

VARIGESTROL

Megestrol Acetato

COMPRIMIDOS x 40 mg y x 160 mg - VÍA ORAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	x 40 mg
Acetato de Megestrol	40,000 mg
Goma Arábiga	1,920 mg
Lactosa Monohidrato	164,580 mg
Fosfato Bicalcico	164,590 mg
Almidón de Maíz	26,400 mg
Laca aluminica de Índigo-Carmín	0,080 mg
Laca aluminica de Tartrazina	0,030 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	4,400 mg
Estearato de Magnesio	2,000 mg

Cada comprimido contiene:	x 160 mg
Acetato de Megestrol	160,000 mg
Lactosa Monohidrato	290 mg
Celulosa Microcristalina PH 101	153,830 mg
Almidón Glicolato Sódico	40 mg
Croscarmelosa Sódica	21 mg
Estearato de Magnesio	20 mg
Povidona K-30	18 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	8 mg
Laca aluminica de Índigo-Carmín	0,125 mg
Laca aluminica de Tartrazina	0,045 mg

DESCRIPCIÓN:
El megestrol acetato es una droga sintética, antineoplásica y progestacional. Es un sólido blanco cristalino, químicamente denominado 17 alfa-acetiloxi-6-metil-pregna-4, 6-diene-3, 20-diona. La solubilidad a 37 °C en agua, es de 2 mcg/ml; la solubilidad en plasma es de 24 mcg/ml. Su peso molecular es de 384,51 y su fórmula empírica: C₂₄H₃₂O₄.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:
Aún se desconoce el preciso mecanismo por el cual el megestrol acetato produce sus efectos antineoplásicos contra el carcinoma de endometrio y de mama; no obstante, la inhibición de la producción de gonadotropina pituitaria y la disminución resultante en las secreciones de estrógeno pueden ser factores involucrados. Hay evidencia que sugiere un efecto local como resultado de los marcados cambios que provienen de la instilación directa de agentes progestacionales en la cavidad del endometrio. La acción antineoplásica de megestrol acetato sobre el carcinoma de mama se lleva a cabo modificando la actividad de otras hormonas esteroideas y ejerciendo un efecto citotóxico directo sobre las células tumorales. En el cáncer metastásico, pueden hallarse receptores hormona-

les en algunos tejidos pero no en otros. El mecanismo receptor es un proceso cíclico por el cual el estrógeno producido por los ovarios entra en la célula clave, forma un complejo con el receptor del citoplasma y es transportado al núcleo de la célula. Allí induce a una transcripción del gen y conduce a la alteración de las funciones de las células normales. Dosis farmacológicas de megestrol acetato no sólo disminuyen el número de células cancerígenas de mama humana hormona-dependientes sino que también son capaces de modificar y abolir los efectos estimulantes del estrógeno sobre estas células.

Se ha sugerido que las progestinas pueden inhibir en una de dos formas: interfiriendo con la estabilidad, disponibilidad o metabolismo del complejo de receptores estrogénicos en su interacción con genes o conjuntamente con el complejo de receptores de progestina, interactuando directamente con el genoma para rechazar los genes específicos estrógeno-responsables.

Hay varios métodos para determinar los niveles de megestrol en plasma, incluyendo fragmentografía de masa, cromatografía gaseosa (GC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioinmunoensayo. Los niveles en plasma determinados por los métodos HPLC o radioinmunoensayo son alrededor de 1/6 de los obtenidos por el método GC.

Los niveles en plasma dependen no sólo del método utilizado, sino también de la inactivación intestinal o hepática de la droga, que puede verse afectada por factores como motilidad del tracto intestinal, bacterias intestinales, antibióticos administrados, peso del cuerpo, dieta y función hepática.

Los metabolitos representan sólo el 5% al 8% de la dosis administrada y son considerados insignificantes. La principal ruta de eliminación de la droga en humanos es la orina. Cuando se administró megestrol acetato radiomarcado a humanos en dosis de 4 a 90 mg, la excreción urinaria dentro de los 10 días osciló del 56,5% al 78,4% (promedio 66,4%) y la excreción fecal oscila del 7,7% al 30,3% (promedio 19,8%). La radiactividad total recuperada varió entre el 83,1% y 94,7% (promedio 86,2%). La excreción respiratoria marcada con dióxido de carbono y la acumulación de grasa representaban al menos parte de la radiactividad no unida en orina y heces.

En voluntarios hombres normales que recibieron 160 mg de megestrol (40 mg 4 veces al día), la absorción oral de megestrol pareció no ser variable. Los niveles en plasma fueron analizados por un procedimiento HPLC. Los niveles pico de la droga para la primera dosis de 40 mg oscilaron desde 10 a 56 ng/ml (promedio 27,6 ng/ml) y los tiempos para las concentraciones pico oscilaron desde 1,0 a 3,0 horas (promedio 2,2 horas). La vida media de eliminación del plasma osciló desde 13,0 a 104,9 horas (promedio 34,2 horas).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Citostático.

INDICACIONES:
Tratamiento paliativo del carcinoma avanzado de mama o endometrio (por ej. cuadros recurrentes, inoperables o enfermedad metastásica). No debe ser utilizado en lugar de procedimientos corrientemente aceptados, como cirugía, radiación o quimioterapia.

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Cáncer de mama: 160 mg diarios (40 mg 4 veces al día).
Carcinoma de endometrio: 40 a 320 mg diarios en dosis divididas.
Para evidenciar la eficacia del producto, es necesario realizar el tratamiento

por un período mínimo de dos meses.

EFFECTOS ADVERSOS:
Aumento de peso: Este efecto ha estado asociado con aumento de apetito y no necesariamente está asociado con retención de líquidos.
Fenómenos tromboembólicos: Raramente se han informado fenómenos tromboembólicos, incluyendo tromboflebitis y embolismo pulmonar.
Otras reacciones adversas: Náuseas y vómitos, edema, hemorragia, disnea, arrebato tumoral (con o sin hipercalcemia), hiperglucemia, alopecia, hipertensión, síndrome de túnel carpiano y rash.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad conocida al principio activo.
Como test diagnóstico para embarazo.

ADVERTENCIAS:
No se recomienda el uso del producto durante los primeros 4 meses de embarazo. Los agentes progestágenos han sido utilizados con el primer trimestre de embarazo intentando prevenir abortos habituales. No hay evidencia adecuada de que tal uso sea efectivo cuando tales drogas se administran durante los primeros 4 meses de embarazo. Además, en la gran mayoría de las mujeres, la causa de aborto es un óvulo defectuoso, por lo que los agentes progestágenos no pueden ser de utilidad. Además, el uso de progestágenos, con sus propiedades relajantes uterinas, en pacientes con óvulos defectuosos fertilizados, puede provocar un retraso en abortos espontáneos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales drogas durante los primeros 4 meses de embarazo.

Varios estudios sugieren una asociación entre la exposición intrauterina a progestágenos en el primer trimestre de embarazo y anomalías genitales en fetos de machos y hembras. El riesgo de hipospadias, 5 al 8 por mil de nacimientos de machos en el grupo general, puede ser duplicado con la exposición a estas drogas. No se dispone de suficientes datos como para cuantificar el riesgo para los fetos de hembras expuestas, pero debido a que algunas de estas drogas inducen virilización leve de los genitales externos de fetos hembra y debido al aumento en la asociación de hipospadias en los fetos macho, es prudente evitar el uso de estas drogas durante el primer trimestre de embarazo.

Megestrol acetato puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Los estudios de fertilidad y reproducción con altas dosis de la droga han demostrado un efecto feminizante reversible en algunos fetos de ratas macho. No han sido llevados a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este producto, debe ser advertida del potencial riesgo para el feto. Las mujeres que potencialmente puedan quedar embarazadas, deben ser advertidas para que lo eviten.

No se recomienda el uso de megestrol acetato en otros tipos de enfermedad neoplásica.

Uso durante la lactancia: Debido al potencial de efectos adversos sobre el recién nacido, debe discontinuarse la lactancia en caso de ser necesario el tratamiento con megestrol.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

PRECAUCIONES:
Generales: Se indica un estricto control para cualquier paciente tratado por cáncer recurrente o metastásico. Utilizar con precaución en pacientes con historia de tromboflebitis.

Se debe advertir a los pacientes para que informen cualquier tipo de reacción adversa mientras reciben el tratamiento.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: La administración durante hasta 7 años de megestrol acetato a perros hembra está asociada con un aumento en la incidencia de tumores de mama, tanto benignos como malignos. Estudios comparables en ratas y estudios en monos no están asociados con aumento en la incidencia de tumores. La relación de los tumores en perros con humanos se desconoce pero debe ser considerada al evaluar la razón beneficio/riesgo al prescribir megestrol y en la supervivencia de los pacientes bajo tratamiento. (Ver además "ADVERTENCIAS").

SOBREDOSIS:
La droga, administrada en dosis tan altas como de 1600 mg diarios, no dio como resultado efectos colaterales serios. La administración de megestrol acetato en dosis simples altas (5 g/kg) no produjo efectos tóxicos en ratones.

No se han llevado a cabo estudios para determinar la posibilidad de eliminar la droga del organismo por medio de diálisis; no obstante, debido a su baja solubilidad, se presume que la diálisis no es un medio efectivo para el tratamiento de sobredosis.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.
Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

PRESENTACIONES:
Comprimidos de 40 mg: Envases conteniendo 50 y 100 comprimidos.
Comprimidos de 160 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A MENOS DE 25 °C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.508.

Elaborado en:
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
E. de las Carreras 2469 (B1643AVK) - Béccar
Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Importado y Distribuido por:
BIOETHIC PHARMA S.A.
Eligio Ayala 221 esq. Tacuary.
Tel: 021492032
D.T.: Q.F. Andrea Paciello. Reg. Prof.: 4637.
Venta Autorizada por DINAVISA del MSP y BS.
Registro Sanitario N°: 24908-01-EF.
VENTA BAJO RECETA
En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología.
Av. Gral. Santos y F.R. Moreno.
Tel: 204800.



V8-Jul20 - 512-000-457