral. O acetato de megestrol é um sólido branco, cristalino, denominado quimicamente como 17-alfa-acetoxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

Farmacodinâmica

O mecanismo de ação exato pelo qual o FEMIGESTROL produz seus efeitos antineoplásicos contra o carcinoma de mama é desconhecido.

Farmacocinética

Estimativas dos níveis plasmáticos de acetato de megestrol são dependentes do método de medição utilizado. Os níveis plasmáticos dependem da inativação intestinal e hepática do fármaco, que pode ser afetada pela motilidade do trato intestinal, bactérias intestinais, administração concomitante de antibiótico, peso corporal, dieta e funções hepáticas.

Não existem diferenças clinicamente importantes na biodisponibilidade de formulações com acetato de megestrol.

Metabólitos somaram apenas de 5% a 8% da dose de acetato de megestrol administrada. A excreção urinária com uma média aproximada de 66% e a excreção fecal com uma média aproximada de 20% da dose administrada são as principais vias de eliminação do medicamento no ser humano. A excreção respiratória e o armazenamento na gordura contabilizam a fração de dose administrada não encontrada na urina ou nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com histórico de hipersensibilidade ao acetato de megestrol ou a qualquer componente da formulação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de FEMIGESTROL em outros tipos de neoplasias não é recomendado.

FEMIGESTROL deve ser usado com cautela em pacientes com história de tromboflebite.

Monitoramento próximo e frequente é indicado para qualquer paciente tratado para câncer metastático ou recorrente.

Exacerbação de diabetes preexistente com maior necessidade de uso de insulina foi relatada com o uso associado de acetato de megestrol.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

A administração de acetato de megestrol por até 7 anos em cadelas foi associada a um aumento na incidência de tumores benignos e malignos da mama. Em estudos semelhantes em ratos e macacos não foi demonstrada relação com uma maior incidência de tumores. A relação entre os tumores do cão associados ao acetato de megestrol para humanos é desconhecida, mas deve ser considerada ao se avaliar a razão risco-benefício ao se prescrever o FEMIGESTROL.

Estudos de fertilidade e reprodução com altas doses de acetato de megestrol mostraram um efeito femininizante reversível em alguns fetos de ratos machos.

Diversos relatos sugerem uma relação entre a exposição intrauterina a fármacos progestagênicos no primeiro trimestre da gravidez e anomalias genitais em fetos de ambos os sexos. O risco de hipospádias, 5 a 8 em cada 1000 nascimentos de bebês do sexo masculino na população geral, pode ser aproximadamente dobrado com a exposição a estes medicamentos. Não há dados suficientes para quantificar o risco da exposição a fetos do sexo feminino, porém, alguns destes medicamentos induzem à leve virilização da genitália externa destes fetos.

Gravidez e Lactação

O uso de progestagênicos durante os primeiros quatro meses de gravidez não é recomendado.

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

Os agentes progestagênicos têm sido empregados começando com o primeiro trimestre da gravidez com o intuito de prevenir o aborto habitual ou a ameaça de aborto. Não há evidência adequada de que tal uso seja eficaz e há evidências de dano potencial ao feto quando tais fármacos são administrados durante os quatro primeiros meses de gravidez.

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

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

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

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso em Idosos

Não há dados suficientes de estudos clínicos com acetato de megestrol envolvendo pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se estas respondem diferentemente das pacientes mais jovens.

Em geral, deve-se ter cuidado ao escolher a dose para um paciente idoso. Usualmente se inicia na dose mínima recomendada, devido à maior frequência nesta população de disfunção hepática, renal ou cardíaca, doenças associadas e utilização concomitante de outros medicamentos.

O acetato de megestrol é substancialmente excretado pelos rins e, o risco de reações tóxicas pode ser maior em pacientes com insuficiência renal. Devido a maior probabilidade de os idosos terem função renal diminuída, deve-se ter cuidado na escolha da dose e pode ser útil monitorar as funções renais.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Não são conhecidos os efeitos do acetato de megestrol com relação à habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de FEMIGESTROL 160 mg são oblongos, de cor branca, biconvexos, com vinco em uma das faces e isento de partículas pretas e materiais estranhos

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Carcinoma de Mama: 160 mg/dia (1 comprimido/dia).**

É recomendado um período de pelo menos dois meses de tratamento contínuo para determinar a eficácia de FEMIGESTROL.

As doses esquecidas não devem ser compensadas. Se o paciente esquecer uma dose de FEMIGESTROL, ele deve reiniciar o tratamento com a dose prescrita e consultar o médico.

Para segurança e eficácia desta apresentação, FEMIGESTROL não dever ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Aumento de Peso**

O aumento de peso é um efeito colateral frequente do acetato de megestrol quando usado em pacientes com câncer. Este aumento tem sido associado ao aumento de apetite. O ganho de peso está associado com um aumento de gordura e de massa celular corpórea.

Fenômenos Tromboembólicos

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

Outras Reações Adversas

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

Em geral, nos estudos clínicos com acetato de megestrol em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento ativo e o placebo, em pacientes reportando pelo menos um evento adverso. Eventos relatados em $\geq 5\%$ destes pacientes estudados incluem diarreia, impotência e erupções cutâneas. Foram relatados outros eventos adversos como: flatulência, astenia e dor.

Também foram relatadas constipação e diurese frequente nas pacientes que receberam altas doses de acetato de megestrol nos estudos clínicos.

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

A Tabela 4 inclui todos os eventos adversos citados acima agrupados de acordo com a frequência e a classe dos sistemas orgânicos, seguindo as seguintes categorias:

Muito comum - > 1/10 (> 10%)

Comum (frequente) - >1/100 e <1/10 (> 1% e < 10%)

Incomum (Infrequente) - > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)

Rara - > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)

Muito rara - < 1/10.000 (< 0,01%)

Esta tabela foi compilada de acordo com as recomendações do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), grupos III e V.

Tabela 4 Frequência das reações adversas

Classe de Sistemas Orgânicos	Frequência	Eventos Adversos
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipsos)	Comum	Exacerbação tumoral
Desordens endócrinas	Muito comum	Insuficiência adrenal, cushingóide, Síndrome de <i>Cushing</i>
Desordens do Metabolismo e da nutrição	Muito comum	Diabetes <i>mellitus</i> , intolerância à glicose, hiperglicemias, aumento do apetite
Desordens psiquiátricas	Comum	Alterações do humor
Desordens do sistema nervoso	Comum	Síndrome do túnel do carpo, letargia
Desordens cardíacas	Comum	Insuficiência cardíaca
Desordens vasculares	Muito comum	Tromboflebite, embolia pulmonar (fatal em alguns casos), hipertensão, fogacho
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Muito comum	Dispneia
Desordens gastrointestinais	Comum	Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência
	Muito comum	Constipação
Desordens da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Erupções
	Comum	Alopecia
Desordens renais e urinárias	Comum	Polaciúria
Desordens do sistema reprodutor e das mamas	Comum	Sangramento uterino espontâneo, Disfunção erétil
Desordens Gerais e no local da administração	Comum	Astenia, dor, edema
Investigações	Muito comum	Aumento de peso

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

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

Relatos de superdose foram recebidos no período de pós-comercialização. Os sinais e sintomas reportados no contexto de superdose foram: diarreia, náusea, dor abdominal, dispneia, tosse, marcha instável, letargia e dor no peito. Não existe um antídoto específico para casos de superdose com FEMIGESTROL. Em caso de superdose, medidas apropriadas deverão ser tomadas.

O acetato de megestrol não foi testado com relação à capacidade de ser dialisável, entretanto, devido à sua baixa solubilidade, é postulado que a diálise não seria um método eficiente para o tratamento de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. By Jeffrey Abrams, Joseph Aisner, Constance Cirrincione, Donald A. Berry, Hyman B. Muss, M. Robert Cooper, I. Craig Henderson, Lawrence Panasci, Jeffrey Kirshner, John Ellerton, and Larry Norton. Dose-Response Trial of Megestrol Acetate in Advanced Breast Cancer: Cancer and Leukemia Group B Phase III Study 8741. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 1 (january), 1999: pp 64-73.

2. J.F.R. Robertson, M.R. Williams, J. Todd, R.I. Nicholson, D.A. L. Morgan and R.W. Blamey. Factors Predicting the Response of Patients with Advanced Breast Cancer to Endocrine (Megace) Therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, Vol. 25, No 3, 1989:pp 469-475.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



MS – 1.0646.0123
Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavalari - CRF-SP N° 33.509

Registrado por:
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras
Taboão da Serra – SP
CNPJ: 61.282.661/0001-41
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Blisfarma Indústria farmacêutica Ltda.
Rua da Lua, 147 – Jd. Ruyce
Diadema – SP

SAC Bergamo
0800-0113653
www.laboratoriobergamo.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2014.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/10/2014.



FEM_COMP_VPS_02-1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
17/12/2014	Versão Atual	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Características Farmacológicas; 4. Contraindicações; 9. Reações Adversas.	VPS	160 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10
06/05/2014	0343130/14-4	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS	160 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10