

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)

Yardımcı maddeler 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:

- Estramustin sodyum fosfat, östradiol ya da nitrojen mustarda ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumlarında
- Ağır karaciğer hastalıklarında
- Aktif trombozu veya tromboembolik bozukluğu olan hastalarda 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 osteoblastik 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.

Orta şiddetli veya ciddi kemik iliği baskılanması olan hastalarda ESTRACYT dikkatli kullanılmalıdır. Kan değerleri düzenli olarak izlenmelidir.

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 aşılamadan 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 terapi 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 antidepressanların 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 arkasındaki mekanizma, estramustinin polivalent metal iyonlarla çözünemeyen tuzlar oluşturmasıdır.

Estramustin ve ADE inhibitörleri arasında, anjiyoödem riskinde artışa neden olabilecek bir etkileşim göz ardı edilmemelidir (bkz; Bölüm 4.8).

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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Östradiol ve nitrojen mustardın mutajenik olduğu bilindiğinden, ESTRACYT kullanan erkekler kontraseptif önlemler almalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

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

En ciddi reaksiyonlar, embolizm, miyokardiyal iskemi, konjestif kalp yetmezliği ve nadiren anjiyoödem görülür.

MedDRA sistemi organ sınıfı ve sıklığına göre düzenlenerek bildirilmiş reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, lökopeni

Yaygın: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Sıvı retansiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyonel durum ve depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı ve letarji

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Konjestif kalp yetmezliği

Yaygın: Miyokart infarktüsü

Bilinmiyor: İskemik kalp hastalığı,

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Embolizm

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı ve kusma*, diyare*

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem**, alerjik deri döküntüsü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kaslarda güçsüzlük

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti

Bilinmiyor: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerine dair hastalıklar

Bilinmiyor: Enjeksiyon yeri trombozu (IV çözeltisi)

* Özellikle tedavinin ilk iki haftasında.

** Anjioödem (Quincke ödemi, larinks ödemi) oluşabilir. Ölümcül olanlar da dahil olmak üzere bildirilen birçok vakada, hastalara aynı zamanda ADE inhibitörleri veriliyordu. Anjioödem oluşması halinde estramustinle tedaviye derhal son verilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Spesifik bir antidotu yoktur. Günümüze değin her ne kadar ESTRACYT'in aşırı dozda alınmasıyla 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:

ESTRACYT, östradiol ve nitrojen mustardın kimyasal bileşiminden oluşur. İlerlemiş prostat kanserinde etkilidir.

Estramustin fosfat (EMP) kendine özgü çift yönlü etki mekanizmasına sahiptir. Bütün halde bulunan molekül, bir antimitotik ajan olarak hareket eder; karbamat ester hidrolizinden sonra, metabolitler serbest kalmış östrojenleri bağlamak ve anti-gonadotropik etki uygulamak için hareket eder. Klinik yan etkilerin azlığı estramustinin tümör dokusundaki proteinlere bağlanması ve böylece hedef bölgede ilacın birikmesinden dolayı olabilir. ESTRACYT ayrıca zayıf östrojenik ve anti-gonadotropik özelliğe sahiptir.

ESTRACYT normal terapötik dozlarda kemik iliği baskılanmasına çok az düzeyde sebep olur veya hiç sebep olmaz. ESTRACYT daha önce ilaç tedavisi almamış ayrıca konvansiyonel hormon tedavilerine cevap vermemiş hastalarda etkilidir.

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 estramustine 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 (EAA_{po} / EAA_{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

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında estramustin fosfatın hem östrojenik hem de sitotoksik etkisindeki değişiklikler ile başlıca hedef organlar, hemolenfopoetik ve endokrin sistemler ile dişi ve erkek üreme organlarıdır.

Üreme veya onkojenisite çalışmaları yapılmamış ve bileşiğin tam olarak mutajenik olduğu araştırılmamıştır. Yine de estramustin fosfat diğer östrojenik ve antimitotik ajanlar gibi üreme sistemi üzerinde toksik olduğu varsayılmalı ve potansiyel olarak mutajenik ve karsinojenik olarak değerlendirilmelidir.

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 Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

103/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.11.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ