



---

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Estracyt<sup>®</sup>, 140 mg, kapsule, tvrde**  
pakovanje: boca staklena, ukupno 100 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **Pfizer Italia S.r.l.**

Adresa: **Localita Marino del Tronto, Ascoli Piceno (AP), Italija**

Podnosilac zahteva: **Pfizer SRB d.o.o.**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd**



---

## 1. IME LEKA

Estracyt<sup>®</sup>, 140 mg, kapsule, tvrde

INN: estramustin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 140 mg estramustinfosfata (u obliku estramustinfosfat-natrijum, monohidrata).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Prašak skoro bele boje u tvrdim želatinskim kapsulama bele boje, sa kružno odštampanom oznakom na kapi „ESTRACYT<sup>®</sup>“ i na telu „K Ph 750“.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Karcinom prostate u uznapredovalom stadijumu, posebno kod pacijenata sa tumorima refraktnim na hormonsku terapiju i kao primarna terapija kod pacijenata čiji prognostički faktori ukazuju na lošu prognozu same hormonske terapije.

### 4.2. Doziranje i način primene

Lek Estracyt je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek Estracyt treba da primenjuju stručnjaci sa iskustvom u davanju antineoplastične terapije.

Opseg doza se kreće između 7 – 14 mg/kg (4-8 kapsula) dnevno podeljeno u 2 (ili 3) doze. Preporučuje se početna doza od 4-6 kapsula da bi se postigla doza od najmanje 10 mg/kg. Kapsule treba uzimati sa vodom, najmanje 1 sat pre ili 2 sata posle jela. Mleko, mlečni proizvodi ili lekovi koji sadrže kalcijum, magnezijum ili aluminijum (npr. antacidi) ne smeju se uzimati istovremeno sa kapsulama leka Estracyt.

Ukoliko se posle 4-6 nedelja ne postigne odgovor, lečenje treba prekinuti.

### 4.3. Kontraindikacije

Lek Estracyt ne treba primenjivati kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na estramustinfosfat, estradiol, azotne iperite (*nitrogen mustard*) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka;
- peptičkim ulkusom, teškim oboljenjem jetre;
- teškim kardiovaskularnim oboljenjem: ishemijskim, tromboembolijskim ili komplikacijama vezanim za retenciju tečnosti.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Estracyt treba pažljivo koristiti kod pacijenata koji u anamnezi imaju tromboflebitis, trombozu ili tromboembolijski poremećaj, posebno ako je isti bio povezan sa primenom estrogena. Takođe je potreban



---

oprez kod pacijenata sa cerebrovaskularnom ili koronarnom bolešću.

Tolerancija na glukozu – Zbog slabijeg podnošenja glukoze, pacijente sa dijabetes melitusom treba pažljivo kontrolisati dok koriste lek Estracyt.

Povišen krvni pritisak – Pošto može da izazove hipertenziju, potrebna je periodična kontrola krvnog pritiska.

Zadržavanje tečnosti – Kod nekih pacijenata koji dobijaju lek Estracyt u terapiji zapaženo je pogoršanje prethodno postojećeg ili pojava novih perifernih edema ili kongestivnog srčanog oboljenja. Ostala stanja na koja može uticati retencija tečnosti, kao što su epilepsija, migrena, ili poremećaj funkcije bubrega, zahtevaju pažljivo praćenje.

Metabolizam kalcijuma/fosfora – Lek Estracyt može da utiče na metabolizam kalcijuma i fosfora i zbog toga se mora pažljivo primenjivati kod pacijenata sa metaboličkim oboljenjima kostiju koja su udružena sa hiperkalcemijom ili kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Rizik od hipokalcemije javlja se kod pacijenata sa karcinomom prostate i osteoplastičnim metastazama, pa je kod njih potrebno strogo kontrolisati nivo kalcijuma.

Lek Estracyt se slabo metaboliše kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre, pa se kod ovih pacijenata mora oprezno primenjivati. Testove funkcije jetre treba obavljati u redovnim intervalima.

**Napomena:** Pošto lekovi koji sadrže estrogen utiču na određene endokrine funkcije i funkciju jetre, moguć je njihov uticaj i na vrednosti laboratorijskih testova.

Imunosupresivno dejstvo/povećana sklonost ka infekcijama – Primena živih ili živih-atenuisanih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih primenom hemoterapijskih agenasa uključujući i estramustin, može dovesti do ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Kod pacijenata koji primaju estramustin treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati; međutim, odgovor na takve vakcine može biti umanjen.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Opisano je da estrogeni povećavaju terapijsku aktivnost i toksičnost tricikličnih antidepresiva, najverovatnije usled inhibicije njihovog metabolizma.

Mleko, mlečni proizvodi ili lekovi koji sadrže kalcijum, magnezijum ili aluminijum mogu oslabiti resorpciju estramustina, pa se istovremena upotreba ovih elemenata mora izbegavati. Estramustin formira nerastvorljive soli sa polivalentnim jonima metala i to je mehanizam koji stoji iza ovih interakcija.

Ne može se isključiti interakcija između estramustina i ACE inhibitora, koja može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioneurotskog edema (videti odeljak 4.8).

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

Lek Estracyt se ne primenjuje kod žena.

Poznato je da su i estradiol i azotni iperit mutageni, pa samim tim muškarci koji koriste ovu terapiju treba da primenjuju kontraceptivne mere (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Uticaj estramustina na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama nije sistematski

procenjivan.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije uključuju ginekomastiju, mučninu/povraćanje i zadržavanje tečnosti/edeme.

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije su embolija, ishemija miokarda, kongestivna srčana insuficijencija i angioedem.

Prijavljena neželjena dejstva, navedena prema MedDRA klasi sistema organa su:

Klasa sistema organa, prema MedDRA klasifikaciji	Veoma česta ≥ 1/10	Česta od ≥ 1/100 do < 1/10	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Anemija, leukopenija	Trombocitopenija	
Imunološki poremećaji			Reakcije preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retencija tečnosti		
Psihijatrijski poremećaji			Zbunjenost, Depresija
Poremećaji nervnog sistema		Letargija, Glavobolja	
Kardiološki poremećaji	Kongestivna srčana insuficijencija	Infarkt miokarda	Ishemija miokarda
Vaskularni poremećaji		Embolija	Hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina i Povraćanje*, Dijareja*		
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre		
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva			Angioedem**, Alergijski dermatitis
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva			Mišićna slabost
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Ginekomastija		Eretilna disfunkcija

\*Ove neželjene reakcije ispoljavaju se uglavnom tokom prve dve nedelje od početka terapije.

\*\*Angioedem (*Quincke*-ov edem, edem laringsa) takođe se može ispoljiti. U mnogim prijavljenim slučajevima, uključujući jedan sa smrtnim ishodom, pacijenti su istovremeno primali i ACE-inhibitore. Ukoliko se angioneurotički edem javi, terapiju estramustinom treba odmah prekinuti.



---

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### 4.9. Predoziranje

Mada do sada nema iskustava sa predoziranjem za očekivati je da takve epizode mogu izazvati naglašene manifestacije poznatih neželjenih reakcija, posebno gastrointestinalnih simptoma. U slučaju predoziranja, potrebno je gastričnom lavazom evakuisati želudačni sadržaj i uključiti simptomatsku terapiju. Potrebno je kontrolisati hematološke i hepatičke parametre tokom najmanje 6 nedelja nakon predoziranja estramustinom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali antineoplastici

**ATC kod:** L01XX11

Estramustinfosfat (EMP) je jedinstven antitumorski lek sa dvostrukim mehanizmom dejstva. Estron i estradiol, proizvodi metabolizma estramustinfosfata, pokazuju antigonadotropnu aktivnost koja dovodi do smanjenja nivoa testosterona, sličnog onom koji se postiže nakon hirurške kastracije. Estramustin, citotoksični metabolit koji nastaje defosforilacijom polazne supstance, dalje podleže metabolizmu do estromustina; oba ova metabolita imaju antimitotički efekat u ćelijama tumora. Ovi efekti zavise od inhibicije stvaranja mikrotubula u metafazi i razdvajanja mikrotubula u interfazi. Efekat na mikrotubule takođe je pokazan *in vivo* na ksenografitima tumora prostate ljudi. Pokazano je da je inhibicija polimerizacije mikrotubula od strane estramustina posledica direktne interakcije sa tubulinom. Uz to, pokazana je i interakcija između estramustina i proteina vezanih za mikrotubule.

Pokazano je da estramustin modulira funkciju P-glikoproteina u rezistentnim ćelijskim linijama, a usled toga dovodi do povećanja akumulacije leka u ćeliji i pojačavanja citotoksičnosti istovremeno primenjenih citotoksičnih lekova. Ova modulatorna sposobnost može biti osnova za sinergiju otkrivenu *in vitro* kod ćelija tumora prostate ljudi između estramustina i drugih agenasa, kao što su paklitaksel, vinblastin, etopozid i doksorubicin. Podaci koji pokazuju sinergistički efekat estramustina i etopozida *in vivo* protiv tumora prostate pacova takođe idu u prilog ovoj hipotezi.

Pokazano je da estramustin u kombinaciji sa vinblastinom, etopozidom ili taksolom dovodi do boljeg odgovora nego bilo koji od lekova primenjen samostalno, a bez povećanja toksičnosti.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija radioobeležene estramustinfosfata (EMP) ispitivana je kod pacijenata nakon oralne primene formulacije u kapsuli. Oralna resorpcija iznosila je oko 75% u poređenju sa intravenskom primenom.

EMP je prolek. On se brzo defosforiliše u gastrointestinalnom traktu do estramustina, i intaktni EMP se ne detektuje u plazmi nakon oralne primene. Step en vezivanja EMP za proteine iznosi 99%. Estramustin se metaboliše do estromustina, koji predstavlja glavno jedinjenje u plazmi. Relativna oralna biološka raspoloživost (PIK<sub>po</sub>/PIK<sub>iv</sub>) estromustina je visoka; oko 90% kod pacijenata koji su lek uzeli na prazan želudac. I estramustin i estromustin su citotoksični i u visokom procentu se vezuju za proteine. Poluvreme eliminacije za estromustin iznosi oko 80 časova. Estramustin i estromustin se dalje metabolišu u odgovarajuće estrogene: estradiol i estron.

Nakon intravenske primene, intaktni EMP se detektuje u plazmi, ali se brzo metaboliše (poluvreme eliminacije: 1,2 sata) i formiraju se isti metaboliti kao i nakon oralne primene. Nakon intravenske primene estromustin je takođe osnovni metabolit.

Nivoi EMP i njegovih metabolita u plazmi su u skoro linearnoj korelaciji sa primenjenom dozom nakon oralne ili intravenske primene. Nivo metabolita u ravnotežnom stanju ne menja se tokom dugoročne oralne terapije.

Estramustin i estromustin se izlučuju putem žuči i fecesa i ne javljaju se u urinu. Estradiol i estron se dalje metabolišu i delimično izlučuju urinom.

Estramustin i estromustin su pronađeni u tkivu tumora prostate ljudi nakon terapije sa EMP. Kod pacijenata su zabeleženi viši nivoi estramustina i estromustina u tumorskom tkivu nego u plazmi. Razlog ovome može biti to što estramustin i estromustin ulaze u tumorsko tkivo tako što se vezuju za protein za koji je pokazano da postoji u tkivu tumora prostate.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Oralna LD<sub>50</sub> kod miševa i pacova za estramustinfosfat iznosi više od 2000 mg/kg. Intravenska LD<sub>50</sub> iznosi 440 mg/kg za miševe, 192 mg/kg za pacove i između 400 i 800 mg/kg za pse. Hematolimfopoetski i endokrini sistem i muški i ženski reproduktivni organi su glavni ciljni organi nakon pojedinačne doze.

Toksični efekti nakon ponovljene primene ispitivani su kod pacova, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi nakon oralno i intravenski primenjenog EMP kod gore navedenih ciljnih vrsta su hematolimfopoetički i endokrini sistemi i muški i ženski reproduktivni organi. Promene zabeležene u organima/sistemima organa pasa i majmuna su uglavnom povezane sa estrogenskim delovanjem jedinjenja, dok su kod pacova zabeležena i estrogenska i citotoksična dejstva.

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na reprodukciju niti ispitivanja onkogenosti. Mutagenost jedinjenja nije u potpunosti ispitana. Uprkos tome, EMP se mora smatrati toksičnim za reproduktivne organe i potencijalno mutagenim i kancerogenim, kao i drugi estrogenski i antimitotički agensi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Sadržaj kapsule:

Talk  
Natrijum-laurilsulfat  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat

#### Sastav kapsule:

Titan-dioksid (E 171)  
Želatin



---

Sastav mastila za štampu na kapsuli:

Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172)  
Propilenglikol (E 1520)  
Šelak  
Rastvor amonijaka, koncentrovani

Sastav alternativnog mastila za štampu na kapsuli:

Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172)  
Propilenglikol (E 1520)  
Šelak  
Rastvor amonijaka, koncentrovani  
Kalijum-hidroksid

**6.2. Inkompatibilnost**

Do precipitacije estramustinfosfata dolazi pod dejstvom kalcijuma, magnezijuma ili soli aluminijuma.

**6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe: tri (3) godine.

**6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

**6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje:

Boca od tamnog stakla (tip III), zatvorena sa HDPE zatvaračem bele boje, koja sadrži 100 kapsula. Svaka boca sadrži i kapsulu od polipropilena sa silikagelom kao desikantom.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

**8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Broj prve dozvole: 185/2006/12

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00813-16-001



---

---

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 13.02.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2016.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2019.