

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESTRACYT 140 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Estramustin sodyum fosfat monohidrat 156,7 mg (140 mg estramustin fosfata eşdeğer)

Tüm yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül

Kapsül kapağı üzerinde radyal olarak "ESTRACYT", gövde üzerinde siyah mürekkep ile "K Ph 750" baskısı olan opak beyaz renkte kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İlerlemiş prostat karsinomu (özellikle hormonlara dirençli tümörlerde ve tek başına uygulanacak hormonal tedaviye yanıtın düşük olacağını gösteren prognostik faktörlere sahip hastalarda primer tedavi olarak tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ESTRACYT, antineoplastik tedavi uygulaması konusunda deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Doz aralığı, 2 (veya 3) dozda uygulanmak üzere günde 7-14 mg/kg'dır (4-8 kapsül). Önerilen başlangıç dozu, en az 10 mg/kg'lık doza ulaşılacak şekilde 4-6 kapsüldür.

Uygulama şekli:

Kapsüller, yemeklerden en az 1 saat önce ya da yemeklerden en az 2 saat sonra alınmalıdır.

Kapsüller bir bardak suyla birlikte yutulmalıdır. Süt, süt ürünleri ya da kalsiyum, magnezyum veya alüminyum içeren ilaçlar (örneğin antasitler), ESTRACYT kapsülleriyle birlikte alınmamalıdır.

4-6 hafta içinde herhangi bir etki gözlenmezse, tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ESTRACYT, karaciğer yetmezliği olan hastalarda zayıf metabolize olabileceğinden, bu tür hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

ESTRACYT'in çocuklarda etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde spesifik bir farmakodinamik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ESTRACYT aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Östradiol ya da azotlu mustarda aşırı duyarlılık durumlarında
- Ağır karaciğer hastalıklarında
- Ağır kardiyovasküler hastalıklarda: iskemik, tromboembolik veya sıvı retansiyonuna bağlı komplikasyonlarda
- Çocuklarda,
- Peptik ülser varlığında,
- Kalp yetmezliği olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ESTRACYT, hafif ya da ciddi derecede kemik iliği depresyonu, tromboflebit, tromboz ya da tromboembolik hastalığı olan hastalarda, özellikle bu durumun östrojen tedavisiyle ilgisi varsa, dikkatli kullanılmalıdır. Serebral, vasküler ya da koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda da tedbirli olunmalıdır.

Glukoz Toleransı: ESTRACYT, glukoz toleransını azaltabileceğinden, diyabetli hastalar ESTRACYT tedavisi altında iken dikkatle izlenmelidir.

Kan Basıncında Yükselme: Tedavi sırasında hipertansiyon ortaya çıkabileceğinden, kan basıncı düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Sıvı Retansiyonu: ESTRACYT tedavisi gören bazı hastalarda, mevcut ya da yeni başlayan periferik ödem ya da konjestif kalp hastalığında şiddetlenme görülmüştür. Sıvı retansiyonundan etkilenebilen, epilepsi, migren, böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu gibi durumlarda da dikkatli takip gerekmektedir .

Kalsiyum/Fosfor Metabolizması: ESTRACYT, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyebileceğinden, hiperkalsemiyle ilgili metabolik kemik hastalıklarında veya böbrek yetersizliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Prostat kanseri ve osteoplastik metastaz hastalarında hipokalsemi riski vardır ve kalsiyum seviyeleri yakından takip edilmelidir.

Not: Bazı endokrin ve hepatik fonksiyonlar östrojen ihtiva eden ilaçlardan etkilendiğinden, ilgili laboratuvar test değerleri de etkilenmektedir.

İmmünoşüpresan Etki/Enfeksiyonlara Duyarlılıkta Artış: ESTRACYT dahil kemoterapötik ajanlar ile immün sistemi baskılanmış hastalara, canlı veya zayıflatılmış canlı aşıların uygulanması ciddi ya da fatal enfeksiyonlar ile sonuçlanabilir. ESTRACYT alan hastalarda canlı aşılar ile aşılama kaçınılmalıdır. Öldürülmüş veya inaktive edilmiş aşılar uygulanabilir, ancak bu aşılarla verilen yanıt azalabilir.

Laboratuvar Testleri: Endokrin ve karaciğer işlev testleri, östrojen içeren ilaç kullanımından etkilenebilir. ESTRACYT testosteron seviyesini düşürebilir. ESTRACYT kullanan hastalarda hepatik enzimlerde ve bilirubin miktarında düzensizlikler ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu testler tedavi sırasında uygun zamanda yapılmalı ve ilaç kullanımının 2 ay boyunca kesilmesinden sonra tekrar edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojenlerin; trisiklik antidepresanların hem terapötik etkinliklerini, hem de toksisitelerini, muhtemelen metabolizmalarını inhibe etmek suretiyle artırdığı bildirilmiştir.

Süt, süt ürünleri, kalsiyum, magnezyum veya alüminyum içeren ilaçlar, ESTRACYT'in absorpsiyonunu bozabileceğinden, birlikte alınmamalıdır. Bu etkileşimin mekanizması, estramustinin polivalent metal iyonlarla çözünemeyen tuzlar oluşturmasıdır.

ESTRACYT ve ADE inhibitörleri arasında, anjiyonörotik ödem riskinde artışa neden olabilecek bir etkileşim göz ardı edilmemelidir (bkz; Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ESTRACYT'in çocuklarda etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde spesifik bir farmakodinamik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Kadınlarda endike olmadığından bu bölüm geçerli değildir.

Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Östradiol ve azotlu mustardın mutajenik olduğu bilindiğinden, ESTRACYT kullanan erkekler kontraseptif önlemler almalıdır.

Gebelik dönemi

Kadınlarda endike olmadığından bu bölüm geçerli değildir.

Laktasyon dönemi

Kadınlarda endike olmadığından bu bölüm geçerli değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri bölümüne bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Estramustin'in araç ya da makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Jinekomasti, impotans, bulantı/kusma ve sıvı retansiyonu/ödem en sık rastlanan advers reaksiyonlardır.

En ciddi reaksiyonlar, tromboembolizm, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliğidir. Nadiren anjiyonörotik ödem görülür.

Organ sistemine göre sınıflandırılarak rapor edilen reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Anemi, lökopeni, trombositopeni nadiren ortaya çıkar.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Sıvı retansiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Konfüzyon ve depresyon nadiren ortaya çıkar.

Sinir sistemi hastalıkları

Baş ağrısı ve letarji nadiren ortaya çıkar.

Kardiyak hastalıklar

Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, miyokart infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Hipertansiyon, tromboembolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Anjiyonörotik ödem (quincke ödemi, larinks ödemi) nadiren ortaya çıkabilir. Biri ölümle sonuçlanan birçok vaka da dahil olmak üzere, bildirilen vakaların çoğunda hastalarda ACE inhibitörlerinin kombine kullanımı söz konusudur. Anjiyonörotik ödem oluştuğunda, ESTRACYT tedavisine derhal son verilmelidir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bulantı ve kusma, diyare (özellikle tedavinin ilk iki hastası süresince)

Hepato-bilier hastalıklar

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Alerjik deri döküntüsü

Nadiren anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi, larinks ödemi) oluşabilir. Ölüm dahil raporlanan birçok vakada, hastalar aynı zamanda ADE-inhibitörleri kullanıyorlardı. Anjiyonörotik ödem oluştuğunda ESTRACYT tedavisine derhal son verilmelidir.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Kaslarda güçsüzlük nadiren ortaya çıkar.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Jinekomasti, impotens

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Spesifik bir antidotu yoktur. Günümüze değin her ne kadar ESTRACYT'in aşırı dozda alımıyla ilgili bir deneyim yoksa da, başta gastrointestinal yan etkiler olmak üzere, Estramustin'e bağlı olduğu bilinen yan etkilerin daha şiddetli olarak ortaya çıkması beklenir. Aşırı doz durumlarında, mide yıkanmalı ve semptomatik tedaviye başlanmalıdır. Hematolojik ve hepatik parametreler doz aşımından sonra en az 6 hafta süreyle izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01X X11

Etki mekanizması:

Estramustin fosfat (EMP) kendine özgü çift yönlü etki mekanizmasına sahip bir antitümör ajandır. Estramustin fosfat metabolizmasının ürünü olan östron ve östradiol, antigonadotropik aktivite göstererek, testosteron düzeylerini cerrahi kastrasyon sonrası erişilen değerlere yakın düzeyde düşürür. Ana bileşiğin defosforilasyonu sonucu açığa çıkan sitotoksik metabolit estramustin, daha sonra estromustine metabolize olur; bu iki metabolitin tümör hücreleri üzerinde antimitotik etkileri vardır. Bu etkiler, metafaz aşamasında mikrotubulus oluşumu inhibisyonu ve interfaz aşamasında mikrotubulus yıkımına bağlıdır. Mikrotubuluslar üzerindeki bu etki, in vivo olarak, insan prostat tümörü ksenograflarında da gösterilmiştir. Mikrotubulus polimerizasyonunun estramustin tarafından inhibisyonunun, tubulin ile doğrudan etkileşmeye bağlı olduğu kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, estramustin ile mikrotubulusa bağlı proteinler arasında da etkileşme olduğu gösterilmiştir.

Estramustinin, dirençli hücre dizilerinde P-glikoprotein fonksiyonunu modüle ettiği, bu yolla hücre içi ilaç birikimini artırarak, eş zamanlı olarak uygulanan sitotoksik ilaçların sitotoksitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu modülatör etkinlik, in vitro insan prostat tümör hücrelerinde estramustin ile paklitaksel, vinblastin, etoposid ve doksorubisin gibi diğer ajanlar arasında bulunduğu belirlenen sinerjinin temelini oluşturabilir.

Estramustin ve etoposidin, in vivo olarak sıçan prostat tümörlerindeki sinerjistik etkisini kanıtlayan veriler de bu hipotezi desteklemektedir.

ESTRACYT, vinblastin, etoposid veya paklitakselle kombine kullanıldığı takdirde, tek başına kullanımına kıyasla daha iyi sonuç alınır ve toksisitesinde de bir artış gözlenmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Oral yolla kapsül formu uygulanan bir hastada, radyoizotopla işaretlenmiş EMP'nin emilimi incelenmiştir. İntravenöz uygulamayla kıyaslandığında, oral emilimin yaklaşık %75 düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Dağılım:

EMP bir ön-ilaçtır. Gastrointestinal kanalda hızla defosforilasyona uğrayarak estromustine dönüşür ve oral uygulama sonrası plazmada değişmemiş EMP'ye rastlanmaz. EMP'nin proteine bağlanma oranı %99'dur.

Biyotransformasyon:

Estramustin, plazmadaki major bileşik olan estromustine metabolize olur. Estromustinin rölatif biyoyararlanımı (AUC_{po} / AUC_{iv}) yüksek olup, açlık halinde hastalardaki düzeyi %90'a ulaşır. Hem estramustin, hem de estromustin sitotoksik etki gösterir ve her ikisinin de proteine bağlanma düzeyleri yüksektir. Estromustinin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 80 saattir. Estramustin ve estromustin daha sonra yeniden metabolize olur ve sırasıyla östradiol ve östrona dönüşürler.

Eliminasyon:

Estramustin ve estromustin safra ve feçes yoluyla atılır, idrarda bulunmazlar. Östradiol ve östron ise daha sonra metabolize olarak, kısmen idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

EMP'nin ve metabolitlerinin plazma düzeyleri, oral veya intravenöz uygulama sonrası, verilen dozla paralellik gösterir. Metabolitlerin kararlı düzeyleri, uzun süreli oral tedavide de değişiklik göstermez. EMP tedavisi sonrasında, insan prostat tümör dokularında estramustin ve estromustin saptanmıştır. Hastalarda, estramustin ve estromustinin tümör dokusundaki düzeyinin, plazma düzeyinden daha yüksek olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bunun nedeni muhtemelen, estramustin ve estromustinin prostat tümör dokusunda varlığı gösterilen bir proteine bağlanarak burada tutulmasıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Farelerde ve sıçanlarda, estramustin fosfat'ın (EMP) oral LD₅₀ değeri 2000 mg/kg'dan fazladır. İntravenöz LD₅₀ değerleri fareler ve sıçanlar için sırasıyla 440 ve 192 mg/kg, köpekler içinse 400-800 mg/kg'dır. Tek bir doz sonrası başlıca hedefler, hemolenfopoetik ve endokrin sistemler ile dişi ve erkek üreme organlarıdır. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında görülen toksik etkiler, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda incelenmiştir. Oral ve intravenöz yolla uygulanan EMP'nin başlıca hedefleri, yukarıda sayılan hayvan türlerinde, hemolenfopoetik ve endokrin sistemler ile dişi ve erkek üreme organlarıdır. Köpekler ve maymunlarda, söz konusu organ ve sistemlerde gözlenen değişiklikler daha ziyade bileşiğin östrojenik etkilerine bağlıyken, sıçanlarda östrojenik ve sitotoksik etkiler bir arada görülür.

Karsinogenezis, Mutajenezis, Doğurganlık Bozukluğu

Östrojenlerin bazı hayvan türlerine uzun süre devamlı uygulanması göğüs ve karaciğer karsinomlarının sıklığında artışa neden olmaktadır. Yapısal olarak EMCYT'e benzeyen bileşikler farelerde karsinogeniktir. EMCYT'nin insanlar üzerinde karsinogenezis çalışmaları bulunmamaktadır. Estramustin fosfat sodyumun mutajenitesinin gösterilmesi amacıyla Ames metodu kullanılarak yapılan testlerin başarısız sonuçlanmasına rağmen, estradiol ve azot hardalı (nitrojen mustard)'nın üreme organları için toksik ve potansiyel olarak mutajenik ve karsinogenik olduğu bilinmektedir. Bu yüzden östrojen tedavisi görüyor iken iktidarsızlık görülen bazı hastaların EMCYT aldıklarında cinsel güçlerini geri kazanmış olmalarından dolayı, hastanın kontraseptif önlemler alması önerilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Talk

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silika (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Kalsiyum, magnezyum veya alüminyum tuzlarının varlığında estramustin fosfatta çökme meydana gelir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

İlk kez açılmasının ardından: 6 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Soda-kireç camından yapılmış, polietilen vidalı kapaklı, desikan kapsül içeren 150 ml hacminde amber renkli cam şişelerde, silikajel içeren polipropilen desikan kapsül ile birlikte ambalajlanmıştır.

Her bir şişede 100 kapsül bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy - İSTANBUL
Tel. : 0 212 310 70 00
Fax.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

28.11.1997 - 103/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.11.1997

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

23.12.2011