

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ESTRACYT
140 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje: estramustini dinatrii phosphas 156,7 mg, odpovídá estramustini phosphas 140 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku:

Tobolky: téměř bílý prášek, neprůhledné bílé tvrdé zasouvací želatinové tobolky s černým potiskem na víčku „ESTRACYT“, na těle „K Ph 750“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 *Terapeutické indikace*

Karcinom prostaty v pokročilém stadiu, zejména u pacientů s hormonrezistentním typem nádoru. Jako primární terapie u pacientů, jejichž prognostické faktory hovoří pro špatnou odpověď na čisté hormonální terapii.

4.2 *Dávkování a způsob podávání*

Přípravek Estracyt má být podáván lékařem se zkušenostmi v aplikaci protinádorové terapie.

Rozmezí dávek je 7-14 mg/kg tělesné hmotnosti (4-8 tobolek) denně, rozdělené do 2-3 dávek. Doporučená zahajovací dávka je 4-6 tobolek; po které by mělo být dosaženo dávky nejméně 10 mg/kg. Tobolky se mají užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejdříve 2 hodiny po jídle. Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Je třeba se vyhnout současnému podávání mléka, mléčných výrobků nebo léků obsahujících kalcium, magnesium nebo aluminium (např. antacida).

Pokud po 4-6 týdnech není zaznamenána žádná odpověď na léčbu, terapie má být ukončena.

4.3 *Kontraindikace*

Přípravek Estracyt nesmí být podáván pacientům, kteří trpí některým z následujících onemocnění:

- Známa přecitlivělost na estradiol nebo alkylovací látky ze skupiny dusíkatého yperitu
- Závažné onemocnění jater
- Závažné kardiovaskulární onemocnění: ischemického nebo tromboembolického charakteru nebo komplikace související s retencí tekutin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Estracyt má být podáván s opatrností pacientům s anamnézou tromboflebitid, trombóz nebo tromboembolických onemocnění, zvláště pokud se tyto poruchy vyskytly ve spojitosti s léčbou estrogény. Opatrnosti je rovněž zapotřebí u pacientů s cerebrálním nebo koronárním vaskulárním postižením.

Glukózová tolerance: Při léčbě přípravkem Estracyt může dojít ke snížení glukózové tolerance; je proto třeba pečlivě sledovat pacienty s diabetem.

Zvýšený krevní tlak: Rovněž může dojít k výskytu hypertenze. Doporučuje se proto pravidelně kontrolovat krevní tlak.

Retence tekutin: U některých pacientů léčených přípravkem Estracyt byla zaznamenána exacerbace preexistujícího nebo incipientního periferního edému a městnavé srdeční slabosti. Je nutné pečlivě sledovat pacienta rovněž s ohledem na další onemocnění, která mohou být ovlivněna retencí tekutin, jako je například epilepsie, migréna nebo renální dysfunkce.

Metabolismus kalcia a fosforu: Přípravek Estracyt může mít vliv na metabolismus kalcia a fosforu, a proto má být používán opatrně u pacientů s metabolickými chorobami kostí, které jsou doprovázeny hyperkalcemií nebo u pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s karcinomem prostaty a osteoplastickými metastázami existuje riziko hypokalcemie, a proto je třeba pečlivě sledovat jejich hladiny kalcia.

U pacientů s poruchou funkcí jater může být narušen metabolismus přípravku Estracyt. Těmto pacientům je proto potřeba podávat lék obezřetně a v pravidelných intervalech sledovat jaterní testy.

Poznámka: Jelikož léčiva obsahující estrogény ovlivňují určité endokrinní a jaterní funkce, jsou při terapii přípravkem Estracyt ovlivněny rovněž výsledky odpovídajících laboratorních vyšetření.

Imunosupresivní účinky/zvýšená vnímavost vůči infekcím: podání živých či atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným podáním chemoterapeutických agens, včetně estramustinu, může mít za následek vážné či fatální infekce. Pacienti užívající estramustin by se měli vyhnout vakcinacím živou vakcínou. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být použity, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být zmenšená/snížená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bylo zjištěno, že estrogény zvyšují jak terapeutickou účinnost, tak toxicitu tricyklických antidepresiv, pravděpodobně díky inhibici metabolismu těchto léčiv.

Mléko, mléčné výrobky a léky obsahující kalcium, magnesium nebo aluminium mohou narušit resorpci estramustinu a je třeba se proto vyhnout jejich současnému podávání s přípravkem Estracyt. Podkladem této interakce je schopnost přípravku Estracyt tvořit nerozpustné soli s polyvalentními ionty kovů.

Nelze vyloučit interakci mezi estramustinem a ACE inhibitory potenciálně vedoucí ke zvýšení rizika angioedému (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Je známo, že estradiol i dusíkatý yperit jsou mutagenní. Během léčby by proto měla být používána antikoncepce (viz bod 5.3).

Muži by se během léčby přípravkem Estracyt měli vyhnout početí dítěte, protože přípravek Estracyt by mohl dítě poškodit. Je proto nezbytné používat během léčby spolehlivou antikoncepci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek estramustinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl systematicky sledován/hodnocen.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gynekomastie, nauzea, zvracení, retence tekutin a edémy.

Mezi nejzávažnější účinky patří embolické poruchy, ischemická choroba srdeční a městnavé srdeční selhání a angioedém.

Uvedené nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů (MedDRA) a byly zaznamenány s následujícími četnostmi výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné (; není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie, leukopenie	Trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Retence tekutin		
Psychiatrické poruchy			Stavy zmatenosti, deprese
Poruchy nervového systému		Letargie, bolest hlavy	
Srdeční poruchy	Městnavé srdeční selhání	Infarkt myokardu	Ischemická choroba srdeční
Cévní poruchy		Embolie	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea a zvracení*, průjem*		
Poruchy jater a žlučových cest	Porucha jaterních funkcí		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Angioedém**, alergická vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalová slabost
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie		Erekttilní dysfunkce

*Zejména během prvních dvou týdnů terapie.

**Může se objevit angioedém (Quinckeho edém, otok hrtanu). V mnoha případech, včetně jednoho s fatálním průběhem, tyto pacienti současně užívali ACE inhibitory. V případě rozvoje angioneurotického edému je nutné podávání estramustinu okamžitě přerušit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Estracyt nebylo do současné doby pozorováno. Je však pravděpodobné, že pokud by k němu došlo, mohlo by se manifestovat intenzivněji vyjádřenými nežádoucími reakcemi, které jsou známy ve spojení s estramustinem, zejména gastrointestinálními symptomy. V případě předávkování má být proveden výplach žaludku a má být zahájena symptomatická terapie. Nejméně po dobu šesti týdnů po předávkování přípravkem Estracyt mají být sledovány hematologické parametry a ukazatele jaterních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XX11

Estramustin fosfát (EMP) je jedinečným protinádorovým lékem s dvojitým mechanismem účinku. U estronu a estradiolu, produktů metabolismu estramustin fosfátu, byly prokázány antigonadotropní účinky, s výsledným snížením hladin testosteronu na úroveň, které je dosahováno chirurgickou kastrací. Estramustin, cytotoxický metabolit, který vzniká defosforylací mateřské látky je dále metabolizován na estromustin. Oba tyto metabolity mají antimitotický účinek na nádorové buňky. Tento antimitotický účinek je dán inhibicí tvorby mikrotubulů v metafázi a jejich rozrušením v interfázi. Účinek estramustinu na mikrotubuly byl rovněž demonstrován na xenotransplantátech lidského tumoru prostaty *in vivo*. Bylo prokázáno, že k inhibici polymerizace mikrotubulů estramustinem dochází díky přímé reakci estramustinu s tubulinem. Navíc byla demonstrována interakce mezi estramustinem a proteiny mikrotubulů (microtubule associated proteins - MAPs).

Bylo prokázáno, že estramustin moduluje funkci P-glykoproteinu v rezistentních buněčných řadách. Tím estramustin zvyšuje intracelulární akumulaci léku a cytotoxicitu současně podané cytotoxické látky. Tato modulační schopnost by mohla být podkladem synergického působení estramustinu a jiných léčiv, jako je například paklitaxel, vinblastin, etoposid a doxorubicin, u nádorových buněk lidské prostaty *in vitro*.

Pro tuto hypotézu svědčí rovněž údaje potvrzující synergický účinek estramustinu a etoposidu *in vivo* u tumorů prostaty u potkanů.

Po podání přípravku Estracyt v kombinaci buď s vinblastinem, etoposidem nebo taxolem byla odpověď na terapii lepší než po aplikaci těchto látek samotných, a to bez zvýšení toxicity.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce radioaktivně značeného EMP byla studována na jednom pacientovi po požití látky ve formě tobolky. Absorpce po perorálním podání je asi 75 % ve srovnání s intravenózním podáním.

EMP je prekurzorem aktivního léčiva. V gastrointestinálním ústrojí je rychle defosforylováno na estramustin a nezměněné EMP se po perorálním podání neobjeví v plazmě. Vazba na proteiny je u EMP asi 99 %. Estramustin je metabolizován na estromustin, který je hlavním metabolitem detekovaným v plazmě. Relativní biologická dostupnost estromustinu po perorálním podání (AUC_{po} / AUC_{iv}) je vysoká; asi 90 % u pacientů nalačno. Estramustin i estromustin jsou cytotoxické a silně se váží na proteiny. Eliminační poločas estromustinu je asi 80 hodin. Estramustin a estromustin jsou dále metabolizovány na příslušné estrogenery: estradiol a estron.

Po intravenózním podání se v plazmě objeví nezměněné EMP, je však rychle metabolizováno (eliminační poločas: 1,2 hodiny) na stejné metabolity jako po perorálním podání. Hlavním metabolitem po intravenózním podání je také estromustin.

Plazmatické hladiny EMP a jeho metabolitů korelují prakticky lineárně s dávkou podanou perorálně či intravenózně. Hladiny metabolitů při ustáleném stavu (steady state) se při dlouhodobém perorálním podávání nemění.

Estramustin i estromustin jsou vylučovány žlučí a stolicí a neobjevují se v moči. Estradiol a estron jsou dále metabolizovány a částečně vylučovány močí.

Estramustin a estromustin byly po podání EMP detekovány ve tkáni lidského karcinomu prostaty. U pacientů byly nalezeny vyšší hladiny estramustinu i estromustinu v tumorové tkáni než v plazmě. Důvodem pro toto pozorování může být, že estramustin a estromustin jsou vychytávány do tkáně prostaty pomocí vazby na specifický protein, který byl nalezen v nádoru prostaty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perorální LD_{50} estramustin-fosfátu (EMP) pro myši a potkany je vyšší než 2000 mg/kg. Intravenózní LD_{50} je 440 mg/kg pro myši, 192 mg/kg pro potkany a mezi 400 a 800 mg/kg pro psy. Hlavním místem účinku léku po aplikaci jednotlivé dávky je systém krvetvorby, endokrinní systém a reprodukční orgány obou pohlaví.

Toxické účinky po opakovaném přívodu látky byly studovány u potkanů, psů a opic. Hlavním místem účinku EMP po perorální a intravenózní aplikaci těmto živočišným druhům je systém krvetvorby, endokrinní systém a reprodukční orgány obou pohlaví. U psů a opic souvisí pozorované účinky na tyto systémy a orgány zejména s estrogenním působením látky, zatímco u potkanů byly zjištěny jak estrogenní, tak cytotoxické účinky.

Reprodukční studie ani studie zabývající se onkogenitou nebyly provedeny a mutagenita látky nebyla plně prozkoumána. EMP však, stejně jako ostatní estrogenní a antimitotické látky, musí být považován za látku s toxickými účinky na reprodukční systém a za látku potenciálně mutagenní a kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-lauryl-sulfát, mastek, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, oxid titaničitý, želatina.

Potisk tobolek:

- černý inkoust TekPrint SW-9008 black ink: šelak, černý oxid železitý, butanol, čištěná voda, propylenglykol, isopropylalkohol, bezvodý ethanol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný nebo
- černý inkoust Opacode: šelak, černý oxid železitý, butanol, čištěná voda, propylenglykol, isopropylalkohol, bezvodý ethanol, roztok amoniaku 28%.

6.2 Inkompatibility

Ke srážení estramustinu dochází za přítomnosti vápníku, hořčíku nebo solí hliníku.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření lahvičky spotřebujte do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla s těsnícím PE šroubovacím uzávěrem, krabička. Balení obsahuje oxid křemičitý jako vysoušedlo.

Balení: 100x140 mg

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o.
Stroupežnického 17
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

44/120/76-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 6. 1977

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.1.2016