

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRACYT, 300 mg, liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 300 mg estramustyny fosforanu (*Estramustini phosphas*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

Droga podania: dożylna

Produkt ESTRACYT powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Leczenie początkowe: zalecana dawka to 5 mg/kg masy ciała (300 mg do 450 mg) produktu ESTRACYT na dobę, podawanego dożylnie, przez około 3 tygodnie.

Leczenie podtrzymujące: 300 mg produktu ESTRACYT podawanego dożylnie dwa razy w tygodniu lub ESTRACYT w kapsułkach, dawkowany według zaleceń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego ESTRACYT 140 mg, kapsułki.

W miejscu wstrzyknięcia może dochodzić do zakrzepowego zapalenia żył. Produkt ESTRACYT należy podawać w bardzo wolnym wstrzyknięciu dożylnym (od 3 do 5 minut) przez igłę umieszczoną w żyłę obwodowej lub przez centralny dostęp żylny. Podczas podawania produktu pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej.

Produkt ESTRACYT podawany w infuzji należy rozpuścić w 250 ml 5% roztworu glukozy (pH 5,5±0,5 - ostrożnie u pacjentów z cukrzycą!). Rozpuszczalniki inne niż 5% roztwór glukozy mogą powodować wytrącanie się osadu. Czas trwania infuzji nie powinien przekraczać 3 godzin.

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

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczącego stosowania produktu ESTRACYT u dzieci i młodzieży.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt ESTRACYT jest przeciwwskazany u pacjentów, u których stwierdzono:

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

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,
- Miejscowemu zakrzepowemu zapaleniu żył można często zapobiegać przez dokładne przygotowanie i podanie roztworu do wstrzyknięć (patrz punkt 4.2),
- W przypadku leczenia długotrwałego zaleca się kontrolę liczby krwinek i czynności wątroby oraz nerek,
- Pacjenci z zaburzeniami krążenia oraz niewydolnością serca powinni być ściśle monitorowani. Zaleca się także kontrolę właściwej diurezy oraz ciśnienia tętniczego krwi,
- Z uwagi na możliwość zmniejszenia tolerancji glukozy, należy zachować ostrożność stosując produkt ESTRACYT u pacjentów z cukrzycą,
- 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. Należy dokładnie kontrolować stężenie wapnia u tych pacjentów,
- Choroby, na które może niekorzystnie wpłynąć zatrzymanie płynów, takie jak padaczka, migrena lub niewydolność nerek wymagają ścisłego monitorowania pacjenta,
- Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym alergicznej wysypki skórnej; bardzo rzadko może występować obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego). W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy natychmiast przerwać leczenie,
- Należy pouczyć pacjentów o konieczności stosowania antykoncepcji podczas leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu stosowania produktu ESTRACYT, ponieważ metabolity estrogenu i iperytu azotowego mają działanie mutagenne (patrz punkt 4.6),
- Produkty zawierające estrogen wywierają wpływ na niektóre funkcje wewnątrzwydzielnicze i czynność wątroby, dlatego wyniki badań laboratoryjnych charakteryzujących jej czynność mogą ulec zmianie,
- Estramustyna może być słabo metabolizowana u pacjentów z niewydolnością wątroby; dlatego należy zachować ostrożność podając produkt w tej grupie pacjentów,
- W razie wynacznienia, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie lub infuzję. W celu złagodzenia bólu można zastosować lód lub środki miejscowo znieczulające. W razie potrzeby zaleca się miejscowe podanie kortykosteroidów oraz ścisłą obserwację pacjenta.

Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na infekcje

Podawanie żywych lub żywych osłabionych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością na skutek stosowania chemioterapii, w tym estramustyną, może prowadzić do ciężkich infekcji, a nawet zgonu. Pacjenci przyjmujący estramustynę nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami. Można

podawać martwe lub inaktywowane szczepionki, mając przy tym na uwadze, że odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

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 można wykluczyć interakcji produktu ESTRACYT z inhibitorami konwertazy angiotensyny, co może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8)

4.6. Ciąża i laktacja

Produkt nie jest przeznaczony dla kobiet.

Zarówno estradiol jak i iperyt azotowy wykazują właściwości mutagenne, dlatego do 6 miesięcy po zakończeniu terapii produktem ESTRACYT należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.4).

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 oraz retencja płynów (obrzęki).

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

Stosowanie leków przeciwwymiotnych oraz tymczasowe zmniejszenie dawki na kilka dni może redukować objawy nudności i wymiotów.

Większość działań niepożądanych jest odwracalna i ustępuje po zmniejszeniu dawki o 50% lub odstawieniu produktu na kilka dni. Następnie należy kontynuować terapię z zastosowaniem pełnej dawki produktu.

Częstości występowania działań niepożądanych są definiowane następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), bardzo rzadko ($1/10,000$), częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszane działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układowo-narządowej obejmują:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: splątanie, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy, senność

Zaburzenia serca

Często: zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zawał serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze, retencja płynów

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Niezbyt często: wymioty, szczególnie w trakcie dwóch pierwszych tygodni leczenia

Rzadko: biegunka

Objawy te występują rzadziej przy dożylnym stosowaniu produktu niż przy podaniu doustnym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadkie: wysypka alergiczna, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego, 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.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśniowe

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia

4.9. Przedawkowanie

Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania, można jednak przypuszczać, że w takim wypadku może dojść do nasilenia działań niepożądanych, zwłaszcza objawów wynikających z zaburzeń czynności układu pokarmowego.

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 dokсорubicyna, obserwowanego w komórkach ludzkich raka gruczołu krokowego *in vitro*.

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

Obserwowano lepszą odpowiedź na leczenie estramustyną w połączeniu z winblastyną, etopozydem lub taksonem, w porównaniu z każdym z leków z osobna, bez nasilenia toksyczności.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

EMP jest prolekiem. EMP wiąże się z białkami w 99%. Estramustyna jest metabolizowana do estromustyny, która jest podstawowym związkiem krążącym w osoczu. 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.

Po podaniu dożylnym nierozłożony EMP jest wykrywalny w osoczu, ale podlega szybkim przemianom (okres półtrwania: 1,2 godz.), w wyniku których powstają te same metabolity, jak po podaniu doustnym. Estromustyna jest głównym metabolitem także po podaniu dożylnym.

Stężenia EMP oraz jego metabolitów w osoczu są niemal liniowo skorelowane z podaną dawką doustną lub dożylną.

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

Dożylna dawka LD₅₀ wynosi 440 i 192 mg/kg masy ciała odpowiednio dla myszy i szczurów oraz od 400 do 800 mg/kg masy ciała u psów. 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 produktu, u szczurów zaś ma znaczenie zarówno estrogenowy jak i cytotoksyczny wpływ produktu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rozrodczości i właściwości teratogeny, a właściwości mutagenne produktu nie są do końca poznane. Mimo to EMP (estramustyny fosforan) jako produkt o działaniu estrogennym i antymitotycznym należy zakwalifikować do grupy produktów potencjalnie mutagennych i rakotwórczych, toksycznych dla narządów rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z liofilizatem zawiera substancje pomocnicze: megluminę, mannitol.

Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera: wodę do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produkt ESTRACYT podawany w infuzji rozpuszczać jedynie w 250 ml 5% roztworu glukozy, ponieważ w przypadku innych rozpuszczalników może pojawić się osad.

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

Opakowanie zawiera: 10 fiolek z liofilizatem i 10 ampulek po 8 ml z rozpuszczalnikiem.

Fiolki z bezbarwnego szkła o pojemności 15 ml z liofilizatem z chlorobutylovym korkiem i pierścieniem uszczelniającym Aluminium/PP i ampułki z bezbarwnego szkła z rozpuszczalnikiem w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zawartość fiołki należy rozpuścić w 8 ml wody do wstrzykiwań, powoli dodając rozpuszczalnik do fiołki (uwaga: nie stosować roztworów fizjologicznych). Nie należy doprowadzać do pienienia się roztworu.

Rozpuszczalnik powinien spływać powoli po ściance fiołki. Nie wolno wstrząsać fiołką podczas przygotowania roztworu i po jego przygotowaniu.

Przygotowany roztwór należy podać niezwłocznie.

Ze względu na toksyczny charakter substancji zaleca się przestrzeganie następujących środków ostrożności:

- Kobiety w ciąży należy odsunąć od pracy z tym produktem,
- Personel przygotowujący estramustynę powinien nosić odzież ochronną: okulary, ubranie ochronne oraz jednorazowe rękawice i maski,
- Do przygotowania roztworu produktu należy wyznaczyć odpowiednie miejsce (najlepiej pod wyciągiem z przepływem laminarnym). Powierzchnia robocza powinna być zabezpieczona jednorazowym papierem absorbującym
- Wszystkie narzędzia wykorzystywane do odtwarzania, podawania lub usuwania, w tym rękawice, należy umieścić w torbach na odpady wysokiego ryzyka i przekazać do spalania,
- Rozlaną substancję lub wycieki substancji należy neutralizować, np. buforem fosforanowym o pH 7–8,
- W razie przypadkowego kontaktu ze skórą lub błoną śluzową miejsce kontaktu należy umyć mydłem i obficie spłukać wodą.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/0370

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

19.06.1989r./16.03.1999r./29.04.2004r./29.04.2005r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2009