

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ESTRACYT 140 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller estramustin natriumfosfat monohydrat motsvarande 140 mg estramustinfosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Dunkelvit, hård gelatinkapsel. Övre delen av kapseln är märkt 'ESTRACYT®' och nedre delen 'K Ph 750'. Kapselstorlek 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Långt framskriden prostatacancer.

Villkor: Behandlingen ska endast ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av kirurgiska sjukdomar eller cancersjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

2–3 kapslar 2 gånger per dygn. Kapslarna ska tas antingen minst en timme före måltid eller tidigast 2 timmar efter måltid. Kapslarna ska tas med ett glas vatten. Estracyt-kapslarna ska inte tas samtidigt med mjölk, mjölkprodukter eller produkter som innehåller kalcium, magnesium eller aluminium (t.ex. antacida).

Behandlingen ska avbrytas om effekt inte har setts inom 4–6 veckor.

4.3 Kontraindikationer

Estracyt ska inte användas under följande förhållanden:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, estradiol, normustin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår leversjukdom
- svår hjärt- och kärlsjukdom: ischemisk eller tromboembolisk hjärt- och kärlsjukdom eller komplikationer relaterade till vätskeretention.

4.4 Varningar och försiktighet

Estracyt ska användas med försiktighet hos patienter med tromboflebit, trombos eller tromboemboliska händelser i anamnesen, speciellt om dessa har förknippats med tidigare estrogenbehandling. Försiktighet ska också iakttagas hos patienter med kärlsjukdomar i hjärnan eller kranskärlssjukdom.

Glukostolerans

Eftersom Estracyt kan orsaka nedsatt glukostolerans, ska diabetespatienter följas upp noggrant under behandling med Estracyt.

Högt blodtryck

Eftersom behandlingen kan förhöja blodtrycket, ska blodtrycket kontrolleras regelbundet.

Vätskeretention

Förvärrande av redan existerande eller begynnande perifert ödem eller hjärtsjukdom med förträngning har setts hos några patienter under behandling med Estracyt. Andra tillstånd som kan påverkas av vätskeretention, som epilepsi, migrän eller nedsatt njurfunktion, kräver noggrann övervakning.

Kalcium/fosfor-metabolism

Eftersom Estracyt kan påverka metabolismen av kalcium och fosfor, ska det användas med försiktighet hos patienter som har metabolisk skelettsjukdom med hyperkalcemi eller hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Leverfunktion

Estracyt kan metaboliseras dåligt hos patienter med nedsatt leverfunktion och ska då ges med försiktighet till dessa patienter. Leverfunktionstest ska utföras regelbundet.

Observera: Eftersom vissa endokrina funktioner och leverfunktioner påverkas av läkemedel innehållande estrogen kan motsvarande laboratorieanalyser påverkas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tricykliska antidepressiva

Estrogener har rapporterats förstärka både terapeutisk aktivitet och toxicitet hos tricykliska antidepressiva, eventuellt genom att hämma deras metabolism.

Mjölk, kalcium, magnesium, aluminium

Mjölk, mjölkprodukter och läkemedel som innehåller kalcium, magnesium eller aluminium kan minska absorptionen av Estracyt. Därför måste samtidigt intag av Estracyt och dessa undvikas. Mekanismen bakom denna interaktion är att estramustin bildar olösliga salter med flervärda metalljoner. Patienter som har prostatacancer med osteoblastiska metastaser löper risk för hypokalcemi, så kalciumnivåerna ska övervakas noggrant.

ACE-hämmare

Interaktioner mellan estramustin och ACE-hämmare kan förekomma, vilket kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom både estradiol och normustin har kända mutagena effekter, ska preventivmedel användas under behandling med Estracyt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna inkluderar gynekomasti, illamående/kräkningar och vätskeretention/ödem.

De allvarligaste biverkningarna är emboli, myokardischemi, kongestiv hjärtsvikt och angioödem.

I tabell 1 är biverkningarna presenterade enligt MeDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Anemi, leukopeni	Trombocytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vätskeretention		
Psykiska störningar			Förvirringstillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet		Letargi, huvudvärk	
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt	Hjärtinfarkt	Myokardischemi
Blodkärl		Emboli	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	Illamående och kräkning*, diarré*		
Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad			Angioödem**, allergisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti		Erekttil dysfunktion

*Särskilt under de två första veckorna av behandling.

**Angioödem (Quinckes ödem, larynxödem) kan förekomma. I flera av de rapporterade fallen, inklusive ett med dödlig utgång, behandlades patienter samtidigt med ACE-hämmare. Behandling med estramustin ska omedelbart avbrytas om angioödem uppstår.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Registret för läkemedelsbiverkningar

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Även om det hittills inte finns någon erfarenhet av överdosering, är det sannolikt att överdosering kan ge upphov till ovanligt kraftiga biverkningar, speciellt gastrointestinala symtom. Vid överdosering ska magsköljning utföras och symtomatisk behandling inledas. Blod- och levervärden ska följas upp under minst sex veckor efter överdosering av Estracyt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX11

Estramustinfosfat är ett läkemedel mot cancer. Dess metaboliter, estron och estradiol, har visats ha antigonadotrop effekt som sänker testosteronkoncentrationen till en nivå jämförbar med den som erhålls efter kirurgisk kastrering. Estramustin (den cytotoxiska metaboliten som uppkommer genom defosforylering av modersubstansen) genomgår ytterligare metabolism till estromustin. Både estramustin och estromustin har en mitoshämmande effekt på tumörcellerna: som ett resultat hämmas uppbyggnaden av mikrotubuli i metafase och nedbrytningen av mikrotubuli i interfase. Den hämmande effekten av estramustin på polymeriseringen av mikrotubuli har visats bero på en direkt interaktion med tubulin.

Estramustin och estromustin har hittats i humana prostatatumörceller efter behandling med estramustinfosfat. Högre nivåer av estramustin i tumörvävnad än i plasma mättes också hos samma patient.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen från magtarmkanalen av estramustinfosfat efter oral administrering är 30–60 %. Estramustinfosfat är en s.k. pro-drug: estramustinfosfat återfinns inte i oförändrad form i plasma efter oral administrering. Proteinbindningsgraden för estramustinfosfat är hög, 99 %. Även de aktiva metaboliterna, estramustin och estromustin, proteinbindningsgrad är hög. Estromustin är den huvudsakliga metaboliten i plasma. Även estradiol och estron bildas vid metabolismen av estramustinfosfat. Deras plasmakoncentration korrelerar linjärt med den givna dosen. Steady state-nivåerna av metaboliterna förändras inte vid långtidsbehandling. Halveringstiden för estramustin och estromustin i plasma är 10–20 timmar.

Estramustin och estromustin utsöndras via gallan och feces och återfinns inte i urin. Estradiol och estron metaboliseras ytterligare och utsöndras delvis via urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den orala LD₅₀-dosen för estramustinfosfat är större än 2 000 mg/kg kroppsvikt hos mus och råtta. En engångsdos påverkar huvudsakligen det hemolymfopoietiska och endokrina systemet samt de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen. Toxikologiska undersökningar med upprepad dosering har utförts i råtta, hund och apa.

Inga reproduktions- eller onkogenicitetsstudier har utförts. Inte heller föreningens mutagena potential har utretts fullständigt. Estramustinfosfat ska ändå, liksom andra estrogena och antimitotiska ämnen, anses toxiskt för reproduktionsorganen och potentiellt mutagent och karcinogent.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Natriumlaurylsulfat

Talk

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Kapselns skal:
Titandioxid (E171)
Gelatin

Tryckfärg:
Shellack
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Utfällning av estramustinfosfat sker i närvaro av kalcium, magnesium och aluminiumsalter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Förvaring

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 kapslar i brun glasburk som är försluten med skruvlock av polyetylen. I förpackningen finns en torkmedelsbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7365

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.12.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 27.2.2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.4.2020