

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ESTRACYT 140 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 156,7 mg östramustiinnaatriumfosfaati, mis vastab 140 mg östramustiinfosfaadile.

INN. *Estramustinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Koorekarva kõvad želatiinkapslid suurusega nr 1. Kapsli ühel poolel on kiri "ESTRACYT®" ja teisel "K Ph 750".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Prostata kartsinoom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annusevahemik on 7...14 mg/kg (4...8 kapslit) ööpäevas, jagatuna kahele (või kolmele) manustamiskorrale. Soovitavaks algannuseks on 4...6 kapslit, et saada annus vähemalt 10 mg/kg. Kapsleid tuleb võtta vähemalt tund enne või 2 tundi pärast sööki. Kapslid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega. Piima, piimatooteid või kaltsiumi, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavaid ravimeid (nt antatsiide) ei tohi östramustiini kapslitega samaaegselt võtta.

Kui 4...6 nädala jooksul ei täheldata ravivastust, tuleb ravi katkestada.

4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev ülitundlikkus östramustiini, östradiooli või meklooretamiinhüdrokloriidi suhtes,
- Raske maksahaigus,
- Raske südame-veresoonkonna haigus, isheemiline või südame-veresoonkonna trombembooliline haigus või vedelike peetusega seotud tüsistused.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Östramustiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel varem on esinenud tromboflebiiti, tromboosi või trombemboolilisi häireid, eriti kui see oli seotud östrogenraviga. Ettevaatusega tuleb preparaati manustada ka patsientidele, kellel on peajuveresoonte või pärgarterite haigus.

Glükoositaluvus – kuna glükoositaluvus võib väheneda, tuleb diabeediga patsiente östramustiini manustamisel hoolikalt jälgida.

Kõrgenenud vererõhk – kuna võib tekkida hüpertensioon, tuleb vererõhku perioodiliselt kontrollida.

Vedelike peetus – mõnedel östramustiinravi saavatel patsientidel on täheldatud varasema või äsja tekkinud perifeerse turse või südame paispuudulikkuse ägenemist. Teised haigusseisundid, mida vedeliku peetus võib mõjutada, vajavad hoolikat jälgimist. Nende haiguste hulka kuuluvad näiteks epilepsia, migreen või neerupuudulikkus.

Kaltsiumi/fosfori metabolism – östramustiin võib mõjutada kaltsiumi ja fosfori metabolismi ja seda tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on hüperkaltseemiaga seotud metaboolsed luuhaigused, samuti neerupuudulikkusega patsientidel. Eesnäärmevähi ja osteoblastide metastaasidega patsientidel esineb hüpokaltseemia tekkerisk ja nende kaltsiumitasemeid tuleb hoolikalt jälgida.

Maksapuudulikkusega patsientidel on östramustiini metabolism aeglustunud ja seetõttu tuleb sellistele patsientidele manustada ravimit ettevaatusega. Regulaarsete intervallidega tuleb määrata maksafunktsioonide näitajaid.

Märkus: Kuna östrogeneeni sisaldavad ravimid mõjutavad teatud endokriin- ja maksafunktsioone, võib see mõjutada ka vastavaid laboratoorseid analüüside tulemusi.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes:

Elusvaktsiinide (sh nõrgestatud) manustamine kemoterapeutiliste ravimitega, sh östramustiiniga, immuunkomprimeeritud patsientidele võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone.

Östramustiini saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiiniga.

Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On kirjeldatud, et östrogenid suurendavad tritsükliliste antidepressantide toimet ja toksilisust, arvatavasti nende metabolismi inhibeerimise kaudu.

Piim, piimatooted või kaltsiumi, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad ravimid võivad östramustiini imendumist halvendada ja seetõttu tuleb vältida nende samaaegset manustamist. Selle koostoime mehhanismiks on östramustiini võime moodustada mitmevalentsete metalliioonidega lahustumatuid sooli.

Ei saa välistada ka östramustiini ja AKE inhibiitorite omavahelist koostoimet, mis tõenäoliselt suurendab angioneurootilise turse tekkeriski (vt lõik 4.8).

4.6 Rasedus ja imetamine

Teatakse, et nii östradiool kui ka meklooretamiinhüdrokloriid on mutageensed ja seetõttu peavad östramustiinravi saavad mehed kasutama kontratseptsiooni vahendeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Östramustiini toimet autojuhtimisele või masinatega töötamisele ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige tavalisemad kõrvaltoimed on günekomastia ja impotentsus, iiveldus/oksendamine ja vedeliku peetus/turse.

Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks on trombemboolia, südame isheemiatõbi, südame paispuudulikkus ja harva angioneurootiline turse.

Kõrvaltoimed on jaotatud allpool organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 10\ 000$ kuni $< 1/1000$)).

Südame häired:

Sage: südame paispuudulikkus, südame isheemiatõbi ja müokardiinfarkt

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Harv: aneemia, leukopeenia ja trombotsütopeenia

Närvisüsteemi häired:

Harv: peavalu, letargia

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus, oksendamine, ja kõhulahtisus (eriti esimese kahe ravinädala jooksul)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Harv: allergiline nahalööve

Harva võib tekkida angioneurootiline turse (Quincke ödeem, kõriturse). Paljudel, sealhulgas ka surmaga lõppenud juhtudel, said patsiendid samaaegselt AKE inhibiitoreid. Kui peaks tekkima angioneurootiline turse, tuleb ravi östramustiiniga kohe katkestada.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: lihasnõrkus

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Sage: vedeliku peetus

Vaskulaarsed häired:

Sage: trombemboolia ja hüpertensioon

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid

Maksa ja sapiteede häired:

Sage: maksafunktsiooni häired

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Sage: günekomastia ja impotentsus

Psühhiaatrilised häired:

Harv: segasus ja depressioon

4.9 Üleannustamine

Kuigi siiani ei ole teateid üleannustamisest, võivad tõenäoliselt sellistel juhtudel sümptomiteks olla östramustiiniga seotud teadaolevate kõrvaltoimete võimendunud nähud, eriti seedetraktisümptomid. Üleannustamise korral tuleb teha maoloputus ja alustada sümptomaatilist ravi. Hematoloogilisi ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb jälgida vähemalt kuus nädalat pärast östramustiini üleannustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XX11

Östramustiinfosfaat (EMP) on kaheksaguse toimega unikaalne kasvajatevastane ravim. EMP ainevahetuse produktid östroon ja östradiool on antigonadotroopse aktiivsusega ained, mis langetavad testosterooni taset. See sarnaneb seisundiga pärast kirurgilist kastreerimist.

EMP defosforüülimisel saadavatel tsütotoksilistel metaboliitidel, östramustiinil ja östromustiinil on antimitootiline toime kasvajarakkudele. Need toimed tulenevad mikrotoobulite formeerumise inhibeerimisest metafaasis ja mikrotoobulite lagunemisest interfaasis. Toimeid mikrotoobulitele on samuti näidatud inimese eesnäärme kasvaja ksenograaftides *in vivo*. Mikrotoobulite polümerisatsiooni inhibeerimine östramustiini poolt on põhjustatud otsesest toimest tubuliinile. Lisaks on leitud ka östramustiini ja mikrotoobulitega seotud valkude vahelisi toimeid.

Östramustiin moduleerib P-glükoproteiini funktsiooni resistentsetes rakuliinides, suurendades sellega tsütotoksilise ravimi akumulereerumist rakkudes ja suurendades samal ajal ravimi tsütotoksilisust. See toime võib olla aluseks östramustiini ja teiste ravimite vahel, nagu paklitakseel, vinblastiin, etoposiid ja doksorubitsiin esinevale sünergilisele toimele, mida on leitud inimese eesnäärme kasvajarakkudes *in vitro*.

Samuti toetavad seda hüpoteesi andmed, mis näitavad östramustiini ja etoposiidi *in vivo* sünergistlikku toimet roti eesnäärme kasvajate vastu.

On leitud, et östramustiin kombinatsioonis kas vinblastiini, etoposiidi või taksooliga annab parema ravivastuse kui ravimid manustatuna eraldi ilma toksilisuse suurenemiseta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Radioaktiivset märgistust kandva EMP imendumist on uuritud kapslite suukaudsel manustamisel. Leiti, et suukaudselt imendub umbes 75% võrreldes intravenoosse imendumisega.

EMP on eelravim, mis defosforüülitakse kiiresti seedetraktis östramustiiniks, mistõttu muutumatut EMP-d pärast suukaudset manustamist plasmas ei esine. EMP seonduvus valkudega on 99%. Östramustiin metaboliseerub östromustiiniks, mis ongi peamiseks plasmas esinevaks ühendiks EMP manustamise korral. Östromustiini suhteline suukaudne biosaadavus (AUC_{po} / AUC_{iv}) on suur, umbes 90% tühja kõhuga. Nii östramustiinil kui ka östromustiinil on tsütotoksilised omadused ja nad seonduvad suures ulatuses valkudega. Östromustiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 80 tundi. Östramustiin ja östromustiin metaboliseeruvad edasi vastavateks östrogenideks: östradiooliks ja östrooniks.

EMP ja selle metaboliitide tase plasmas on peaaegu lineaarselt korreleeruv suukaudselt või intravenoosselt manustatud annusega. Metaboliitide püsikontsentratsioon ei muutu pikaajalise suukaudse ravi jooksul.

Östramustiin ja östromustiin eritatakse sapi ja väljaheitega, kuid neid ei esine uriinis. Östradiooli ja östrooni metaboliseeritakse edasi ja eritatakse osaliselt uriiniga.

Östramustiini ja östromustiini on leitud inimese eesnäärme kasvaja koest pärast ravi EMP'ga. Patsientide kasvajakoele on leitud suuremat östramustiini- ja östromustiinisaldust kui plasmast. Selle põhjuseks võib olla, et östramustiini ja östromustiini haaramisel eesnäärme koesse seonduvad nad eesnäärme koes sisalduva valguga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudne östramustiinfosfaadi LD₅₀ ületab 2000 mg/kg hiirte ja rottide jaoks. Intravenoosne LD₅₀ on 440 ja 192 mg/kg hiirte ja rottide jaoks ning 400...800 mg/kg koerte jaoks. Pärast ühekordse annuse manustamist on peamised sihtmärgid hemolümfopoeetiline ja endokriinsüsteem ning isas- ja emasreproduktiivorganid.

Toksilisi toimeid rottidele, koertele ja ahvidele uuriti korduval manustamisel. Peamised suukaudsed ja intravenoossed EMP sihtmärgid ülalmainitud loomaliikidel on hemolümfopoeetiline ja endokriinsüsteem ning isas- ja emasreproduktiivorganid. Koertel ja ahvidel on ülalmainitud organites/süsteemides täheldatud muutused seotud peamiselt ühendi östrogeense toimega, samas kui rottidel esinevad nii östrogeensed kui ka tsütotoksilised toimed.

Reproduktiooni- või onkogeensusuuringuid ei ole läbi viidud ja ühendi mutageensust ei ole täielikult uuritud. Sellest hoolimata tuleb EMP'd nagu muid östrogeenseid ja antimetaboolseid ravimeid pidada toksilisteks reproduktiivorganitele ning potentsiaalselt mutageenseteks ja kartsinogeenseteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Talk

Naatriumlaaurüülsulfaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Trükitint

Šellaki glasuur

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Kontsentreeritud ammoniaagilahus

Alternatiivne trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Kontsentreeritud ammoniaagilahus

Kaaliumhüdroksoid

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Kaltsiumi, magneesiumi või alumiiniumisoolade manulusel esineb östramustiini sadestumine.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 kapslit polüetüleenist keeratava korgiga pruunis klaaspudelis. Pakend sisaldab kuivatusainekapslit.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F.Kennedy
L-1855 Luxembourg

8. MÜÜGILOA NUMBER

128796

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.12.2001/15.12.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012.