

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Estracyt® 300 mg powd. Inj. + solv.

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ESTRACYT®

ЕСТРАЦИТ®

2. Количествен и качествен състав

Estramustine phosphate 300 mg.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

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 Дозирание и начин на приложение

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

Стандартната начална дневна доза е 5 mg/kg (300 – 450 mg/kg), приложена интравенозно за период до 3 седмици, последвана от 300 mg два пъти седмично като поддържаща терапия.

Поради риска от развитие на тромбофлебит ESTRACYT® трябва да се прилага като бавна интравенозна инжекция през тънка игла, през артериовенозен шънт, поставен на предмишницата или през централен венозен катетър. Като алтернатива приготвеният разтвор на ESTRACYT® може също да бъде смесен с 250 ml 5% разтвор на глюкоза (pH 5.5±0.5) като интравенозна инфузия за най-много 3 часа (вж. раздел 6.6. Препоръки при употреба).

Ако няма ефект от терапията след 4 – 6 седмици, тя трябва да бъде прекратена.

4.3 Противопоказания

Предварително съществуваща тежка левкопения и/или тромбоцитопения.

Известна свръхчувствителност към estradiol или nitrogen mustard.

Тежко чернодробно заболяване.

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 лекарствения продукт има установени карциногенни свойства при животни и при определени експериментални условия. Още повече, дори когато тестът на Ames не е показвал мутагенно действие на estramustine phosphate, е установено, че и estradiol и nitrogen mustard са мутагенни. Периодично трябва да се изследват пълна кръвна картина и

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № Ц-8106/13.10.05	
673/23.09.03	<i>Меню</i>



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.

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

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, болка и тромбофлебит на мястото на инжектиране.

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 Quincke, 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.

Пикочо-полова система

Сравнително чести: болки в перинеума или гениталиите.

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

АТС 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 тестостеронов 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 EMP 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 EMP 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 EMP. 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 LD₅₀ на estramustine phosphate (EMP) за мишки и плъхове е повече от 2000 mg/kg. Интравенозната LD₅₀ 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 EMP 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 EMP, 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

Meglumine и mannitol.

Всяка ампула с разтворител съдържа вода за инжекции.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не се препоръчва използването на физиологичен разтвор за разтваряне на лиофилизирания прах за интравенозна инжекция поради химична несъвместимост (преципитация).

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

За да се избегне риска от микробно замърсяване, разтвореният разтвор трябва да бъде използван до 12 часа, ако се съхранява при температура до максимум 25°C, и до 24 часа, ако се съхранява при температура 2°C до 8°C.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Опаковка с 10 флакона с лиофилизат и 10 ампули с разтворител.

6.6 Препоръки при употреба



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Estracyt® 300 mg powd. Inj. + solv.

Съдържанието на един флакон ESTRACYT® (300 mg) трябва да се разтвори в 8 ml вода за инжекции, като разтворителят се вкарва бавно по стената на флакона без разклащане, за да се избегне образуването на пяна.

Поради токсичния характер на това вещество се дават следните препоръки:

- Персоналът трябва да бъде обучен да спазва добра техника за разтваряне и работа;
- Бременни служители не трябва да работят с това лекарство;
- Персоналът, работещ с estramustine, трябва да носи предпазно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- Трябва да се определи специален район за разтваряне (за предпочитане под ламинарна поточна система). Работната повърхност трябва да е защитена с абсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;
- Всички материали, използвани за разтварянето, приложението или почистването, вкл. ръкавиците, трябва да се поставят в торби за отпадъци с висок риск, за да бъдат изгорени при висока температура;
- Разлято или изтекло количество трябва да бъде почистено с вода, буферизирана до рН 7 – 8 (напр., разтвор на фосфатен буфер).;
- Всички материали, използвани при почистването, трябва да бъдат изхвърлени, както е посочено по-горе;
- При случаен контакт с кожата или очите те трябва да бъдат третирани веднага с обилна промивка със сапунена вода (кожа) или чиста вода (очи). Трябва да се потърси и медицинска помощ.

Ако инжекционният разтвор екстравазира, инжектирането трябва незабавно да се преустанови и мястото на инжектиране да се инфилтрира с изотоничен глюкозен разтвор. Ако приложението продължи, оставащата част от разтвора трябва да се инжектира в друга вена.

7. Притежател на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер

9600224

9. Дата на първо разрешаване за употреба

26/08/1996

10. Дата на (частична) актуализация на текста

