

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estracyt 140 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 140 mg de fosfato de estramustina (como fosfato sódico monohidrato de estramustina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de color blanco opaco, conteniendo un polvo blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del carcinoma de próstata en estadios avanzados, especialmente en casos refractarios al tratamiento hormonal con tumores pobremente diferenciados.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Estracyt se administra por vía oral.

La dosis recomendada es 2-3 cápsulas tomadas dos veces al día.

La respuesta al tratamiento deberá observarse a las 3-4 semanas; si no se observara respuesta en ese periodo, deberá interrumpirse el tratamiento.

##### *Población pediátrica*

No se dispone de datos.

##### Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse al menos una hora antes, o dos horas después de las comidas. Las cápsulas deben ingerirse con un vaso de agua. Leche, productos lácteos o medicamentos que contengan calcio, magnesio o aluminio (por ej. antiácidos) no deben tomarse simultáneamente con las cápsulas de estramustina.

En caso de olvidar tomar las cápsulas, se esperará hasta el momento de realizar la siguiente administración.

##### **Insuficiencia hepática:**

La administración de estramustina a pacientes con alteración hepática deberá realizarse con precaución (ver sección 4.4.).

##### **Insuficiencia renal:**

Debido a que estramustina puede afectar el metabolismo del calcio y del fósforo, deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4.).

### 4.3. Contraindicaciones

No se administrará estramustina a pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática grave.
- Enfermedad cardiovascular grave: isquémica, tromboembólica o complicaciones relacionadas con la retención de líquidos.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos cardiovasculares:

Estramustina debe ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de tromboflebitis, trombosis o alteraciones tromboembólicas, particularmente si se asocia a una terapia estrogénica. Asimismo, se administrará con precaución a pacientes con una enfermedad vascular cerebral o con enfermedad coronaria.

Tolerancia a la glucosa:

Debido a que la tolerancia a la glucosa puede disminuir, deberá realizarse un estrecho seguimiento de los pacientes diabéticos mientras reciben tratamiento con estramustina.

Presión arterial elevada:

Debido a la posible aparición de hipertensión, la presión arterial deberá vigilarse periódicamente.

Retención de líquidos:

En algunos pacientes que recibían tratamiento con estramustina, se ha observado una exacerbación del edema periférico o la enfermedad cardíaca congestiva preexistente o incipiente. Otras condiciones que podrían verse afectadas por una retención de líquidos tales como: epilepsia, migraña o disfunción renal, requieren una atenta observación.

Metabolismo del calcio/fósforo:

Estramustina puede afectar el metabolismo del calcio y del fósforo, debiéndose usar con precaución en pacientes con enfermedades del metabolismo óseo asociadas a una hipercalcemia o en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con cáncer de próstata y metástasis osteoblásticas tienen riesgo de sufrir una hipocalcemia, debiéndose vigilar estrechamente en ellos los niveles de calcio.

Insuficiencia hepática:

El metabolismo de estramustina puede verse disminuido en pacientes con alteración de la función hepática, por lo que deberá administrarse con precaución a tales pacientes. Se realizarán pruebas para determinación de la función hepática, a intervalos regulares.

Como los medicamentos que contienen estrógenos afectan algunas funciones hepáticas y endocrinas, se verán afectados los correspondientes valores en las pruebas analíticas.

La acción y toxicidad de los antidepresivos tricíclicos puede verse aumentada por la administración de estrógenos, por lo que deberá guardarse la debida precaución cuando se administre estramustina.

Dada la posibilidad de una interacción entre estramustina y los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5.), se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente estos medicamentos, ya que se ha notificado la aparición de trastornos del sistema inmunológico. En caso de aparición de angioedema, deberá suspenderse la administración de estramustina inmediatamente (ver sección 4.8.).

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones: La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunodeprimidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo estramustina, puede provocar infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con estramustina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha notificado que los estrógenos aumentan tanto la actividad terapéutica como la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos, probablemente por inhibición de su metabolismo.

La leche, los productos lácteos o los medicamentos que contienen calcio, magnesio o aluminio pueden alterar la absorción de estramustina, consecuentemente debe evitarse su toma simultánea. El mecanismo que hay detrás de esta interacción es la formación de sales insolubles de estramustina con iones metálicos polivalentes.

No puede descartarse la existencia de una interacción entre la estramustina y los inhibidores de la ECA conducente, posiblemente, a un mayor riesgo de angioedema (ver secciones 4.4. y 4.8.).

La administración concomitante de estramustina con vacunas de virus vivos o atenuados debe evitarse por la posibilidad de provocar infecciones graves o fatales. La respuesta a las vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Tanto el estradiol como las mostazas nitrogenadas son mutagénicos. Deberá advertirse a los pacientes que tomen medidas contraceptivas durante el tratamiento con Estracyt (ver sección 5.3.).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Estracyt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen ginecomastia, náuseas/vómitos y retención de líquidos/edema.

Las reacciones adversas más graves son embolismo, isquemia de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y angioedema.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación se han ordenado siguiendo la convención para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia	Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos		
Trastornos psiquiátricos			Estado confusional, depresión
Trastornos del sistema nervioso		Letargia, cefalea	
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca	Infarto de miocardio	Isquemia de miocardio

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	congestiva		
Trastornos vasculares		Embolia	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos*, diarrea*		
Trastornos hepatobiliares	Función hepática alterada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Angioedema**, dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Pérdida de fuerza muscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia		Disfunción eréctil

\* En particular, durante las dos primeras semanas de tratamiento.

\*\* Angioedema (edema de Quincke, edema de laringe). En muchos casos notificados, entre los que se incluye uno mortal, los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la ECA de forma concomitante. Si aparece angioedema, el tratamiento con estramustina debe ser interrumpido de inmediato.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

Aunque hasta la fecha no se dispone de experiencia acerca de la sobredosificación, parece razonable esperar que tales episodios den lugar a pronunciadas manifestaciones de conocidas reacciones adversas, particularmente síntomas gastrointestinales. En caso de sobredosificación, evacuar el contenido gástrico mediante lavado gástrico e iniciar el tratamiento sintomático oportuno. Deberán vigilarse los parámetros hematológicos y hepáticos durante al menos las seis semanas siguientes a la sobredosificación con estramustina.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX11.

El fosfato de estramustina es un singular medicamento antitumoral que posee un mecanismo de acción doble. Se ha demostrado que estrona y estradiol, productos del metabolismo del fosfato estramustina, ejercen una acción antigonadotrófica que da lugar a una reducción en los niveles de testosterona que alcanzan valores similares a los observados tras una castración quirúrgica.

Estramustina, metabolito citotóxico formado por desfosforilación del compuesto inicial, es metabolizado seguidamente formándose estromustina. Ambos metabolitos tienen efectos antimetabólicos en células tumorales; estos efectos son producidos por la inhibición de la formación de microtúbulos en la metafase y por la biodegradación de los microtúbulos en la interfase. Los efectos sobre los microtúbulos también han sido demostrados en xenoinjertos de tumor de próstata humanos *in vivo*. Se

ha demostrado que la inhibición de la polimerización de los microtúbulos por la estramustina se debe a una interacción directa con la tubulina. Además, se ha observado una interacción entre estramustina y las proteínas relacionadas con el microtúbulo.

Se ha demostrado que estramustina modula la función de la P-glicoproteína en líneas celulares resistentes, incrementando así la acumulación intracelular de medicamento y potenciando la citotoxicidad de los medicamentos citotóxicos que se administren simultáneamente. Esta capacidad moduladora podría constituir la base del sinergismo hallado entre estramustina y otros medicamentos tales como paclitaxel, vinblastina, etopósido y doxorubicina, en células de tumor de próstata humanas *in vitro*. Hay datos que demuestran la existencia de un efecto sinérgico de estramustina y etopósido *in vivo*, en tumores de próstata de rata, respaldando también esta hipótesis.

Este efecto de potenciación se ha observado en ensayos de fase II.

Se ha demostrado que la administración de Estracyt en combinación con vinblastina, etopósido o paclitaxel da lugar a una mejor respuesta que con los medicamentos por separado, sin que aumente la toxicidad.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La absorción del fosfato de estramustina administrado por vía oral desde el tracto gastrointestinal es de 30-60%. El fosfato de estramustina forma una sal casi insoluble con calcio y otros iones metálicos polivalentes, lo que puede reducir la absorción. Por consiguiente, nunca debe administrarse Estracyt junto con leche, productos lácteos o antiácidos.

El fosfato de estramustina es un profármaco que no se halla en plasma tras la administración oral. La unión a proteínas del fosfato de estramustina es del 99%. Además, los metabolitos activos estramustina y estromustina también se unen en un elevado porcentaje a las proteínas. La estromustina es el principal metabolito en plasma. Estrona y estradiol se forman en el metabolismo del fosfato de estramustina. Los niveles plasmáticos de estos metabolitos muestran una correlación lineal con la dosis administrada.

Los niveles en el estado de equilibrio de los metabolitos no se modifican durante el tratamiento a largo plazo. Las semividas plasmáticas de estramustina y estromustina son de 10 a 20 horas.

Estramustina y estromustina se excretan por bilis y heces, no apareciendo en orina. Estrona y estradiol se metabolizan seguidamente y se eliminan parcialmente en la orina.

Después del tratamiento con fosfato de estramustina, se ha detectado la presencia de estramustina y estromustina en tejido tumoral prostático humano. Se han observado niveles de estramustina y estromustina más elevados en tejido tumoral que en plasma. Ello puede deberse a que estramustina y estromustina son absorbidos en el tejido prostático por unirse a una proteína presente en el tejido tumoral prostático.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL<sub>50</sub> del fosfato de estramustina administrado por vía oral a ratones y ratas es >2000 mg/kg. La DL<sub>50</sub> del fosfato de estramustina administrado por vía intravenosa es 440 mg/kg y 192 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente, y entre 400 mg/kg y 800 mg/kg en perros. Los órganos diana tras administrar una dosis única son los sistemas hemolinfopoyético y endocrino así como los órganos de la reproducción.

Se han examinado los efectos tóxicos tras la administración repetida en ratas, perros y monos. Los órganos diana después de administrar el fosfato de estramustina por vías oral e intravenosa en estos animales son los sistemas hemolinfopoyético y endocrino, y los órganos de la reproducción. En perros y monos, los cambios observados en esos órganos/sistemas están principalmente relacionados con el efecto estrogénico del medicamento, mientras que en ratas se observan tanto el efecto estrogénico como el citotóxico.

No se han realizado estudios sobre reproducción o carcinogenicidad y no se ha investigado completamente la mutagenicidad del medicamento. No obstante, al igual que otros medicamentos estrogénicos y antimetabólicos, debe considerarse que el efecto del fosfato de estramustina es tóxico en los órganos de la reproducción, y potencialmente mutagénico y carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Talco

Laurilsulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200)

Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

#### Tinta de impresión

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Hidróxido de amonio (E527)

### **6.2. Incompatibilidades**

El fosfato de estramustina precipita en presencia de sales de calcio, magnesio o aluminio.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar el envase en el embalaje exterior.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio topacio de Tipo III con tapón a rosca de polietileno. Cada envase contiene 100 cápsulas duras.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa 20 B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

España

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

54.190

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

24 Febrero 1978 / 29 Febrero 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2015.