

**Estramustin 140 HEXAL®**

Caps.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**



**1. Търговско име на лекарствения продукт:** **HEXAL**<sup>®</sup>  
**Estramustin 140 HEXAL**<sup>®</sup>  
/Естрамустин 140 ХЕКСАЛ<sup>®</sup>/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
Приложение към  
разрешение за употреба № 11-9249/24.06.04

658/15.06.04 *Меню*

**2. Количествен и качествен състав:**

1 твърда капсула съдържа 151,8 mg estramustine-17 $\beta$ -dihydrogen phosphate, disodium salt, съответстващ на 140 mg estramustine-17 $\beta$ -dihydrogen phosphate.

**3. Лекарствена форма:**

Капсули, твърди

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

Estramustin 140 HEXAL<sup>®</sup> се прилага за лечение на 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. Дозировка и начин на приложение:**

Estramustine трябва да се прилага от лекари с опит в антинеопластичната терапия.

Начална доза

2 твърди капсули 3 пъти дневно (или 3 твърди капсули два пъти дневно) за период до 4 седмици.

Поддържаща доза

2 твърди капсули 2 пъти дневно, ако е необходимо (напр. при по-високо телесно тегло) 2 твърди капсули 3 пъти дневно.

Estramustin 140 HEXAL<sup>®</sup> трябва да се приема най-малко 1 час преди или най-рано 2 часа след ядене (това включва също мляко и млечни продукти).

Estramustin 140 HEXAL<sup>®</sup> не трябва да се приема заедно с мляко или млечни продукти; продукти, съдържащи калций, магнезий или алуминий (напр. антиациди) и минерална вода със съдържание на калций над 200 mg/l.

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



#### 4.3. Противопоказания:

Estramustin 140 HEXAL® не трябва да се прилага при пациенти със следната анамнеза:

- известна свръхчувствителност към estradiol или nitrogen mustard
- предварително съществуваща тежка левкоцитопения и/или тромбоцитопения
- тежко чернодробно заболяване
- тежки сърдечно-съдови заболявания: исхемични, тромбоемболични или усложнения, свързани със задържане на течности
- херпес зостер
- пептична язва

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

За estramustine, като повечето имunosупресори с антитуморно действие, са установени канцерогенни свойства при опити in vitro и при животни. Дори когато тестът на Ames не е показал мутагенно действие на estramustine phosphate, е установено че estradiol и nitrogen mustard са мутагенни.

Тъй като продуктът притежава естрогенен ефект, той трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за тромбофлебит, тромбози или тромбоемболични нарушения, особено ако са свързани с естрогенна терапия. При пациенти със сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания също е необходимо внимателно приложение.

При пациенти, при които се появи хипертония по време на терапия с Estramustin 140 HEXAL®, е необходимо кръвното налягане да бъде мониторирано през регулярни интервали от време.

Пациенти със заболявания, които могат да бъдат повлияни отрицателно от ретенцията на течности (напр. епилепсия, мигрена или бъбречна дисфункция изискват внимателно мониториране).

Тъй като е възможно да се появи нарушение в глюкозния толеранс, се препоръчва продължително мониториране при пациенти с диабет по време на терапия с Estramustin 140 HEXAL®.

За профилактика на гинекомастия се препоръчва облъчване на млечната жлеза.

Estramustine може да повлияе метаболизма на калций и фосфор и трябва да се прилага 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.

Пациенти с нарушена чернодробна и бъбречна функция трябва да бъдат мониторираны периодично.

Пълна кръвна картина и тестове на чернодробната функция трябва да бъдат провеждани през регулярни интервали от време.

#### **Забележка:**

Тъй като определени ендокринологични и чернодробни функции се повлияват от естроген-съдържащи лекарствени продукти, стойностите на съответните лабораторни тестове могат да бъдат променени.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Поливалентните йони могат да образуват слабо разтворими соли с естрамустин фосфат. Храни, съдържащи калций, като мляко или млечни продукти, както и продукти, съдържащи калций, магнезий или алуминий и минерални води със съдържание на калций над 200 mg/l, могат да доведат до загуба на ефекта на естрамустин фосфат, приложен перорално и трябва да бъдат избягвани при приема на Estarmustin 140 HEXAL®.

Тъй като Estarmustin 140 HEXAL® съдържа естрогенен компонент, могат да се очакват същите фармакологични взаимодействия, които се появяват при естрогенна терапия.

Докладвани са случаи на увеличена терапевтична активност и токсичност на трицикличните антидепресанти от естрогените, вероятно поради инхибиране на техния метаболизъм.

Възможно е взаимодействие между estramustine и ACE-инхибитори с възможно повишаване на риска от ангионевротичен едем. (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Лекарственият продукт не е предназначен за употреба при жени. Тъй като estradiol и nitrogen mustard са мутагенни мъже, които провеждат лечение с estramustine, трябва да прилагат ефективни контрацептивни средства.



#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:**

Гастроинтестинални и сърдечно-съдови нежелани лекарствени реакции могат да доведат до нарушена способност за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**

В началото на терапията могат да се наблюдават гастроинтестинални нарушения като гадене, повръщане, липса на апетит и диария. При тези случаи могат да се приложат антиеметици или постепенно да се редуцира дозата (1-2 седмици).

Рядко са били наблюдавани промени в броя на кръвните клетки (анемия, левкоцитопения, тромбоцитопения), нарушения в чернодробната и жлъчна функция, както и нефротоксични ефекти. Обикновено тези ефекти са били обратими след редуциране на дозата наполовина или прекъсване приложението на продукта за кратък период от време. След изчезване на симптомите е необходимо да се приложи отново пълната доза.

Освен това често се наблюдават сърдечно-съдови усложнения - предимно тромбоемболизъм, едем, хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето и инфаркт на миокарда. Тези нежелани лекарствени реакции са сериозни в голям процент от случаите.

Също така често се наблюдават гинекомастия, загуба на либидо и потентност.

Сравнително често могат да се наблюдават болки в перинеума или гениталите.

В редки до много редки случаи се наблюдават алергични реакции със симптоми като екзантема и пруритус. Рядко възникват миастения, главоболие, депресия, объркване и летаргия. В отделни случаи може да възникне ангионевротичен едем (едем на Квинке, оток на ларинкса). В много от съобщаваните случаи, вкл. един с фатален изход, пациентите са получавали едновременно и АСЕ-инхибитори. Ако се появи ангионевротичен оток, терапията с estramustine трябва да се прекрати незабавно.

Може да възникне хипофосфатемия в резултат на повишена бъбречна екскреция на фосфати.



#### 4.9. Предозиране:

Няма налични данни за остро предозиране. Препоръчват се стомашна промивка и симптоматично лечение. Необходимо е да бъдат мониторирани хематологичните и чернодробни параметри поне 6 седмици след предозиране.

#### 5. Фармакологични данни:

##### 5.1. Фармакодинамични свойства:

ATC L01XX11. Цитостатик

Estramustine phosphate представлява цитостатичен агент. Съединението е дериват на естрадиол, фосфорилиран на 17 $\beta$ -позиция, но няма афинитет към естрогенния рецептор, тъй като фенолната ОН-група е естерифицирана с nitrogen mustard до уретан. Съединението самостоятелно не действа като алкилиращ агент поради ниската нуклеофилност на азота.

Estramustine phosphate се дефосфорилира изцяло. По време на този процес чрез оксидиране се образуват цитотоксичните субстанции естрамустин и естромустин.

Около 10-15% от двата цитостатични метаболита се превръщат посредством естеразата в естрадиол и естрон (в съотношение 1:10). Съществуват ограничени данни относно къде и какво става с освободения при това nitrogen mustard. Тъй като в туморната простатна тъкан е възможно да бъде открита карбамидаза, не може да се изключи вероятността nitrogen mustard да участва в цитостатичния ефект на естрамустин фосфат. Няма налични проучвания по отношение на това.

In vitro estramustine phosphate или напр. активните метаболити естрамустин и естромустин притежават цитотоксичен ефект върху простатните карциномни клетъчни линии PC-1013L, PC-3 и DU 145. Установени са били антимиотични и антимикротубуларни ефекти на естрамустин и естромустин, които се постигат преваляращо чрез доказани взаимодействия с протеините, свързани с микротубулите и tau протеини. В тъканите на простатната жлеза, простатния карцином и доброкачествената простатна хиперплазия, естрамустин и естромустин са свързани с т.нар. естрамустин-свързващ протеин, но in vivo е било наблюдавано само кумулиране на естрамустин в карцинома на простатата.

Estramustine phosphate показва ефект на потискане на растежа при експериментален карцином на простатата.



RCEW и R-3327, но не и при простатен сквамозен клетъчен карцином 11095 и простатен аденокарцином, линия I.

Естрогенните компоненти оказват ефект върху тестисите чрез хипофизарно-гонадната ос чрез редукция на LH и FSH продукцията и по този начин редуцират андрогенната продукция. В резултат на това се понижава нивото на тестостерона до ниво при кастрация в рамките на 1 седмица. Естрогенните компоненти имат допълнителен цитотоксичен ефект чрез инхибиране на 5- $\alpha$ -редуктазата.

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

Estramustine в комбинация с vinblastine, etoposide или taxol дава по-добър отговор, отколкото всеки един от продуктите, приложен самостоятелно, без увеличаване на токсичността.

## 5.2. Фармакокинетични свойства:

След перорално приложение на радиоактивно белязан estramustine phosphate, степента на абсорбция на радиоактивността е общо 50-75%.

След перорално приложение estramustine phosphate не може да бъде идентифициран самостоятелно в плазмата, тъй като фосфатните остатъци са почти напълно дисоциирани в гастроинтестиналния тракт при образуване на естрамустин. По-нататъшното метаболизиране се осъществява чрез частично окисление на 17 $\beta$ -ОН-групата при образуването на основния метаболит естромустин. Относителната перорална бионаличност ( $AUC_{po}/AUC_{iv}$ ) на estromustine е висока – около 90 % при пациенти на гладно. 37% от estramustine phosphate, приложен перорално, присъства под форма на два метаболита – естрамустин и естромустин. Те са цитотоксични и имат висока степен на свързване с плазмените протеини. Плазменият полуживот на estromustine е около 80 часа. През хидролиза естрамустин и естромустин се метаболизират по



нататък до естрогените естрадиол и естрон, които са свързани с анти-туморния ефект. Тази хидролиза, осъществяваща се в различни тъкани, е била наблюдавана също *in vitro* в тъкани на простатна жлеза, простатен карцином и доброкачествена простатна хиперплазия и води до повишени нива на естроген в плазмата и в простатната жлеза.

Плазмените нива на *estramustine phosphate* 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.

Полу-животът ( $t_{1/2\beta}$ ) на радиоактивно белязания естрамустин фосфат, измерен като обща радиокативност, е около 20-24 часа след перорално приложение. Времето на полу-елиминиране на двата метаболита естромустин и естрон е 13,6 и съответно 16,5 часа след перорално приложение на естрамустин фосфат.

Плазмените нива на естрадиол и естрон достигат до десеткратната степен на 2 или 3 пъти физиологичните нива след приложение на естрамустин фосфат.

*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.

При лечение с естрамустин фосфат нивата на естрадиол са в същите граници, както при лечението с полиестрадиол фосфат, а нивата на естрон са значително по-високи. От една страна естрогените могат да имат директен цитотоксичен ефект след свързване с естрогенните рецептори на простатната жлеза, от друга страна, те могат да имат системен ефект. Естрамустин фосфат понижава нивата на плазмения тестостерон до стойности, както при конвенционално лечение с естрогени. Повишени нива на естроген се наблюдават все още няколко седмици след прекъсване на лечението с естрамустин фосфат и са свързани със натрупването на естрамустин в мастните тъкани. *Estramustine* и *estromustine* се откриват в простатната туморна тъкан при хора след лечение с *estramustine phosphate*. При пациентите се откриват по-високи нива на *estramustine* и *estromustine* в туморната тъкан, отколкото в плазмата.

Причината за това може да е фактът, че *estramustine* и *estromustine* проникват в простатната тъкан чрез свързване с





белтък, за който е установено, че съществува в простатната тъкан.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност:**

Estramustine phosphate индуцира многобройни хромозомни аберации (анеугенен потенциал) в определени модели системи. За разлика от *nor-nitrogen mustard*, estramustine phosphate не показва мутагенен и кластогенен потенциал.

В терапевтични дози субстанцията показва имунологична сигурност в големи количества при проучвания, проведени до сега.

Няма данни по отношение на ефекта на estramustine phosphate върху сперматогенезата.

Пероралната LD<sub>50</sub> на estramustine phosphate 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 хемо-лимфопоетичната и ендокринната системи и мъжките и женски репродуктивни органи.

Токсичните ефекти след многократно приложение са изследвани при плъхове, кучета и маймуни. Основните таргетни органи след многократно перорално и интравенозно приложение на estramustine phosphate при споменатите животински видове са хемо-лимфопоетичната и ендокринната системи и мъжките и женски репродуктивни органи. Промените, наблюдавани в споменатите органи/системи при кучета и маймуни, основно 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 estramustine phosphate, подобно на други естрогенни и антимиотични лекарствени продукти, трябва да бъде приеман като токсичен за репродуктивните органи и потенциално мутагенен и карциногенен.

### **6. Фармацевтични данни:**

#### *Бионаличност*

При сравнително проучване за бионаличност (отворено, кръстосано, рандомизирано), проведено през 1997 год. с Estramustin 140 HEXAL® при 24 пациента с тумори (16 жени, 8 мъже, на възраст 36-78 год.) са получени следните стойности за основния метаболит estramustine / след еднократно



приложение на 3 твърди капсули (= 420 mg estramustine phosphate) в сравнение с референтния продукт:

	<u>Test preparation</u>	<u>Reference preparation</u>
$C_{\max}$ [ng/ml] максимална плазмена концентрация <sup>1)</sup> n = 23	644.29 ± 256.80	664.58 ± 302.31
$t_{\max}$ [h] време за достигане на максимална плазмена концентрация	3.21 ± 1.1	3.32 ± 0.97
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време	5035.14 ± 1605.03	5407.77 ± 1979.71
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] <sup>1)</sup> площ под кривата концентрация/време	3686.79 ± 2129.40	6898.19 ± 2740.61

<sup>1)</sup> n = 22/21

Стойностите са изразени като основни аритметични стойности със стандартно отклонение.

#### 6.1. Списък на помощните вещества:

Sodium laurilsulfate	2,00 mg
Silica, colloidal anhydrous	1,00 mg
Talc	94,20 mg
Magnesium stearate	1,00 mg
Gelatin	63,46 mg
Water, purified	11,02 mg
Titanium dioxide (E 171)	1,52 mg

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

#### 6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 5 години от датата на производство.  
Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

#### 6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!



**6.5. Данни за опаковка**

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 твърди капсули.

**6.6. Препоръки за употреба:**

Няма специални препоръки за употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1444

E-mail: [medwiss@hexal-onkologie.de](mailto:medwiss@hexal-onkologie.de)

**8. Регистрационен номер в регистъра:**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:**

**10. Дата на актуализация на текста:**

Август 2000

