

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME 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.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de 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 terapêutica primária em doentes com fatores de prognóstico desfavoráveis ao tratamento hormonal.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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.

Modo de administração

Via oral.

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 (por exemplo, os antiácidos) não deverão ser administrados concomitantemente com Estracyt cápsulas.

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

4.3 Contraindicações

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

- Hipersensibilidade à substância ativa (estramustina), ao estradiol, à mostarda de nitrogénio ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Doença hepática grave;
- Doença cardiovascular grave: isquémica, tromboembólica ou complicações relacionadas com a retenção de fluidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A estramustina deve ser administrada com precaução em doentes com história de tromboflebite, trombose ou doenças tromboembólicas, especialmente se estas situações estiverem associadas à terapêutica com estrogénios. A estramustina deve ser também administrada 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 em terapêutica com estramustina.

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 em terapêutica com estramustina. 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 a estramustina pode influenciar o metabolismo do cálcio e do fósforo, deve ser administrada com precaução a doentes com patologias ósseas metabólicas associadas a hipercalcemia 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.

A estramustina pode ser fracamente metabolizada em doentes com a função hepática diminuída, devendo ser administrada com precaução em tais doentes. Os testes à função hepática deverão ser efetuados 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 afetados.

Efeito imunossupressor/Aumento da suscetibilidade a infeções

A administração de vacinas vivas, ou vivas atenuadas em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterapêuticos incluindo a estramustina, pode resultar em infeções graves ou fatais. Nos doentes em tratamento com estramustina, a vacinação com uma vacina viva deve ser evitada. Vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas, no entanto, a reposição a estas vacinas pode ser menor.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estrogénios aumentam, quer a atividade 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 da estramustina, pelo que não deverão ser administrados concomitantemente. O mecanismo responsável por esta interação baseia-se na formação de sais insolúveis de estramustina com iões metálicos polivalentes.

Não se pode excluir a possibilidade de interação entre a estramustina e os inibidores-ECA, devido ao risco aumentado de ocorrência de angioedema (ver secção 4.8)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Sabe-se que quer o estradiol quer a mostarda de nitrogénio são mutagénicos e por isso, os doentes do sexo masculino em terapêutica com estramustina deverão utilizar métodos contraceptivos adequados durante o período de tratamento (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da estramustina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As reações mais graves são: embolismo, isquémia do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e angioedema.

As reações adversas são apresentadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência de ocorrência.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia, Leucopenia	Trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Retenção de fluidos		
Perturbações do foro psiquiátrico			Estado confusional, Depressão
Doenças do sistema nervoso		Letargia, Cefaleia	
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca congestiva	Enfarte do miocárdio	Isquemia do miocárdio
Vasculopatias		Embolismo	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas e Vômitos*, Diarreia*		
Afeções hepatobiliares	Função hepática anormal		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Angioedema**, Dermatite alérgica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Fraqueza muscular
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Ginecomastia		Disfunção erétil

*Particularmente durante as primeiras duas semanas de tratamento.

**Pode ocorrer angioedema (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 angioedema, a terapêutica com estramustina deverá ser imediatamente suspensa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 associados à estramustina, particularmente sintomas gastrointestinais. Caso ocorra sobredosagem, o conteúdo gástrico deve ser evacuado por lavagem gástrica e deve iniciar-se a terapêutica 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

Grupo farmacoterapêutica: 16.1.1 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Alquilantes 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 têm 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 doxorrubicina. Esta hipótese é também suportada por estudos que demonstraram um efeito sinérgico da estramustina e etoposido efectuados *in vivo* em tumores prostáticos do rato.

A estramustina, 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

Absorção

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.

Distribuição

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%.

Biotransformação

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.

Eliminação

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.

Linearidade/não linearidade

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 DL50 do fosfato de estramustina oral é superior a 2000 mg/kg para ratinhos e ratos. A DL50 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 acima mencionados estão principalmente relacionadas com o efeito estrogénico do composto, enquanto que nos ratos se verificaram os efeitos estrogénico e citotóxico.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

As cápsulas contêm:

- Laurilsulfato de sódio
- Talco
- Estearato de magnésio
- Sílica coloidal anidra
- Dióxido de titânio
- Gelatina.

6.2 Incompatibilidades

Ocorre precipitação do fosfato de estramustina na presença de cálcio, magnésio ou sais de 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 exsicante. O frasco conjuntamente com o folheto informativo é acondicionado em cartonagem apropriada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.

Lagoas Park

Edifício 10

2740-271 Porto Salvo

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo: 8537803 - 100 cápsulas, 140 mg, frasco de vidro

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de outubro de 1982

Data da última renovação: 02 de agosto de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2021