

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESTRACYT 140 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: estramustina fosfato sodico monoidrato 156,7 mg pari a estramustina fosfato 140 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Estracyt è indicato nel trattamento palliativo dei pazienti con carcinoma della prostata. Il farmaco si è rilevato efficace anche nei carcinomi prostatici divenuti resistenti alla estrogenoterapia e nei carcinomi prostatici scarsamente differenziati, spesso non rispondenti alla estrogenoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le capsule di Estracyt vanno somministrate per via orale con un sorso d'acqua, dopo i pasti. La dose totale giornaliera raccomandata è compresa tra 10 e 14 mg/kg di peso corporeo, pari a una capsula di Estracyt per 10 kg di peso. Questa dose va frazionata in 2-3 somministrazioni, ciascuna di 2-3 capsule. Non deve essere superata la dose totale di 9 capsule al giorno.

Se dopo 3-4 settimane di trattamento non si riscontrano miglioramenti, la somministrazione di Estracyt va interrotta. Se invece subentrano miglioramenti del quadro clinico, la terapia con Estracyt alle dosi prima indicate va continuata per almeno 3-4 mesi, in base alla risposta terapeutica ed alla comparsa di effetti secondari.

Qualora gli effetti secondari fossero intensi, la posologia di Estracyt dovrà essere opportunamente ridotta.

Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia ormonale, la somministrazione di Estracyt può essere iniziata senza frapporre intervalli di tempo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o all'estradiolo o alle mostarde azotate o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Preesistente grave leucopenia e/o trombocitopenia.
- Malattia epatica grave.
- Patologia cardiovascolare grave: ischemica, tromboembolica o complicanze associate alla ritenzione di liquidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'estramustina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con una storia di tromboflebiti, trombosi o disturbi tromboembolici, specialmente se associati alla terapia estrogenica. Inoltre deve essere usata cautela in pazienti con patologie cerebrovascolari o coronariche.

Tolleranza al glucosio – I pazienti diabetici devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con estramustina perché la tolleranza al glucosio può essere ridotta.

Pressione sanguigna elevata – La pressione sanguigna deve essere monitorata periodicamente perché può verificarsi ipertensione.

Ritenzione di liquidi – In alcuni pazienti in trattamento con estramustina sono stati riportati casi di esacerbazione di edema periferico preesistente o iniziale o di insufficienza cardiaca congestizia.

Altri disturbi che potrebbero essere influenzati dalla ritenzione di liquidi, come ad esempio epilessia, emicrania o disfunzioni renali, necessitano un attento monitoraggio.

Metabolismo del calcio/fosforo - L'estramustina può influenzare il metabolismo del calcio e del fosforo e deve essere utilizzata con cautela in pazienti con alterazioni del metabolismo osseo associate ad ipercalcemia o in pazienti con insufficienza renale. I pazienti con carcinoma della prostata e metastasi osteoblastiche sono a rischio di ipocalcemia e pertanto in questi pazienti i livelli di calcio devono essere attentamente monitorati.

Estracyt deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica, poiché potrebbe essere scarsamente metabolizzato. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti ad intervalli regolari.

I farmaci a base di estrogeni influenzano alcune funzioni endocrine ed epatiche e pertanto i corrispondenti parametri di laboratorio vengono alterati.

Somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati - La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi a seguito dell'utilizzo di agenti chemioterapici, tra cui l'estramustina, può comportare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con vaccini vivi in pazienti in trattamento con estramustina deve essere pertanto evitata, mentre possono essere utilizzati vaccini uccisi o inattivati; la risposta a questi vaccini potrebbe tuttavia essere ridotta.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali ed in particolari condizioni sperimentali. Inoltre, anche se il test di Ames non ha dimostrato un'azione mutagena per l'estramustina fosfato, è acquisito che sia l'estradiolo che la mostarda azotata sono mutageni. Il conteggio della formula ematica e il controllo della funzionalità epatica vanno eseguiti a regolari intervalli.

Estracyt 140 mg capsule rigide contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È stato osservato che gli estrogeni aumentano sia l'attività terapeutica sia la tossicità degli antidepressivi triciclici, probabilmente attraverso l'inibizione del loro metabolismo.

Il latte, i latticini o i farmaci contenenti calcio, magnesio o alluminio possono compromettere l'assorbimento dell'estramustina e pertanto l'assunzione contemporanea deve esserne evitata. Il meccanismo alla base di questa interazione è rappresentato dalla formazione di sali insolubili tra l'estramustina e gli ioni metallici polivalenti.

Non può essere esclusa una interazione tra l'estramustina e gli ACE-inibitori, con un possibile aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sia l'estradiolo sia la mostarda azotata sono mutageni e pertanto i soggetti in trattamento con estramustina devono adottare misure contraccettive.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dell'estramustina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stato valutato sistematicamente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni includono ginecomastia, nausea/vomito e ritenzione di liquidi/edema.

Gli effetti indesiderati più gravi sono embolismo, ischemia miocardica, insufficienza cardiaca congestizia e, angioedema. Le reazioni avverse sono riportate secondo il sistema di classificazione sistemica organica MedDRA.

Tabella 1. Tabella Reazione Avverse

Classe organo sistemica	Reazione Avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia,
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ritenzione di liquidi.
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale, Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Letargia
Patologie cardiache	Infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, Ischemia miocardica
Patologie vascolari	Embolismo, Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Nausea e Vomito*, Diarrea*
Patologie epatobiliari	Compromissione della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema**, Dermatite allergica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile, Ginecomastia

*Specialmente nelle prime due settimane di trattamento

** Può verificarsi Angioedema (edema di Quincke, edema laringeo). In molti dei casi riportati, tra cui uno fatale, i pazienti assumevano contemporaneamente ACE-inibitori. In caso di angioedema la terapia con Estracyt deve essere immediatamente interrotta.

In rari casi è stato riscontrato un aumento transitorio dei tassi ematici delle transaminasi e della bilirubina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Benché fino ad oggi non siano note manifestazioni di sovradosaggio, è ragionevole attendersi in tali casi una esaltazione degli effetti collaterali del farmaco, in particolare gastrointestinali. In caso di sovradosaggio si dovrà provvedere a lavanda gastrica e ad instaurare una terapia sintomatica. Nelle 6 settimane successive, si dovranno controllare i parametri ematologici e la funzionalità epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citostatico. Codice ATC: L01XX11

Estracyt ed i suoi metaboliti possiedono una spiccata azione citotossica sulle cellule del carcinoma della prostata. Studi istochimici fatti su carcinomi prostatici umani hanno dimostrato che il farmaco induce delle lesioni degenerative nelle cellule tumorali. L'impiego della estramustina fosfato radiomarcata ha permesso di identificare nei citosol delle cellule prostatiche del ratto e dell'uomo la presenza di una proteina che ha una forte affinità di legame per l'estramustina, ma che non lega l'estradiolo. Anche se numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'estramustina fosfato nel trattamento del carcinoma della prostata, non è ancora stato completamente chiarito il suo preciso meccanismo d'azione. Molti dati suggeriscono che gli effetti terapeutici siano dovuti in parte all'attività della mostarda azotata veicolata dall'estrogeno e in parte allo stesso estrogeno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estracyt viene assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Prima di raggiungere il circolo ematico l'estramustina fosfato viene completamente defosforilata. Nell'uomo sono stati dimostrati quattro metaboliti: l'estromustina (analogo 17-cheto del l'estramustina), l'estramustina, l'estrone e l'estradiolo. Il principale metabolita è l'estramustina che raggiunge picchi ematici dell'ordine di 1000 ng/ml da 2 a 3 ore dopo l'assunzione di una dose di 7,5 mg/kg di estramustina fosfato. Il picco plasmatico dell'estramustina allo stesso tempo corrisponde a concentrazioni pari a circa 40 ng/ml. La somministrazione cronica di dosi terapeutiche di estramustina fosfato nell'uomo non determina apparenti effetti di accumulo dei metaboliti circolanti. Lo studio della emivita plasmatica in pazienti sottoposti a terapia con estramustina fosfato radiomarcata ($^3\text{H}_1$ ^{14}C) somministrata endovena ha rivelato un decremento multiesponenziale di entrambi gli isotopi con un tempo di dimezzamento del tratto finale di eliminazione corrispondente a circa 20 ore. Dopo somministrazione orale, la via di escrezione preferenziale si è dimostrata quella biliare, con passaggio del farmaco nelle feci. L'escrezione

urinaria non sembra essere quantitativamente importante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici hanno permesso di rilevare una DL₅₀ superiore a 1766 mg/kg nel topo per os ed una DL₅₀ superiore a 800 mg/kg nel ratto per os.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio laurilsolfato, silice colloidale anidra, magnesio stearato, talco, gelatina, titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non sono noti dati al riguardo.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di III classe idrolitica con tappo a vite.

Flaconi da 40 o 100 capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 40 capsule da 140 mg, AIC n. 024397010

Flacone da 100 capsule da 140 mg, AIC n. 024397022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08 marzo 1989/31 maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO