

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Estracyt, kapsler, hårde

**0. D.SP.NR.**  
3145

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Estracyt

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Estramustinphosphat 140 mg som estramustinnatriumphosphat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Kapsler, hårde

Kapslerne er hvide, uigennemsigtige og mærket ”ESTRACYT KPh 750”.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1. Terapeutiske indikationer**  
Visse maligne lidelser, specielt cancer prostatae.

**4.2. Dosering og indgivelsesmåde**

Individuel:

Voksne: 280-420 mg (2-3 kapsler) 2 gange dagligt. Kapslerne tages mindst 1 time før eller tidligst 2 timer efter et måltid.

Kapslerne synkes hele med et glas vand.

Kapslerne må ikke indtages sammen med mælk, mælkeprodukter, lægemidler der indeholder calcium eller sammen med antacida (se pkt. 5.2).

Behandlingen gives kontinuerligt, men afbrydes, hvis der ikke ses effekt i løbet af 3-4 uger. Når effekten er opnået, er vedligeholdelsesdosis 560 mg (4 kapsler) dagligt.

Nedsat leverfunktion:

Forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:  
Forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Børn:  
Estracyt bør ikke anvendes til børn pga. manglende dokumentation for sikkerhed og effekt.

#### **4.3. Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for estramustinphosphat, estradiol, kvælstofsennepsgas eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
- Svært nedsat leverfunktion.
- Alvorlig hjerte-karsygdom: iskæmiske, tromboemboliske eller komplikationer forbundet med væskeretention.

#### **4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Estracyt bør kun anvendes under tilsyn af en læge med særligt kendskab til antineoplastisk behandling.

Kapslerne skal synkes hele.

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

Estracyt bør anvendes med forsigtighed til patienter med tromboflebit, trombose eller tromboemboliske lidelser i anamnesen, især i forbindelse med tidligere østrogen-behandling.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med moderat til svær knoglemarvsuppression, ulcus pepticum, cerebrovaskulær eller koronararteriesygdom.

Diabetespatienter bør følges nøje under Estracyt-behandling, da glucosetoleransen kan reduceres.

Blodtrykket bør måles regelmæssigt, da hypertension kan forekomme.

Tilstande der påvirkes af væskeretention, f.eks. epilepsi, migræne og nyredysfunktion, kræver nøje overvågning. Forværring af præeksisterende eller begyndende perifært ødem eller kronisk venstresidig hjerteinsufficiens er set hos nogle patienter i estramustin-behandling.

Estramustin kan påvirke metabolismen af calcium og phosphor, og skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med metaboliske knoglesygdomme forbundet med hyperkalcæmi eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Calciumniveauet bør kontrolleres nøje, da patienter med cancer prostatae og osteoblastisk metastaser har en risiko for at udvikle hypokalcæmi,

Estramustin metaboliseres dårligt hos patienter med leverinsufficiens, derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter. Leverfunktionen kan påvirkes af østrogenholdige lægemidler, og der bør udføres regelmæssig kontrol af leverfunktionen.

Ved langvarig behandling tilrådes regelmæssig kontrol af blodbilledet.

Estracyt kan have mutagene virkninger. Derfor bør mænd, som er seksuelt aktive anvende sikker antikonception under behandlingen (se pkt. 4.6).

*Immunsuppressiv effekt/ Øget modtagelighed for infektioner*

Anvendelse af levende eller svækkede levende vacciner hos patienter, der er immunkompromitterede pga. behandling med kemoterapeutiske stoffer, herunder estramustin, kan resultere i alvorlige eller fatale infektioner. Vaccination med en levende vaccine bør derfor undgås hos patienter, der får estramustin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan anvendes, men respons på denne type vaccine kan være reduceret.

Estracyt kan have mutagene virkninger. Derfor bør mænd, som er seksuelt aktive anvende sikker antikonception under behandlingen (se pkt. 4.6).

**4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Absorptionen af estramustinnatriumphosphat reduceres ved samtidig indtagelse af antacida, calcium-, magnesium-, aluminiumholdige præparater samt mælkeprodukter. Samtidig anvendelse af disse præparater bør derfor undgås.

Mekanismen bag denne interaktion skyldes, at estramustin danner uopløselige salte med polyvalente metalioner.

Østrogener kan øge terapeutisk aktivitet og toksicitet af tricyclisk antidepressiva (TCA), sandsynligvis pga. hæmning af TCAs metabolisme.

Det kan ikke udelukkes, at der er en interaktion mellem Estracyt og ACE-hæmmere, som muligvis kan øge risikoen for angioneurotisk ødem (se pkt. 4.8).

**4.6. Graviditet og amning**

Estradiol og kvælstofsennepegas er mutagene, mænd bør anvende effektiv antikonceptionsmidler under behandling.

**4.7. Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8. Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er gynækomasti, kvalme/opkastning og væskeretention/ødem. De mest alvorlige bivirkninger er emboli, iskæmisk hjertesygdom kronisk venstresidig hjerteinsufficiens og angioneurotisk ødem.

<b>Blod og lymfesystem</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Leukopeni, anæmi.
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Trombocytopeni.
<b>Immunsystemet</b> Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Overfølsomhedsreaktioner.
<b>Metabolisme og ernæring</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Væskeretention.

<b>Psykiske forstyrrelser</b> Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Depression, forvirring.
<b>Nervesystemet</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Letargi, hovedpine.
<b>Hjerte</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens.  Myokardieinfarkt.  Iskæmisk hjertesygdom.
<b>Vaskulære sygdomme</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Emboli.  Hypertension.
<b>Mave-tarmkanalen</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Kvalme og opkastning*, diaré*.
<b>Lever og galdeveje</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Nedsat leverfunktion.
<b>Hud og subkutane væv</b> Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Angioneurotisk ødem**, allergisk hududslæt.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Muskelsvaghed
<b>Det reproduktive system og mammae</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Gynækomasti.  Erektile dysfunktion.

\*Især under de 2 første ugers behandling.

\*\*Angioneurotisk ødem (Quinckes ødem, larynxødem): I flere rapporterede tilfælde, herunder et med dødelig udgang, blev patienterne samtidig behandlet med ACE-hæmmere. Hvis angioneurotisk ødem opstår, skal Estracyt-behandlingen straks afbrydes.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

#### **4.9. Overdosering**

Symptomer:

Der er ikke erfaring med overdosering, men det kan forventes, at sådanne episoder vil fremkalde forstærkede manifestationer af de kendte bivirkninger, især gastrointestinale symptomer samt knoglemarvssuppression.

Behandling:

Der bør foretages ventrikelskylning og symptomatisk og understøttende behandling bør initieres. Hæmatologi og leverparametre bør kontrolleres i mindst 6 uger efter overdosering med estramustin.

Der findes ingen specifik antidot.

#### **4.10. Udlevering**

A

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0. Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L 01 XX 11

#### **5.1. Farmakodynamiske egenskaber**

Estramustinphosphat (EMP) er et antitumor lægemiddel med en dobbelt virkningsmekanisme. Ved metaboliseringen af estramustinphosphat dannes estron og estradiol, som har antigonadotrofsk aktivitet. Dette medfører nedsatte testosteron niveauer svarende til dem, der opnås ved kirurgisk kastration. Estramustin, som er den cytotoxiske metabolit, der dannes ved dephosphorylering af modersubstansen, metaboliseres yderligere til estromustin. Begge disse metabolitter har antimittotisk virkning i tumorceller.

Virkingen skyldes en hæmning i dannelsen af microtubuli i metafasen og en nedbrydning af microtubuli i interfasen. Estramustins virkning på microtubuli er også vist i humane prostata tumorer in vivo. Hæmningen af microtubuli polymerisationen skyldes en direkte interaktion med tubulin. Endvidere er der vist en interaktion mellem estramustin og de microtubuli associerede proteiner (MAP).

Estramustin har for nylig vist sig at modulere funktionen af P-glyco-protein i resistente cellelinier og derved forøge den intracellulære lægemiddelakkumulation samt øge cytotoxiciteten af samtidigt administrerede cytotoxiske lægemidler. Denne virkning kunne være grundlaget for den synergi mellem estramustin og andre stoffer som paclitaxel, vinblastin, etoposid og doxorubicin, som er fundet i humane prostata tumor celler in vitro.

Data, som viser en synergistisk virkning af estramustin og etoposid in vivo mod rotte prostata tumorer støtter også denne hypotese. Denne forstærkende virkning er for nylig blevet set i fase II forsøg. Estracyt i kombination med enten vinblastin, etoposid eller taxol gav et bedre response end de enkelte stoffer alene og uden at forøge toksiciteten.

## 5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorptionen af oralt administreret estramustinphosphat fra mave-tarmkanalen er 30-60%. EMP danner et næsten uopløseligt salt med calcium og andre polyvalente metalioner, som reducerer absorptions hastigheden. Estracyt kapsler bør derfor ikke indtages sammen med mælk eller mælkeprodukter og heller ikke sammen med antacida. EMP er et pro-drug. Intakt EMP genfindes ikke i plasma efter oral administration. EMP's proteinbindingsgrad er 99%. De aktive metabolitter estramustin og estromustin har også en høj proteinbindingsgrad. Estromustin er hovedmetabolitten i plasma. Estradiol og estron dannes under metabolismen af EMP. Disse metabolitters plasmaniveauer er lineært korreleret med den givne dosis. Metabolitternes steady state niveauer ændres ikke under langtids behandling. Plasma halveringstiden for estramustin og estromustin er 10-20 timer.

Estramustin og estromustin udskilles via galden og med fæces og ses ikke i urinen. Estradiol og estron metaboliseres yderligere og udskilles delvis i urinen.

Efter intravenøs indgift af EMP er metabolismen den samme som efter oral administration bortset fra at intakt estramustinphosphat genfindes i plasma med en halveringstid på ca. 1,3 timer.

Estramustin og estromustin er fundet i humant prostata tumorbvæv efter EMP-behandling. Hos patienter er der fundet højere niveauer af estramustin i tumorbvæv end i plasma. Årsagen til dette kan være, at estramustin og estromustin optages i prostatavæv ved hjælp af binding til et særligt protein som findes i prostata.

## 5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Den orale LD<sub>50</sub> for estramustinphosphat er > 2000 mg/kg for mus og rotter. Den intravenøse LD<sub>50</sub> er 440 og 192 mg/kg for henholdsvis mus og rotter og mellem 400 og 800 mg/kg for hunde. Målorganerne efter enkeltdosis indgift er det hæmolympoietiske og det endokrine system samt reproduktionsorganerne. Den toksiske virkning efter gentagen indgift er undersøgt hos rotter, hunde og aber. Målorganerne efter oral og intravenøs EMP administration hos disse dyrearter er det hæmolympoietiske og det endokrine system samt reproduktionsorganerne. Hos hunde og aber er de forandringer, som er observeret i disse organer/systemer hovedsagelig forbundet med stoffets østrogene virkning, hvorimod der hos rotter både er set østrogene og cytotoxiske virkninger.

Der er ikke udført reproduktions- eller onkogenetiske undersøgelser og stoffets mutagenicitet er ikke fuldstændigt undersøgt. Ikke desto mindre må EMP, som andre østrogene og antimitotiske stoffer betragtes som toksisk overfor reproduktionsorganerne og potentielt mutagent og carcinogent.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1. Hjælpemidler**

Natriumlaurilsulfat  
Talcum  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid vandfri

Kapsel:  
Gelatine, titandioxid (E171)

Blæk:  
Jernoxid (E172), shellac

### **6.2. Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3. Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4. Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

### **6.5. Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletbeholder (brunt glas) med polyethylen forsegling og skruelåg. Der er et tørremiddel af silica lagt i glasset.

Pakningsstørrelse: 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6. Regler for destruktion og anden håndtering**

Emballage og ikke anvendt lægemiddel afleveres til apotek/leverandør eller kommunal modtageordning i henhold til gældende regler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

06586

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 1975  
Dato for seneste fornyelse: 28. september 2007

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. december 2015