

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Estracyt 140 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém, fosfato de estramustina, na forma de sal dissódico, equivalente a 140 mg de fosfato de estramustina.

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma prostático em estadios avançados, particularmente em doentes com tumores, que não apresentaram resposta ao tratamento hormonal e como terapia primária em doentes com factores de prognóstico desfavoráveis ao tratamento hormonal.

4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

O Estracyt deve ser administrado por profissionais de saúde experientes no uso da terapêutica antineoplásica.

A dose diária varia entre 7-14 mg/kg de peso corporal (4-8 cápsulas) divididas em 2 (ou 3) administrações. A dose inicial recomendada é de 4-6 cápsulas de forma a atingir a dose de pelo menos, 10 mg/kg.

As cápsulas devem ser administradas pelo menos 1 hora antes, ou 2 horas após as refeições. Devem engolir-se as cápsulas com um copo de água. O leite, produtos lácteos ou medicamentos que contenham cálcio, magnésio ou alumínio (como sejam os anti-ácidos) não deverão ser administrados concomitantemente com Estracyt cápsulas.

Se após 4-6 semanas não houver efeito, o tratamento deve ser interrompido.

4.3 Contra-indicações

O Estracyt não deve ser administrado a doentes com as seguintes condições:

- Hipersensibilidade à estramustina, ao estradiol, à mostarda de nitrogénio ou a qualquer dos excipientes de Estracyt.
- Doença hepática grave.
- Doença cardiovascular grave: isquémia, tromboembolias ou complicações relacionadas com a

retenção de fluidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Estracyt deve ser administrado com precaução em doentes com história de tromboflebite, trombose ou doença tromboembólica, especialmente se estas situações estiverem associadas à terapêutica com estrogénios. O Estracyt deve ser também administrado com precaução em indivíduos com doenças vasculares cerebrais ou doença coronária.

Tolerância à glucose - Uma vez que a tolerância à glucose pode estar diminuída, os doentes diabéticos devem ser cuidadosamente observados enquanto estiverem sob terapêutica com Estracyt.

Pressão sanguínea elevada - Devido à possibilidade de ocorrência de hipertensão, a pressão sanguínea deve ser monitorizada periodicamente.

Retenção de fluidos – Observou-se exacerbação do edema periférico incipiente ou pré-existente ou da doença cardíaca congestiva em alguns doentes sob terapêutica com Estracyt. Outras condições que podem ser influenciadas pela retenção de fluidos, tais como a epilepsia, enxaqueca, ou disfunção renal, requerem uma observação cuidadosa.

Metabolismo do cálcio/fósforo - Uma vez que o Estracyt pode influenciar o metabolismo do cálcio e do fósforo, deve ser administrado com precaução a doentes com patologias ósseas metabólicas associadas a hipercalemia ou em doentes com insuficiência renal. Os doentes com carcinoma da próstata e metástases osteoblásticas têm um risco elevado de hipocalcemia, pelo que os seus níveis de cálcio deverão ser cuidadosamente monitorizados.

O Estracyt pode ser fracamente metabolizado em doentes com a função hepática diminuída, devendo ser administrado com precaução em tais doentes. Os testes à função hepática deverão ser efectuados em intervalos regulares.

Nota: Uma vez que algumas das funções endócrinas e hepática são influenciadas pelos medicamentos que contém estrogénios, os parâmetros laboratoriais correspondentes poderão ser afectados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estrogénios aumentam, quer a actividade terapêutica quer a toxicidade, dos antidepressivos tricíclicos, provavelmente pela inibição do seu metabolismo.

O leite, produtos lácteos ou medicamentos que contenham cálcio, magnésio ou alumínio, podem diminuir a absorção de Estracyt, pelo que não deverão ser administrados concomitantemente. O mecanismo responsável por esta interacção baseia-se na formação de sais insolúveis de estramustina com iões metálicos polivalentes.

Não se pode excluir a possibilidade de interacção entre o Estracyt e os inibidores-ECA, devido ao risco aumentado de ocorrência de edema angioneurótico (ver secção 4.8. *Efeitos Indesejáveis.*)

4.6 Gravidez e aleitamento

Sabe-se que, quer o estradiol quer a mostarda de nitrogénio são mutagénicos e por isso, os doentes sob terapêutica com Estracyt deverão utilizar métodos contraceptivos adequados durante o período de tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Estracyt não afecta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos mais comuns incluem a ginecomastia e impotência, náuseas/vómitos e retenção de fluídos/edema.

As reacções mais graves são: tromboembolismo, doença isquémica cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e, raramente, edema angioneurótico.

As reacções descritas consoante o sistema orgânico são as seguintes:

Cardiopatias e vasculopatias:

- Retenção de fluidos;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Doença isquémica cardíaca, enfarte do miocárdio;
- Tromboembolismo;
- Hipertensão.

Doenças gastrointestinais:

- Náuseas e vómitos, especialmente durante as duas primeiras semanas de tratamento.
- Diarreia.

Afecções hepatobiliares:

- Insuficiência hepática.

Doenças do sangue:

- Ocorrem raramente casos de anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Doenças endócrinas:

- Ginecomastia e impotência.

Doenças do sistema nervoso:

- Fraqueza muscular, depressão, dores de cabeça, confusão e apatia, mas que raramente ocorrem.

Doenças do sistema imunitário:

- Foram relatadas reacções de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas alérgicas. Pode ocorrer raramente edema angioneurótico (Edema de Quincke, edema da laringe). Em muitos dos casos relatados, incluindo um caso fatal, os doentes estavam a ser tratados concomitantemente com inibidores-ECA. Caso ocorra uma situação de edema angioneurótico, a terapêutica com Estracyt deverá ser imediatamente suspensa.

4.9 Sobredosagem

Apesar de não existir experiência de sobredosagem até à data, é razoável supor que tais episódios possam produzir manifestações pronunciadas dos efeitos adversos conhecidos, particularmente sintomas gastro-intestinais. Caso ocorra sobredosagem, o conteúdo gástrico deve ser evacuado por lavagem gástrica e deve iniciar-se a terapia sintomática.

Os parâmetros hematológicos e hepáticos devem ser monitorizados durante pelo menos seis semanas após a sobredosagem com o Estracyt.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: 16.1.4 – CITOTÓXICOS. Inibidores da topoisomerase I
Código ATC: L01XX11 ESTRAMUSTINE

O fosfato de estramustina é um fármaco anti-tumoral com um duplo mecanismo de acção. A estrona e o estradiol, produtos do metabolismo do fosfato de estramustina, apresentam actividade anti-gonadotrófica, originando uma redução nos níveis de testosterona, semelhante ao que se verifica após castração cirúrgica. A estramustina, o metabolito citotóxico, produzido por desfosforilação do composto original, sofre uma outra metabolização e forma-se a estromustina; ambos os metabolitos tem um efeito antimitótico nas células tumorais. Este efeito depende da inibição da formação de microtúbulos na metafase e uma diminuição de microtúbulos na interfase. Os efeitos da estramustina no microtúbulo também foram demonstrados nos tumores humanos da próstata, xenoenxertados *in vivo*. Ficou demonstrado que a inibição da polimerização do microtúbulo pela estramustina é devida a uma interacção directa com a tubulina. Por outro lado, ficou demonstrado, haver interacção entre a estramustina e as proteínas associadas ao microtúbulo.

Recentemente, foi demonstrado que a estramustina é capaz de modular a função da P-glicoproteína em linhas de células resistentes, aumentando assim a acumulação do fármaco ao nível intracelular e aumentando a citotoxicidade de fármacos citotóxicos administrados em simultâneo. Esta capacidade modeladora pode ser a base do sinergismo encontrado nas células tumorais prostáticas *in vitro* entre a estramustina e outros agentes tais como o paclitaxel, vimblastina, etoposido e doxorubicina.

Esta hipótese é também suportada por estudos que demonstraram um efeito sinérgico da estramustina e etoposido efectuados *in vivo* em tumores prostáticos do rato.

O Estracyt, em combinação quer com a vimblastina, quer com o etoposido ou o taxol, produziu uma resposta mais favorável do que cada fármaco isoladamente, sem aumento de toxicidade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi estudada a absorção, após a administração oral de uma cápsula de fosfato de estramustina radiomarcado. A absorção por administração por via oral foi de aproximadamente 75% em comparação com a administração por via intravenosa.

O fosfato de estramustina é um pró-fármaco. É rapidamente desfosforilado no tracto gastrointestinal a estramustina e, após a administração oral, não se encontra fosfato de estramustina intacto, no plasma. O grau de ligação do fosfato de estramustina às proteínas é de

99%. A estramustina é metabolizada em estromustina que é o principal metabolito presente no plasma. A biodisponibilidade oral relativa (AUC_{po}/AUC_{iv}) da estromustina é elevada; cerca de 90% em doentes em jejum. Tanto a estramustina como a estromustina são citotóxicas e possuem um elevado nível de ligação às proteínas. A semi-vida de eliminação da estromustina é de cerca de 80 horas. A estramustina e a estromustina são posteriormente metabolizadas nos estrogénios correspondentes: estradiol e estrona.

Os níveis plasmáticos do fosfato de estramustina e seus metabolitos estão directamente relacionados com a dose oral administrada. Os níveis de metabolitos no estado estacionário não se alteram durante o tratamento prolongado.

A estramustina e a estromustina são excretadas na bÍlis e fezes e não aparecem na urina. O estradiol e a estrona são posteriormente metabolizados e parcialmente excretados na urina.

A estramustina e estromustina foram detectadas no tecido tumoral prostático humano, após o tratamento com o fosfato de estramustina. Foram encontrados, nos doentes, teores mais elevados de estramustina e estromustina no tecido tumoral do que no plasma. A razão para tal poderá ser devida ao facto da estramustina e a estromustina serem retidas no tecido prostático através da ligação a uma proteína especial que ficou demonstrado existir no tecido tumoral da próstata.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A DL_{50} do fosfato de estramustina oral é superior a 2000 mg/kg para ratinhos e ratos.

A DL_{50} por via intravenosa é de 440 e 192 mg/kg para ratinhos e ratos, respectivamente, e entre 400 e 800 mg/kg para cães. Os principais alvos, após uma única dose, são os sistemas endócrino e hemolinfopoiético e os órgãos de reprodução masculinos e femininos. Os efeitos tóxicos após administração repetida, foram investigados nos ratos, cães e macacos. Os principais alvos da administração oral e intravenosa do fosfato de estramustina nas espécies animais acima mencionadas, são os sistemas endócrino e hemolinfopoiético e os órgãos de reprodução masculinos e femininos. Nos cães e nos macacos, as alterações verificadas nos órgãos/sistemas estão principalmente relacionadas com o efeito estrogénico do composto, enquanto que nos ratos se verificaram os efeitos estrogénico e citotóxico.

Não se levaram a efeito estudos sobre a reprodução ou sobre a carcinogenicidade, e a mutagenicidade do composto ainda não foi totalmente investigada. No entanto, o fosfato de estramustina, como quaisquer outros agentes estrogénicos e antimitóticos, deve ser considerado tóxico para o aparelho reprodutor e potenciamente mutagénico e carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

As cápsulas contêm laurilsulfato de sódio, talco, estearato de magnésio e sílica.

6.2 Incompatibilidades

Precipitação do fosfato de estramustina na presença do cálcio ou sais de magnésio ou alumínio.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Seis meses, após a abertura da embalagem.

6.4 Precauções particulares de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 100 cápsulas.

As cápsulas são acondicionadas em frasco de vidro castanho com cápsula de segurança de polietileno e tampa de rosca. São acondicionadas com sílica, agente excicante. O frasco conjuntamente com o folheto informativo é acondicionado em cartonagem apropriada.

6.6 Instruções de utilização/manuseamento

O Estracyt deve ser administrado por profissionais de saúde experientes no uso da terapia antineoplásica.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.

Lagoas Park

Edifício 10

2740-244 Porto Salvo

8. NÚMERO DE REGISTO

8537803

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Novembro de 1982

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maior 2019