

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **MEGACE\* OS**

**(acétate de mégestrol)**

**Suspension orale USP, 40 mg/mL**

**Antianorexique et anticachectique**

Groupe pharmaceutique Bristol-Myers Squibb  
Division de Bristol-Myers Squibb Canada Inc.  
Montréal, Canada.

\* Usager autorisé de la marque déposée  
Bristol-Myers Squibb Canada Inc.

*(révision. 26 Août 2009)*

N° de contrôle : 060720 & 061899

Date de préparation :  
Le 27 octobre 1976

Date de révision :  
Le 22 septembre 1999

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## NOM DU MÉDICAMENT

**MEGACE OS\***

(acétate de mégestrol,)

Suspension orale USP, 40 mg/mL

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antianorexique et anticachectique

## ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

### **Pharmacocinétique**

L'absorption de **MEGACE**, 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). La demi-vie d'élimination plasmatique se situait entre 9,9 et 104,9 heures (34,2 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 (acétate de mégestrol) à l'état d'équilibre plasmatique chez dix hommes cachectiques (âgés de 26 à 49 ans) atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida)

---

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

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<sup>e</sup> 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.

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

## **Pharmacodynamie**

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

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 graisses.

## **INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

MEGACE (acétate de mégestrol) en suspension orale est indiqué dans le traitement de l'anorexie, de la cachexie ou de toute perte de poids marquée et inexplicée chez les patients ayant reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

### **CONTRE-INDICATIONS**

MEGACE (acétate de mégestrol) en suspension orale est contre-indiqué chez les sujets sensibles à l'acétate de mégestrol ou à tout ingrédient de la préparation. Le Megace n'est pas destiné aux épreuves diagnostiques de la grossesse.

## MISES EN GARDE

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 intrautérine 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 (acétate de mégestrol) 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.

**MEGACE OS** ne doit pas être utilisé comme traitement prophylactique contre la perte de poids.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le traitement de la perte pondérale par MEGACE OS (acétate de mégestrol) 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.

Bien qu'on n'ait pas évalué les effets glucocorticoïdes de MEGACE OS chez les patients VIH séropositifs, les données de laboratoire ont rarement révélé des signes de suppression surrénale peu de temps après l'arrêt du traitement. La signification de ces données n'a pas été complètement établie. On devrait prendre en considération le risque de suppression surrénale chez tous les patients suivant un traitement prolongé par l'acétate de mégestrol ou chez ceux qui l'abandonnent. La substitution par des glucocorticoïdes à des doses équivalentes à celles administrées en période de stress peut s'avérer nécessaire.

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

Il faut utiliser MEGACE et MEGACE OS avec prudence chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébite. Une étroite surveillance de routine comme celle de rigueur chez tous les patients traités pour un cancer récurrent ou métastatique est indiquée. Les patients recevant d'importantes doses de progestatifs comme MEGACE de façon continue et prolongée devraient faire l'objet d'une étroite surveillance permettant de déceler toute suppression corticosurrénale éventuelle.

### **Enfants**

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

### **Femmes allaitantes**

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.

**Femmes VIH séropositives**

Bien que l'acétate de mégestrol ait été très utilisé chez les femmes dans le traitement des cancers de l'endomètre et du sein, son administration chez les femmes infectées par le VIH est limitée. Chez les 10 femmes ayant participé aux essais cliniques, on a signalé des hémorragies intermenstruelles.

**Interactions médicamenteuses**

On n'a pas étudié les interactions possibles avec les médicaments administrés simultanément.

**Renseignements à transmettre aux patients**

Il faut conseiller aux patients de prendre MEGACE selon les directives et leur recommander de signaler toute réaction indésirable à leur médecin. On doit recommander aux femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceintes et de prendre les mesures contraceptives nécessaires. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend MEGACE, elle doit en informer immédiatement son médecin.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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 graisses.

Parmi les réactions indésirables qui ont été signalées chez environ 1 à 2 % des patients ayant reçu MEGACE (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'alopecie, 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).

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, l'exacerbation d'un diabète préexistant s'accompagnant d'une diminution de la tolérance au glucose et le syndrome de Cushing.

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.

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

En cas de surdosage, il faut recourir aux mesures habituelles. Cependant, des études portant sur MEGACE (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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

On recommande un traitement continu d'au moins deux mois avec MEGACE (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, une fois par jour, (de 10 à 20 mL par jour). Deux cuillerées à thé (10 mL) de suspension orale renferment 400 mg d'acétate de mégestrol.

Bien agiter le flacon avant l'usage.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

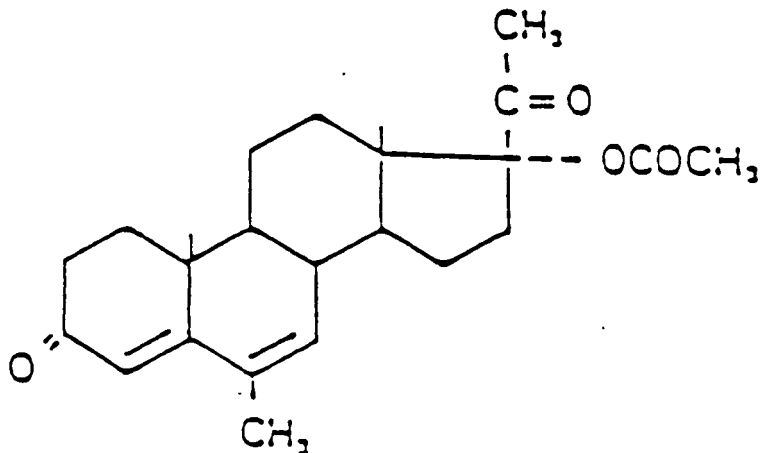
### I. INGRÉDIENT ACTIF

Dénomination commune : acétate de mégestrol

Nom chimique : acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregna-4, 6-diène-3, 20-dione

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 384,5

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

### II. COMPOSITION

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 polyéthylèneglycol 1450, de l'eau purifiée et des arômes artificiel et naturel de citron-lime.

### **III. STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE**

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

### **IV INSTRUCTIONS SPÉCIALES**

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

## **PRÉSENTATION**

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

## PHARMACOLOGIE

### **Pharmacologie animale**

En plus de ses effets progestatifs, l'acétate de mégestrol exerce aussi une action antigonadotrope, antiutérotrorpique, 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 interchangeables 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

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>3 comprimés à 250 mg</b>	<b>Suspension orale à 750 mg (18,75 mL x 40 mg/mL)</b>
$C_{max}$ (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. 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**

<b>Aire sous la courbe<sub>0-24</sub> (ng•h/L)</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/mL)</b>	<b><math>T_{max}</math> (ng/mL)</b>
7 547,0 (1 550,0 - 2 7090,0)	602,0 (77,0 - 1 670,0)	5,0 (1,0 - 8,0)

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë**

L'acétate de mégestrol, administré 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 atrésiques 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 (spermatogénèse).

## **Tératologie**

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

### BIBLIOGRAPHIE

1. Aisner J, Tchekmedyian 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 R, 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. DeSombre ER, Kuivanen PC, Progestin modulation of estrogen-dependent marker protein synthesis in the endometrium, *Semin Oncol*, 1985; 12 (suppl 1): 6-11.
13. Gregory EJ, Cohen SC, Oines DW, Mims CH, Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer, *J Clin Oncol* 1985, 3 (2): 155-160.
14. Haskell CM, Giuliano AE, Thompson RW, Zarem HA, Breast Cancer, dans Haskell CM, éd. *Cancer Treatment*, deuxième édition, WB Saunders Co., 1985; 157.

15. 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 (7-8): 717-720.
16. 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.
17. 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.
18. 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: étude de phase III menée par la Piedmont Oncology Association (POA), *Semin Oncol*, 1985; 12 (suppl.1): 55 - 61.
19. OsterMH *et al*, Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia, *Ann Intern Med*, 1994; 121(6):400-408.
20. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian Jr. GD, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH, Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma, *Obstet Gynecol*, 1985; 66:106-110.
21. Ross MB, Buzdar AU, Blumenschein GR, Treatment of advanced breast cancer with megestrol acetate after therapy with tamoxifen, *Cancer*, 1982; 49:413-417.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Venner PM, Klotz PG *et al*, Megestrol acetate plus minidose, Diethylstilbestrol in the treatment of carcinoma of the prostate, *Semin Oncol*, 1988; 15 (2):62-67.
27. 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.
28. Von Roenn JH *et al*, Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia, *Ann Intern Med*, 1994; 121(6):393-399.