

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος

ESTRACYT

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε καψάκιο περιέχει estramustine phosphate sodium 151.800 mg που αντιστοιχεί σε 140 mg estramustine phosphate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. Φαρμακοτεχνική μορφή

Καψάκιο, σκληρό

4. Κλινικές πληροφορίες

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος προστάτου

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Estracyt πρέπει να χορηγείται από προσωπικό με πείρα στη χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Η δοσολογία κυμαίνεται από 7 - 14 mg (4 - 8 καψάκια) ημερησίως σε 2 (ή σε 3) διηρημένες δόσεις. Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με 4 - 6 καψάκια για την επίτευξη δόσης τουλάχιστον 10 mg/kg. Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται όχι λιγότερο από 1 ώρα πριν, ή 2 ώρες μετά τη λήψη τροφής με ένα ποτήρι νερό. Γάλα, προϊόντα γάλακτος ή φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο ή αργίλιο (π.χ. αντιόξινα), δεν πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με καψάκια Estracyt.

Αν δεν παρατηρηθεί ανταπόκριση μετά την πάροδο 4 - 6 εβδομάδων, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Παιδιά

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Το Estracyt δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με:

- Γνωστή υπερευαισθησία στην οιστραδιόλη ή στη μουστάρδα αζώτου
- Σε παιδιά
- Σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ή σοβαρή ηπατική νόσο
- Σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο: ισχαιμικές ή θρομβοεμβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Estracyt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού καταστολή του μυελού των οστών, με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας, θρόμβωσης ή θρομβοεμβολικών διαταραχών, ειδικά όταν σχετίζονται με θεραπεία με οιστρογόνα. Θα πρέπει επίσης να ασκείται προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική ή με στεφανιαία νόσο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Ανοχή στη γλυκόζη: Επειδή είναι δυνατόν να ελαττωθεί η ανοχή στη γλυκόζη, οι ασθενείς με διαβήτη χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με Estracyt.

Αυξημένη Αρτηριακή Πίεση: Επειδή είναι δυνατόν να προκληθεί υπέρταση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά.

Κατακράτηση υγρών: Επιδείνωση προϋπάρχοντος ή αρχόμενου περιφερικού οιδήματος ή αποφρακτικής καρδιακής νόσου έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς σε θεραπεία με Estracyt. Άλλες καταστάσεις που μπορούν να επηρεαστούν από κατακράτηση υγρών, όπως επιληψία, ημικρανία ή νεφρική δυσλειτουργία, χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση.

Μεταβολισμός ασβεστίου/φωσφόρου: Το Estracyt μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μεταβολικές ασθένειες των οστών που σχετίζονται με υπερασβεστιαμία.

Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστεοβλαστικές μεταστάσεις βρίσκονται σε κίνδυνο για υποασβεστιαμία και διά τούτο τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα τους θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Το Estracyt μπορεί να μεταβολίζεται ανεπαρκώς σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Πρέπει να διενεργούνται ηπατικές δοκιμασίες σε τακτά διαστήματα.

Σημείωση: Δεδομένου ότι ορισμένες ενδοκρινείς και ηπατικές λειτουργίες επηρεάζονται από φάρμακα τα οποία εμπεριέχουν οιστρογόνα, επηρεάζονται και οι αντίστοιχες τιμές των εργαστηριακών δοκιμών.

Ανοσοκατασταλτική δράση/ Αυξημένη ευαισθησία σε Λοιμώξεις – Η χορήγηση ζώντων ή ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες περιλαμβανομένου του Estracyt, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν Estracyt. Τα νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν. Παρά ταύτα, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχει αναφερθεί ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τόσο τη θεραπευτική δράση όσο και την τοξικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, προφανώς με αναστολή του μεταβολισμού τους.

Γάλα, προϊόντα γάλακτος ή φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο ή αργίλιο, μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του Estracyt, επομένως η ταυτόχρονη λήψη τους θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο μηχανισμός πίσω από την αλληλεπίδραση αυτή

είναι ο σχηματισμός αδιάλυτων αλάτων εστραμουστίνης με τα πολυσθενή μεταλλικά ιόντα.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Estracyt και των αναστολέων του MEA, που πιθανώς προκαλεί αυξημένο κίνδυνο αγγειονευρωτικού οίδηματος (βλ. παράγραφο 4.8) δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Είναι γνωστό ότι τόσο η οιστραδιόλη όσο και οι μουστάρδες αζώτου έχουν μεταλλαξιογόνο δράση, επομένως οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Estracyt θα πρέπει να εφαρμόζουν αντισυλληπτικές μεθόδους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά η επίδραση του Estracyt στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γυναικομαστία και σεξουαλική ανικανότητα, ναυτία/έμετο και κατακράτηση υγρών/οίδημα.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν θρομβοεμβολή, ισχαιμική καρδιοπάθεια, αποφρακτική καρδιακή ανακοπή και, σπάνια, αγγειονευρωτικό οίδημα.

Έχουν αναφερθεί, κατά κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, παρατηρούνται σπάνια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αντίδραση υπερευαισθησίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Κατακράτηση υγρών

Ψυχιατρικές διαταραχές: Σύγχυση και κατάθλιψη παρατηρούνται σπάνια

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Κεφαλαλγία και λήθαργος παρατηρούνται σπάνια

Καρδιακές διαταραχές: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αγγειακές διαταραχές: Υπέρταση, θρομβοεμβολή

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Ναυτία και έμετος, διάρροια (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων θεραπείας)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Αλλεργικό δερματικό εξάνθημα

Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα Quincke, οίδημα του

λάρυγγα). Σε πολλές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης με θανατηφόρα έκβαση, οι ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ. Η θεραπεία με Estracyt θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως στην περίπτωση που εμφανισθεί αγγειονευρωτικό οίδημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Μυϊκή αδυναμία παρατηρείται σπάνια.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: Γυναικομαστία, σεξουαλική ανικανότητα

4.9 Υπερδοσολογία

Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία στο θέμα της υπερδοσολογίας, θεωρείται λογικό να αναμένεται ότι τα επεισόδια αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν έντονες εκδηλώσεις των γνωστών παρενεργειών που σχετίζονται με το Estracyt, ειδικά των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, το περιεχόμενο του στομάχου πρέπει να κενωθεί με πλύση και πρέπει να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή. Οι αιματολογικές και οι ηπατικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων μετά από υπερδοσολογία με Estracyt.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : L01XX11

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φωσφορική εστραμουστίνη (EMP) είναι ένα μοναδικό αντινεοπλασματικό φάρμακο με διπλό μηχανισμό δράσης. Η οιστρόνη και η οιστραδιόλη, παράγωγα του μεταβολισμού της φωσφορικής εστραμουστίνης, έχουν επιδείξει αντιγοναδοτροπική δράση, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τα ελαττωμένα επίπεδα της τεστοστερόνης, παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται μετά από χειρουργικό ευνουχισμό. Η εστραμουστίνη, ο κυτταροτοξικός μεταβολίτης ο οποίος παράγεται με αποφωσφορυλίωση της μητρικής ένωσης, υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό σε εστρομουστίνη και οι δύο αυτοί μεταβολίτες ασκούν αντιμιτωτικές δράσεις σε καρκινικά κύτταρα. Οι επιδράσεις αυτές εξαρτώνται από μια αναστολή του σχηματισμού των μικροσωληνίσκων στη μετάφαση και από αποικοδόμηση των μικροσωληνίσκων στη μεσόφαση. Οι μικροσωληνιακές επιδράσεις έχουν επίσης αποδειχθεί σε ξενομοσχεύματα ανθρώπινων προστατικών όγκων *in vivo*. Η αναστολή του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων που προκαλεί η εστραμουστίνη έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε απευθείας αλληλεπίδραση με την τουμπουλίνη. Επιπρόσθετα, μία αλληλεπίδραση μεταξύ εστραμουστίνης και πρωτεϊνών που σχετίζονται με τους μικροσωληνίσκους (MAP's) έχει αποδειχθεί.

Η εστραμουστίνη έχει δείξει ότι τροποποιεί τη λειτουργία της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε ανθεκτικές κυτταρικές σειρές, αυξάνοντας έτσι την ενδοκυτταρική συγκέντρωση φαρμάκων και ενδυναμώνοντας την κυτταροτοξικότητα συγχρόνως χορηγουμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων. Αυτή η τροποποιητική ικανότητα θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη συνέργεια η οποία βρέθηκε σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές προστατικών καρκινικών κυττάρων *in vitro* μεταξύ της εστραμουστίνης και άλλων φαρμάκων όπως η πακλιταξέλη, η βινβλαστίνη, η ετοποσίδη και η δοξορουβικίνη.

In vivo δεδομένα που καταδεικνύουν τη συνεργική δράση της εστραμουστίνης και της ετοποσιδής έναντι προστατικών όγκων σε αρουραίους υποστηρίζουν επιπρόσθετα την υπόθεση αυτή.

Το Estracyt σε συνδυασμό με βινβλαστίνη, ετοποσιδή ή ταξόλη έδωσε καλύτερη ανταπόκριση από ότι το κάθε φάρμακο μόνο του, χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απορρόφηση ραδιοεπισημασμένης EMP μελετήθηκε σε έναν ασθενή μετά από χορήγηση του προϊόντος από το στόμα σε μορφή κάψουλας. Η απορρόφηση από το στόμα βρέθηκε να ανέρχεται περίπου στο 75% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η EMP είναι προ-φάρμακο. Αποφωσφορυλιώνεται ταχέως στον γαστρεντερικό σωλήνα σε εστραμουστίνη, και η ανέπαφη EMP δεν βρίσκεται στο πλάσμα μετά από του στόματος χορήγηση. Το επίπεδο της πρωτεϊνικής δέσμευσης της EMP είναι 99%. Η εστραμουστίνη μεταβολίζεται σε εστρομουστίνη, η οποία αποτελεί την κυριότερη ένωση στο πλάσμα. Η σχετική από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (AUC_{po}/AUC_{iv}) της εστρομουστίνης είναι υψηλή, περίπου 90% σε νηστικούς ασθενείς. Τόσο η εστραμουστίνη όσο και η εστρομουστίνη είναι κυτταροτοξικές ουσίες και εμφανίζουν υψηλό επίπεδο πρωτεϊνικής δέσμευσης. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης της εστρομουστίνης είναι περίπου 80 ώρες. Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη μεταβολίζονται περαιτέρω στα αντίστοιχα οιστρογόνα: οιστραδιόλη και οιστρόνη.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, βρίσκεται στο πλάσμα ανέπαφη EMP, η οποία μεταβολίζεται ταχέως (χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης: 1,2 ώρες) και σχηματίζονται οι ίδιοι μεταβολίτες όπως και μετά από του στόματος χορήγηση. Η εστραμουστίνη είναι ο κύριος μεταβολίτης και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Τα επίπεδα της EMP και των μεταβολιτών της στο πλάσμα σχετίζονται σχεδόν γραμμικά με τη χορηγηθείσα δόση μετά από χορήγηση από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Το επίπεδο ισορροπίας των μεταβολιτών δεν μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας από το στόμα.

Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη αποβάλλονται από τη χολή και τα κόπρανα και δεν εμφανίζονται στα ούρα. Η εστραδιόλη και η εστρόνη μεταβολίζονται περαιτέρω και αποβάλλονται μερικώς από τα ούρα.

Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη έχουν ανιχνευθεί στον ανθρώπινο προστατικό καρκινικό ιστό μετά από θεραπεία με EMP. Σε ασθενείς, έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα εστραμουστίνης και εστρομουστίνης στον καρκινικό ιστό, από ότι στο πλάσμα. Ο λόγος γι' αυτό μπορεί να είναι ότι η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη προσλαμβάνονται από τον προστατικό ιστό μέσω σύνδεσης με μία ειδική πρωτεΐνη η οποία έχει βρεθεί να υπάρχει στον καρκινικό ιστό του προστάτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τιμή του LD_{50} της φωσφορικής εστραμουστίνης (EMP) μετά από του στόματος χορήγηση είναι μεγαλύτερη από 2000 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους. Η τιμή του LD_{50} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 440 και 192 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα και μεταξύ 400 και 800 mg/kg για σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος μετά από εφάπαξ χορήγηση είναι το αιμολεμφοποιητικό και το ενδοκρινές σύστημα καθώς και τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά όργανα

αναπαραγωγής, .

Οι τοξικές δράσεις μετά από επανειλημμένη χορήγηση μελετήθηκαν σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους. Τα κυριότερα όργανα στόχος για την από του στόματος και την ενδοφλεβίως χορηγούμενη EMP στα πιο πάνω αναφερόμενα πειραματόζωα είναι το αιμολεμφοποιητικό και το ενδοκρινές σύστημα καθώς και τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά όργανα αναπαραγωγής. Στον σκύλο και στον πίθηκο, οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα εν λόγω όργανα/συστήματα σχετίζονται κυρίως με την οιστρογονική δράση της ένωσης, ενώ στον αρουραίο παρατηρήθηκαν αμφοτέρως οιστρογονική και κυτταροτοξική δράση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής ή καρκινογένεσης και η μεταλλαξιογόνος δράση της ένωσης δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Ωστόσο, η EMP, όμοια με άλλους οιστρογονικούς και αντιμιτωτικούς παράγοντες, πρέπει να θεωρείται τοξική για τα όργανα αναπαραγωγής καθώς και δυνητικά μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο λαουρυλοθειικό, Τάλκης, Μαγνήσιο στεατικό, Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές (Aerosil 200).

Κενό καψάκιο: Ζελατίνη, Τιτανίου διοξείδιο CI 77891

6.2 Ασυμβατότητες

Κατακρήμνιση της φωσφορικής εστραμουστίνης παρατηρείται παρουσία αλάτων ασβεστίου, μαγνησίου ή αργιλίου.

6.3 Διάρκεια Ζωής

60 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία των 100 καψάκιων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER HELLAS A.E.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
11847/7-4-1997

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας: 21-01-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
08/2010