

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GESTROL, 40 mg, tabletki
GESTROL, 160 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką produktu Gestrol, 40 mg, zawiera 40 mg octanu megestrolu (*Megestrolu acetat*).

Jedna tabletką produktu Gestrol, 160 mg, zawiera 160 mg octanu megestrolu (*Megestrolu acetat*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna odpowiednio 87,5 mg lub 350 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki Gestrol 40 mg są koloru białego do kremowego, okrągłe, obustronnie płaskie, o gładkiej powierzchni z rowkiem po jednej stronie, który ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia.

Tabletki Gestrol 160 mg są koloru białego do kremowego, podłużne, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni z rowkiem po jednej stronie, który tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie paliatywne hormonozależnego raka piersi lub raka endometrium, zwłaszcza w przypadkach niekwalifikujących się do operacji lub radioterapii - rak nieoperacyjny, nawracający, przerzuty.

Produktu nie należy stosować zamiast takich metod leczenia, jak zabieg chirurgiczny, radioterapia lub chemioterapia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W raku piersi najczęściej stosowana jest dawka dobową 160 mg (w dawce pojedynczej lub dawkach podzielonych).

W raku endometrium zakres dawkowania jest większy i zawiera się w granicach 40–320 mg na dobę (40-80 mg 1 do 4 razy na dobę lub 160 mg 1 do 2 razy na dobę).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mińska 15

W celu uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego, lek należy stosować bez przerwy co najmniej przez 2 miesiące.

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.

Gestrol nie jest zalecany do stosowania u dzieci, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na megestrol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciąża (zwłaszcza cztery pierwsze miesiące) oraz okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Gestrol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zakrzepowym zapaleniem żył oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby. Zaleca się ostrożność u pacjentów z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie i z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W trakcie leczenia megestrolem może ujawnić się lub nasilić cukrzyca oraz wystąpić zespół Cushinga. W związku z tym zaleca się ostrożność u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów z cukrzycą może wystąpić zwiększone zapotrzebowanie na insulinę.

Podczas leczenia lub po odstawieniu octanu megestrolu opisywano kliniczne i laboratoryjne objawy łagodnego zahamowania czynności nadnerczy. W przypadku nagłego odstawienia leku należy uważnie obserwować pacjenta, szczególnie w kierunku takich objawów jak: niedociśnienie, nudności, wymioty, zawroty głowy czy osłabienie.

W czasie stosowania produktu należy pacjentkom zalecić stosowanie skutecznych metod zapobiegających zajściu w ciążę. Liczne doniesienia sugerują bowiem możliwość uszkadzającego wpływu leków z tej grupy na płód w przypadku stosowania ich w pierwszych czterech miesiącach ciąży.

Ze względu na zawartość laktozy nie należy stosować produktu u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane potwierdzone interakcje między octanem megestrolu a innymi równocześnie stosowanymi lekami.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu Gestrol nie należy podawać kobietom w ciąży oraz matkom karmiącym piersią.

Badania wpływu na płodność i rozród, w których stosowano duże dawki octanu megestrolu wykazały przemijający, feminizujący wpływ na płody szczurze płci męskiej. W kilku doniesieniach sugerowano związek między wewnątrzmaciczną ekspozycją na leki z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży i nieprawidłowościami w układzie rozrodczym

plodów płci męskiej i żeńskiej. Ryzyko spodziewania u płodów płci męskiej może być około dwukrotnie większe w przypadku ekspozycji na leki z grupy progestagenów. Ponadto stwierdzono zmniejszenie masy płodów i liczby żywych urodzeń. Nie przeprowadzono porównywalnych kontrolowanych badań u kobiety w ciąży.

Jeżeli pacjentka jest leczona produktem Gestrol w czasie pierwszych czterech miesięcy ciąży lub zajdzie w ciążę podczas leczenia tym produktem, powinna być poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić zapobieganie ciąży podczas leczenia produktem Gestrol.

Podczas leczenia produktem Gestrol należy przerwać karmienie piersią ze względu na potencjalne działania niepożądane, jakie mogą wystąpić u noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu produktu Gestrol na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do częstych działań niepożądanych po zastosowaniu octanu megestrolu, szczególnie u pacjentów przyjmujących wysokie dawki, należą:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: przyrost masy ciała, spowodowany wzmożonym łaknieniem, zwykle niezwiązany z retencją płynów, hiperglikemia lub nietolerancja glukozy.

Zaburzenia naczyniowe: w trakcie leczenia istnieje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepowego zapalenia żył oraz zatorowości płucnej niekiedy zagrażającej życiu, nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia.

Zaburzenia endokrynologiczne: supresja nadnerczy, zespół Cushinga.

Ponadto mogą wystąpić:

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęki, osłabienie, uderzenia gorąca.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: obfite miesiączki, krwawienia międzymiesiączkowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność.

Zaburzenia układu nerwowego: zespół cieśni nadgarstka.

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju, złe samopoczucie, letarg.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wzmożona potliwość, pokrzywka (prawdopodobnie jako reakcja idiosynkrazji na lek), łysienie, rumień guzowaty z hiperkalcemią lub bez.

Wszystkie opisane działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących placebo. Zaparcia i częste oddawanie moczu opisywano u pacjentów, którzy otrzymywali octan megestrolu w dużych dawkach.

U pacjentów leczonych octanem megestrolu lub u których odstawiono lek, opisywano kliniczne i laboratoryjne objawy łagodnego zahamowania czynności nadnerczy. W razie konieczności nagłego odstawienia produktu Gestrol należy uważnie obserwować pacjenta.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach, w których octan megestrolu stosowany był doustnie nawet w tak dużych dawkach jak 1600 mg/dobę przez okres 6 miesięcy, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Brak specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania, dlatego też w razie konieczności stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Leki hormonalne. Progestageny.
kod ATC: L02A B01

Octan megestrolu charakteryzuje się właściwościami zbliżonymi do naturalnego progesteronu. Działanie gestagenne megestrolu jest nieco silniejsze niż octanu octanu medroksyprogesteronu, noretyndronu, octanu noretyndronu oraz noretynodrelu; nieco słabsze od octanu chlormadinonu oraz dużo słabsze od norgestrelu.

Mechanizm przeciwnowotworowego działania octanu megestrolu nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, iż hamowanie wydzielania gonadotropin przez przysadkę mózgową i wynikające z tego zmniejszenie wydzielania (wytwarzania) estrogenów może stanowić klucz do przeciwnowotworowego działania farmakologicznego octanu megestrolu. Octan megestrolu może modyfikować działanie innych hormonów steroidowych, jak również sam wykazywać właściwości cytotoksyczne w stosunku do komórek nowotworowych.

Mechanizm działania estrogenów polega na pobudzaniu procesów transkrypcji i translacji w komórkach docelowych. Estrogeny przenikają z krwi przez błonę komórkową. W cytoplazmie łączą się ze swoistym białkiem receptorowym, a następnie z DNA jądra komórkowego. Pobudzają procesy transkrypcji i powodują syntezę mRNA.

Wytworzony mRNA przenika do cytoplazmy, łączy się z rybosomy i przez aktywację procesów translacji dochodzi do syntezy białek. Octan megestrolu podawany w dawkach terapeutycznych nie tylko zmniejsza liczbę komórek hormonozależnego raka piersi, ale może również modyfikować stymulujący wpływ estrogenów na komórki nowotworowe.

Sugeruje się dwojaki sposób działania octanu megestrolu na estrogeny. Pierwszy sposób polega na zakłócaniu procesu łączenia się kompleksu estrogen-receptor z DNA jądra komórkowego. Drugi opiera się na interakcji octanu megestrolu z DNA jądra komórkowego i wyłączaniu w ten sposób genów wrażliwych na kompleks estrogen-receptor.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zwierzęta:

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu czterech do sześciu godzin od doustnego podania radioaktywnie oznaczonego octanu megestrolu samicom szczura. Wysokie stężenia stwierdzano w wątrobie, tkance tłuszczowej, nadnerczach, jajnikach i nerkach.

Radioaktywność zanika niemal całkowicie w ciągu tygodnia, głównie przez wydalanie z żółcią do kału.

U psów, metabolity octanu megestrolu są wydalone przede wszystkim z kałem. U królików, podstawową drogą wydalania jest wydalanie z moczem, a główne metabolity to pochodne 2-alfa-hydroksy-6-hydroksymetylowe i 6-hydroksymetylowe.

Ludzie

Maksymalne stężenie w osoczu znakowanego trytem octanu megestrolu i jego metabolitów występuje w ciągu jednej do trzech godzin od podania doustnego. Wykazano, że po podaniu doustnym 4 do 91 mg znakowanego octanu megestrolu, lek wydany był głównie z moczem. Odzysk radioaktywności w moczu i w kale w ciągu 10 dni wahał się odpowiednio od 56,6 do 78,4% (średnio 66,4%) i od 7,7 do 30,3% (średnio 19,8%). Łączny odzysk radioaktywności wahał się od 83,1 do 94,7% (średnio 86,2%). Metabolity octanu megestrolu zidentyfikowane w moczu w postaci glukuronianów (tj. 17-alfa-acetoksy-2-alfa-hydroksy-6-metyl-4,6-pregnadien-3, 20-dion; 17-alfa-acetoksy-6-hydroksymetyl-4,6-pregnadien-3, 20-dion; oraz 17-alfa-acetoksy-2-alfa-hydroksy-6-hydrometyl-4,6-pregnadien-3, 20-dion) stanowiły zaledwie 5-8% podanej dawki.

Stężenia octanu megestrolu w surowicy mierzono po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek doustnych dorosłym ochotnikom płci męskiej oraz kobietom po menopauzie w wieku do 65 lat.

Octan megestrolu jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w dawce 20, 40, 80 i 200 mg. Stężenia megestrolu w surowicy zwiększają się wraz ze wzrostem dawki, ale nie jest to zależność wprost proporcjonalna. Średnie maksymalne stężenia w surowicy dla czterech badanych dawek wynoszą odpowiednio 89, 190, 209 i 465 ng/ml.

Maksymalne stężenie w surowicy uzyskano średnio po trzech godzinach od podania pojedynczej dawki dla wszystkich badanych dawek. Krzywa eliminacji okazuje się dwufazowa, a okres półtrwania fazy beta to 15 do 20 godzin.

Po wielokrotnym podaniu przez okres trzech dni, stężenie w surowicy stopniowo rośnie i trzeciego dnia w 80 do 90% zostaje osiągnięty spodziewany stan stacjonarny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym,

genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających dwa lata badaniach na szczurach stwierdzono, że długotrwałe podawanie megestrolu może zwiększać ryzyko zakażeń układu oddechowego oraz obniżyć liczbę limfocytów przy wzroście liczby leukocytów.

Badania nad działaniem karcenogennym przeprowadzono na psach, małpach i szczurach po podaniu dawek octanu megestrolu 53,5; 26,6 i 1,3 razy niższych od dawki zalecanej u ludzi (13,3 mg/kg mc. na dobę). Wykazano, że podawanie octanu megestrolu u samic psów rasy *beagle* w dawkach 0,01; 0,1 i 0,25 mg/kg mc. na dobę przez 7 lat zwiększa ryzyko powstawania zarówno łagodnych jak i złośliwych raków sutka. Megestrol podawany samicom małp w dawkach 0,01; 0,1 i 0,5 mg/kg m.c. na dobę przez okres 10 lat nie powodował nowotworów. U samic szczurów, którym podawano megestrol w dawkach dobowych 3,9 lub 10 mg/kg m.c. przez okres 2 lat obserwowano wzrost częstości guzów przysadki. Nie ustalono związku między ryzykiem nowotworów u psów i szczurów, a ryzykiem u ludzi w następstwie podawania megestrolu.

U męskiego potomstwa samic szczurów otrzymujących octan megestrolu w dawkach 0,05-12,5 mg/kg mc. stwierdzono zmniejszenie zdolności rozrodczych. Podobne wyniki uzyskano u psów.

Wyników badań na zwierzętach nie należy jednak bezpośrednio przenosić na ludzi, gdyż nie ma odpowiednich dobrze udokumentowanych badań przeprowadzonych u kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gestrol, tabletki 40 mg: laktoza jednowodna, skrobia żelowana, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.

Gestrol, tabletki 160 mg: laktoza jednowodna, skrobia żelowana, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z polietylenu zamknięty polietylenowym wieczkiem ze zrywką.

1 pojemnik zawiera 100 tabletek

Pojemnik polietylenowy jest oklejany odpowiednią etykietą i pakowany w tekturowe pudełko.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
Tel. (022) 785 20 69,

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11084 – Gestrol, tabletki 40 mg
11085 – Gestrol, tabletki 160 mg

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004r. - Gestrol, tabletki 40 mg
30.04.2004r. - Gestrol, tabletki 160 mg

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 31

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Józefowska 14