

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRACYT, 140 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 156,7 mg soli sodowej estramustyny fosforanu jednowodnej, co odpowiada 140 mg estramustyny fosforanu (*Estramustini phosphas*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki.

Białe, żelatynowe kapsułki z czarnym oznaczeniem „ESTRACYT” na jednej części i „KPh 750” na drugiej części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ESTRACYT jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego, szczególnie u pacjentów z guzami opornymi na leczenie hormonalne oraz w leczeniu początkowym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których występują czynniki predykcyjne wskazujące na możliwość niewystarczającej odpowiedzi na leczenie hormonalne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt ESTRACYT powinien być zalecany jedynie przez osoby doświadczone w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana całkowita dawka dobową wynosi od 7 do 14 mg na kg m.c. (4-8 kapsułek). Dawka dobową powinna być podzielona na 2-3 części. Zalecaną dawką początkową jest 4-6 kapsułek, tak aby osiągnąć dawkę 10 mg/kg mc.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, nie mniej niż godzinę przed, lub dwie godziny po posiłku. Zalecane odstępy czasowe należy zachować zwłaszcza w przypadku przetworów mlecznych lub pokarmów i produktów leczniczych zawierających magnez, wapń i (lub) glin (np. produktów zobojętniających sok żołądkowy).

Jeśli po 3-4 tygodniach terapii nie następuje poprawa, leczenie produktem ESTRACYT powinno być przerwane.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt ESTRACYT jest przeciwwskazany u pacjentów, u których stwierdzono:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- ciężką chorobę wątroby,
- ciężką chorobę układu sercowo-naczyniowego: chorobę niedokrwienną serca, aktywną chorobę zakrzepowo-zatorową lub powikłania związane z zatrzymaniem płynów,
- nadwrażliwość na estradiol lub iperyt azotowy,
- owrzodzenie układu pokarmowego.

Produkt ESTRACYT nie powinien być stosowany u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt ESTRACYT u pacjentów z zakrzepowym zapaleniem żył, zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie, zwłaszcza jeśli wystąpiły w związku z leczeniem estrogenowym. Ponadto należy zachować ostrożność, podając produkt ESTRACYT pacjentom z chorobą naczyń mózgowych lub chorobą niedokrwienną serca.

Podawanie żywych lub żywych osłabionych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością na skutek stosowania chemioterapii, w tym estramustyny może prowadzić do ciężkich infekcji, a nawet zgonu. Pacjenci przyjmujący estramustynę nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki; jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Z uwagi na możliwość wystąpienia zmniejszonej tolerancji glukozy, należy zachować ostrożność stosując produkt ESTRACYT u pacjentów z cukrzycą.

Z uwagi na możliwość wystąpienia podwyższonego ciśnienia tętniczego, należy regularnie monitorować wartości ciśnienia.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt ESTRACYT obserwowano nasilenie uprzednio występujących lub będących w stadium początkowym obrzęków obwodowych. Należy zachować ostrożność w przypadku chorób, na które może niekorzystnie wpłynąć retencja płynów, np.: padaczki, migreny, zaburzeń czynności nerek.

Ze względu na wpływ produktu ESTRACYT na metabolizm wapnia i fosforu, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami metabolicznymi kości z towarzyszącą hiperkalcemią lub pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości może wystąpić hypokalcemia. U tych pacjentów należy dokładnie kontrolować stężenie wapnia.

Produkt ESTRACYT może być wolniej metabolizowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego powinien być stosowany u tych pacjentów z należytą ostrożnością. Należy kontrolować parametry wydolności wątroby w regularnych odstępach czasu.

Uwaga: Produkty zawierające estrogeny wywierają wpływ na układ hormonalny i czynność wątroby, dlatego wyniki badań laboratoryjnych charakteryzujących ich pracę mogą ulec zmianie.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Podczas leczenia estrogenami obserwowano zwiększenie zarówno aktywności terapeutycznej jak i objawów niepożądanych trójcyklicznych leków antydepresyjnych, prawdopodobnie w wyniku hamowania ich metabolizmu.

Nie należy przyjmować jednocześnie mleka, przetworów mlecznych lub produktów leczniczych zawierających wapń, magnez lub glin, gdyż tworzące się wówczas sole estramustyny z jonami poliwalentnych metali mogą zaburzać wchłanianie produktu ESTRACYT.

Nie można wykluczyć interakcji z inhibitorami konwertazy angiotensyny, co może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

4.6 Cięża i laktacja

Zarówno estradiol jak i iperyt azotowy wykazują właściwości mutagenne, dlatego podczas terapii produktem ESTRACYT należy stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń

mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ginekomastia, impotencja, nudności i (lub) wymioty i retencja płynów (obrzęki).

Do najcięższych reakcji należą: choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca oraz, rzadko obrzęk naczynioruchowy.

Zgłaszane działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układowo-narządowej obejmują:

Zaburzenia naczyniowe

- retencja płynów (obrzęki)
- choroba zakrzepowo-zatorowa
- nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia serca

- zastoinowa niewydolność serca
- choroba niedokrwienna serca, zawał serca

Zaburzenia żołądka i jelit

- biegunka
- nudności i wymioty, zwłaszcza w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość - występują rzadko

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- ginekomastia, impotencja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko może wystąpić:

- osłabienie mięśniowe
- depresja
- bóle głowy
- splątanie
- senność

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości włącznie z alergiczną wysypką skórą. Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckiego, obrzęk krtani). W wielu zgłoszonych przypadkach, włącznie z jednym zakończonym zgonem, pacjenci otrzymywali równocześnie inhibitory ACE. W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać leczenie produktem ESTRACYT.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania, dlatego można jedynie przypuszczać, że w takim wypadku może dojść do nasilenia działań niepożądanych, zwłaszcza objawów wynikających z

zaburzeń czynności układu pokarmowego.

W razie przedawkowania należy przeprowadzić płukanie żołądka i wdrożyć leczenie objawowe.

Parametry hematologiczne i czynność wątroby powinny być kontrolowane przez co najmniej 6 tygodni po przedawkowaniu produktu ESTRACYT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01X X11.

Fosforan estramustyny (EMP) jest lekiem przeciwnowotworowym o podwójnym mechanizmie działania. Estron i estradiol, produkty metabolizmu fosforanu estramustyny, wykazują aktywność antygonadotropową, w wyniku której ilość testosteronu maleje w zakresie porównywalnym do kastracji chirurgicznej. Estramustyna, metabolit cytotoksyczny powstający na drodze defosforylacji związku macierzystego, podlega dalszym przemianom do estromustyny; obydwa metabolity charakteryzują się działaniem antymitotycznym na komórki nowotworowe. Mechanizm tego działania to hamowanie powstawania mikrotubuli w metafazie oraz rozpad mikrotubuli w interfazie. Wpływ na mikrotubule został również wykazany *in vivo* na ludzkich przeszczepach ksenogenicznych raka gruczołu krokowego. Udowodniono, że inhibicja polimeryzacji mikrotubul przez estramustynę zachodzi w wyniku bezpośredniej interakcji z tubuliną. Oprócz tego, uzyskano dowody interakcji między estramustyną i białkami związanymi z mikrotubulami.

Wykazano, że estramustyna reguluje czynność glikoproteiny P w opornych liniach komórkowych, co nasila wewnątrzkomórkową akumulację produktu oraz wzmacnia działanie cytotoksyczne jednocześnie stosowanych leków cytotoksycznych. Ten potencjał regulacyjny może stanowić podstawę synergistycznego działania estramustyny i innych leków, takich jak paklitaksel, winblastyna, etopozyd oraz doksorubicyna, obserwowanego w komórkach ludzkich raka gruczołu krokowego *in vitro*.

Hipotezę tę potwierdzają również dane wykazujące synergistyczne działanie estramustyny i etopozydu względem komórek raka stercza *in vivo* u szczurów.

Estramustyna w połączeniu z winblastyną, etopozydem lub taksolem wywołuje lepszą odpowiedź na leczenie w porównaniu z każdym z leków z osobna, bez nasilenia toksyczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie EMP znakowanego radioaktywnie zbadano u pacjenta po podaniu doustnym produktu w postaci kapsułki. Wchłanianie z przewodu pokarmowego oceniono na około 75% w porównaniu z preparatami dożylnymi.

EMP jest prolekiem. EMP wiąże się z białkami w 99%. Ulega natychmiastowej defosforylacji w przewodzie pokarmowym do estramustyny; nierozłożony EMP nie jest wykrywany w osoczu po podaniu doustnym. Estramustyna jest metabolizowana do estromustyny, która jest podstawowym związkiem krążącym w osoczu. Względna biodostępność po podaniu doustnym (AUC_{po}/AUC_{iv}) estromustyny jest wysoka i wynosi około 90% przy przyjmowaniu na czczo.

Zarówno estramustyna, jak i estromustyna mają właściwości cytotoksyczne i cechują się wysokim stopniem wiązania się z białkami osocza. Okres półtrwania estromustyny wynosi około 80 godzin. Estramustyna i estromustyna są dalej metabolizowane do odpowiednich estrogenów: estradiolu i estronu.

Stężenia EMP oraz jego metabolitów w osoczu są niemal liniowo skorelowane z podaną dawką doustną lub dożylną. Stężenia metabolitów w stanie równowagi nie zmieniają się w trakcie długotrwałego leczenia doustnego.

Estramustyna i estromustyna są wydzielane wraz z żółcią i z kałem i nie pojawiają się w moczu.

Estradiol i estriol podlegają dalszemu metabolizmowi i częściowej eliminacji wraz z moczem.

Estramustynę i estromustynę wykrywano u ludzi po leczeniu EMP w tkance raka gruczołu krokowego. U pacjentów stwierdzano wyższe stężenia estramustyny i estromustyny w tkance nowotworowej niż w osoczu. Może to wynikać z wiązania się obu związków z białkiem, które wykryto w tkance

nowotworowej gruczołu krokowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustna dawka LD₅₀ dla fosforanu estramustyny przewyższa 2000 mg/kg masy ciała u myszy i u szczurów. Głównymi układami docelowymi po podaniu pojedynczej dawki są: układ krwiotwórczy, limfatyczny i wewnątrzwydzielniczy oraz męskie i żeńskie narządy płciowe.

Toksyczny wpływ po podaniu dawek wielokrotnych badano u szczurów, psów i małp. U psów i małp zmiany obserwowane w wymienionych układach/narządach są przede wszystkim związane z estrogenowym działaniem leku, podczas gdy u szczurów ma znaczenie zarówno estrogenowy jak i cytotoksyczny wpływ leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rozrodczości i właściwości teratogennych, a właściwości mutagenne leku nie są do końca zbadane. Mimo to EMP jako lek o działaniu estrogenym i antymitotycznym należy zakwalifikować do grupy produktów potencjalnie mutagennych i rakotwórczych, toksycznych dla narządów rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Talk

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna, bezwodna (Aerosil 200)

Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Czarny tusz (szelak, żelaza tlenek czarny (E172), alkohol N-butyłowy, woda oczyszczona, glikol propylenowy, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, amonu wodorotlenek)

lub

Czarny tusz 1014 TekPrint™ SW-9008 [szelak, alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, woda oczyszczona, roztwór amoniaku, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z ciemnego szkła w tekturowym pudełku zawierająca 30 lub 100 kapsulek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/0903

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

19.06.1989r./15.04.1999r./23.06.2004r./06.05.2005r./12.12.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2011