

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Estracyt® capsules 140 mg

## 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ESTRACYT®

ЕСТРАЦИТ®

## 2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула съдържа: estramustine phosphate sodium monohydrate 156,7 mg (еквивалентен на estramustine phosphate 140 mg).

За помощните вещества виж раздел 6.1.

## 3. Лекарствена форма

Капсули

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Карцином на простатата в напреднал стадий, особено при пациенти с резистентни на естрогенна терапия тумори, както и като първична терапия при пациенти с прогностични белези, предполагащи слаб отговор на самостоятелна хормонална терапия.

### 4.2 Дозиране и начин на приложение

Estramustine трябва да се прилага от персонал с опит в използването на антинеопластична терапия.

Общата препоръчителна дневна доза е между 7 mg/kg и 14 mg/kg. Това означава средно 1 капсула ESTRACYT® на всеки 10 kg телесно тегло. Препоръчителната начална доза е 4 – 6 капсули, за да се постигне доза от поне 10 mg/kg. Дозата трябва да бъде разделена на два – три приема, при всеки от които се прилагат 2 – 3 капсули. Не трябва да се надхвърля обща доза от 9 капсули дневно. Ако след 4 – 6 седмици лечение не е налице подобрение на състоянието, приложението на ESTRACYT® трябва да се преустанови. Ако все пак има клинично подобрение, терапията с ESTRACYT® в посочените дози трябва да бъде продължена най-малко 3 – 4 месеца на базата на терапевтичния отговор и появата на нежелани лекарствени реакции. Ако нежеланите реакции са силно проявени, дозата на ESTRACYT® трябва съответно да се намали.

ESTRACYT® капсули трябва да се прилага перорално с чаша вода поне 1 час преди или 2 часа след храна. Мляко, млечни продукти или лекарства, съдържащи калций, магнезий или алуминий (напр., антиациди), не трябва да се приемат едновременно с капсулите ESTRACYT®.

При пациенти, които предварително са били подложени на хормонална терапия, прилагането на ESTRACYT® може да започне веднага без интервал.

### 4.3 Противопоказания

Предварително съществуваща тежка левкопения и/или тромбоцитопения.

Известна свръхчувствителност към лекарственото вещество, някои от помощните вещества, estradiol или nitrogen mustard.

Тежко чернодробно заболяване.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО	
РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН КОД 11-8205/13.10.05	
РАЦИОНАЛНО ЗА УПОТРЕБА №	
643/23.09.03	Мичев



Тежки сърдечно-съдови заболявания: исхемични, тромбоемболични или усложнения, свързани със задръжка на течности.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Както повечето имunosупресори с антитуморно действие, и този лекарствен продукт има установени карциногенни свойства при животни и при определени експериментални условия. Още повече, дори когато тестът на Ames не е показал мутагенно действие на estramustine phosphate, е установено, че и estradiol, и nitrogen mustard са мутагенни. Периодично трябва да се изследват пълна кръвна картина и чернодробни функционални тестове. Лекарството трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Тъй като ESTRACYT® притежава естрогенен ефект, лекарството трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за тромбофлебит, тромбози или тромбоемболични нарушения, особено свързани с естрогенна терапия. Необходимо е внимателно приложение и при пациенти със сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания.

*Глюкозен толеранс:* При нормални условия естрогенната съставка не оказва влияние върху нивата на кръвната захар. Тъй като глюкозният толеранс може да бъде намален, пациенти с диабет трябва да бъдат проследявани внимателно докато приемат ESTRACYT®.

*Повишено кръвно налягане:* Поради възможността за поява на хипертония трябва периодично да се мониторира кръвното налягане.

*Задръжка на течности:* Наблюдавано е задълбочаване на съществуващ или започващ периферен оток или застойна сърдечна недостатъчност при някои пациенти, получаващи estramustine. Други състояния, които може да се повлияят от задръжката на течности като епилепсия, мигрена или бъбречни нарушения изискват внимателно наблюдение.

*Метаболизъм на калций/фосфор:* Estramustine може да повлияе метаболизма на калций и фосфор и трябва да се използва внимателно при пациенти с метаболитни костни заболявания, които са свързани с хиперкалциемия или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Пациенти с карцином на простатата и остеобластни метастази са с повишен риск от хипокалциемия и при тях трябва внимателно да се мониторира калциевите нива.

Estramustine може да се метаболизира в по-малка степен при пациенти с нарушена чернодробна функция и затова трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Трябва периодично да се правят функционални чернодробни тестове.

*Забележка:* Тъй като определени ендокринологични и чернодробни функции се повлияват от естроген-съдържащи лекарствени средства, стойностите на съответните лабораторни тестове може да бъдат променени.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Тъй като ESTRACYT® съдържа естрогенен компонент, би трябвало да очакваме същите фармакологични взаимодействия, които се появяват с естрогенна терапия.

Съобщавано е, че естрогените увеличават както терапевтичната активност, така и токсичността на трицикличните антидепресанти, най-вероятно поради инхибиране на техния метаболизъм.

Мляко, млечни продукти или лекарства, съдържащи калций, магнезий или алуминий може да нарушат абсорбцията на estramustine и следователно, едновременно прием трябва да се избягва. Механизмът на това взаимодействие е образува неразтворими соли с поливалентни метални йони.



Не е изключено взаимодействие между estramustine и ACE-инхибитори с възможно повишаване на риска от ангионевротичен едем (вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Лекарственият продукт не е предназначен за употреба при жени. Известно е, че estradiol и nitrogen mustard са мутагенни и следователно, мъже, провеждащи лечение с estramustine, трябва да използват контрацептивни средства.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Когато се спазват дозата и начинът на приложение, ESTRACYT® се понася добре.

Най-честите нежелани лекарствени реакции са гинекомастия и импотентност, гадене/повръщане и задръжка на течности/оток.

Най-тежките реакции са тромбоемболизъм, исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност и рядко, ангионевротичен едем.

Съобщените реакции, описани според органа/системата, са следните:

##### Сърдечно-съдови

Чести (>1/100): задръжка на течности, исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, тромбоемболизъм, хипертония.

Застойна сърдечна недостатъчност (не е класифицирана по честота).

##### Гастроинтестинални

Чести (>1/100): гадене и повръщане, особено през първите две седмици от лечението.

Сравнително чести: диария.

##### Жлъчно-чернодробни

Чести (>1/100): нарушения на чернодробната функция.

##### Хематологични

Нечести (<1/100): анемия, левкопения, тромбоцитопения.

##### Ендокринни

Чести (>1/100): гинекомастия, импотентност.

##### ЦНС

Сравнително чести: мускулна слабост, депресия, главоболие, объркване, летаргия.

##### Свръхчувствителност

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, вкл. алергичен кожен обрив. Рядко възниква ангионевротичен оток (оток на Quinke, оток на ларинкса). В много от съобщаваните случаи, вкл. един с фатален изход, пациентите са получавали едновременно и ACE-инхибитори. Ако се появи ангионевротичен оток, терапията с estramustine трябва да се прекрати незабавно.

#### 4.9 Предозиране



Въпреки че досега не са познати случаи на предозиране, логично е да се предположи, че ще се прояви засилване на нежеланите реакции на лекарството, особено от страна на гастроинтестиналната система. В случай на предозиране трябва да се направи стомашна промивка и да се започне симптоматична терапия. Хематологичните показатели и чернодробната функция трябва се следят поне 6 седмици след предозиране.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

ATC L01XX11. Цитостатик.

Estramustine phosphate (EMP) е уникален антитуморен лекарствен продукт с двоен механизъм на действие. Estrone и estradiol, продукти от метаболизма на estramustine phosphate, показват антигонадотрофна активност, водеща до намалени тестостеронови нива подобно на тези, които се постигат след хирургична кастрация. Estramustine, цитотоксичния метаболит, получен чрез дефосфорилиране на изходното вещество, претърпява по-нататъшен метаболизъм до estromustine. И двата метаболита имат антимиотични ефекти върху туморните клетки. Тези ефекти зависят от инхибиране на образуването на микротубули в метафазата и разпадането на микротубулите в интерфазата. Микротубулните ефекти са демонстрирани и при ксенографтове на човешки простатни тумори *in vivo*. Установено е, че потискането на микротубулната полимеризация от estramustine се дължи на директно взаимодействие с тубулина. Освен това е установено и взаимодействие между estramustine и протеините, свързани с микротубулите.

Установено е, че estramustine модулира функцията на Р-гликопротеина в резистентни клетъчни линии, като така увеличава интрацелуларното натрупване на лекарството и усилва цитотоксичността на едновременно прилаганите цитотоксични лекарства. Тази модулаторна способност може да е основата за синергизъм, установен в човешки простатни туморни клетки *in vitro* между estramustine и други лекарства като paclitaxel, vinblastine, etoposide и doxorubicin.

Данни, показващи синергичен ефект на estramustine и etoposide *in vivo* при простатни тумори при плъхове, също подкрепят тази хипотеза.

ESTRACYT® в комбинация с vinblastine, etoposide или taxol дава по-добър отговор отколкото всяко едно от лекарствата, приложено самостоятелно, без увеличаване на токсичността.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на маркиран с радионуклид estramustine phosphate е проучена при пациент след перорално приложение на капсулната форма. Установено е, че пероралната абсорбция е приблизително 75% в сравнение с интравенозното приложение.

EMP е лекарствен прекурсор. Той бързо се дефосфорилира в гастроинтестиналния тракт до estramustine, като непроменен EMP не се открива в плазмата след перорално приложение. Степента на свързване на EMP с плазмените протеини в 99%. Estramustine се метаболизира до estromustine, който е основният метаболит в плазмата. Относителната перорална бионаличност ( $AUC_{po}/AUC_{iv}$ ) на estromustine е висока – около 90% при пациенти на гладно. Estramustine както и estromustine са цитотоксични и имат висока степен на свързване с плазмените протеини. Плазменият полуживот на estromustine е около 80 часа. Estramustine и estromustine се метаболизират по-нататък до съответните естрогени: estradiol и estrone.



След интравенозно приложение непроменен ЕМР се открива в плазмата, но бързо се метаболизира (плазмен полуживот 1.2 часа) и се образуват същите метаболити както след перорално приложение. Estromustine е основният метаболит и след интравенозно приложение.

Плазмените нива на ЕМР и неговите метаболити са в почти линейна зависимост с приетата доза след перорално или интравенозно приложение. Равновесните концентрации на метаболитите не се променят по време на продължително перорално лечение.

Estramustine и estromustine се екскретират през жлъчката и изпражненията и не се откриват в урината. Estradiol и estrone се метаболизират допълнително и се екскретират частично с урината.

Estramustine и estromustine се откриват в простатна туморна тъкан при хора след лечение с ЕМР. При пациентите се откриват по-високи нива на estramustine и estromustine в туморната тъкан отколкото в плазмата. Причината за това може да е факта, че estramustine и estromustine проникват в простатната тъкан чрез свързване с белтък, за който е установено, че съществува в простатната туморна тъкан.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Пероралната LD<sub>50</sub> на estramustine phosphate (ЕМР) за мишки и плъхове е повече от 2000 mg/kg. Интравенозната LD<sub>50</sub> е 440 и 192 mg/kg съответно за мишки и плъхове и между 400 и 800 mg/kg за кучета. Основните таргетни органи след еднократна доза са хемолимфопоетичната и ендокринната системи и мъжките и женските репродуктивни органи.

Токсичните ефекти след многократно приложение са изследвани при плъхове, кучета и маймуни. Основните таргетни органи след многократно перорално и интравенозно приложение на ЕМР при споменатите животински видове са хемолимфопоетичната и ендокринната системи и мъжките и женските репродуктивни органи. Промените, наблюдавани в споменатите органи/системи при кучета и маймуни, основно са свързани с естрогенния ефект на веществото, докато при плъхове се наблюдават и естрогенните, и цитотоксичните ефекти.

Не са провеждани репродуктивни или онкогенни проучвания и мутагенността на веществото не е напълно проучена. Независимо от това ЕМР, подобно на други естрогенни и антимиотични лекарства, трябва да бъде приеман като токсичен за репродуктивните органи и потенциално мутагенен и карциногенен.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Sodium lauryl sulfate, Silica precipitate, Magnesium stearate, Talc, Gelatine, Titanium dioxide E171.

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

В присъствие на калциеви, магнезиеви или алуминиеви соли настъпва преципитиране на estramustine phosphate.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.



**6.5 Вид на опаковката и съдържание**

Стъклена бутилка, оцветена в кехлибарено жълто с капачка на винт.

Бутилката съдържа 100 капсули.

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

**Pharmacia Enterprises S.A.**  
Circuit de la Foire Internationale  
Luxembourg

**8. Регистрационен номер**

9600223

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

26/08/1996

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

