

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ESTRACYT CÁPSULAS 140 MG****(Estramustina fosfato)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ESTRACYT.

2. FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas: conteniendo sal disódica de fosfato de estramustina equivalente a fosfato de estramustina de 140 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blancas de gelatina dura para administración oral: 140 mg.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

ESTRACYT cápsulas está indicado para el tratamiento paliativo de pacientes con metástasis y/o carcinoma progresivo de la próstata.

4.2 Posología y Método de Administración

La dosis diaria recomendada es de 14 mg por Kg de peso corporal (una cápsula de 140 mg por cada 10 Kg o 22 lb. de peso corporal) dado en 3 o 4 dosis divididas. La mayoría de los pacientes en estudio en los Estados Unidos han sido tratados a un rango de dosis de 10 a 16 mg por Kg de peso al día.

Los pacientes debieran ser instruidos de tomar ESTRACYT cápsulas al menos una hora antes o dos horas después de las comidas o de ingerir productos lácteos o que contengan calcio. ESTRACYT debiera ser tragado con agua. La leche, los productos lácteos y alimentos ricos en calcio o drogas (tales como antiácidos que contienen calcio) no deben ser tomados simultáneamente con ESTRACYT.

Los pacientes debieran ser tratados por 30 a 90 días antes que el médico determine los posibles beneficios de una terapia continuada. La terapia debiera ser continuada en el tiempo mientras permanezca la respuesta favorable. Algunos pacientes han mantenido una terapia por más de 3 años a dosis entre un rango de 10 a 16 mg por Kg de peso al día.

4.3 Contraindicaciones

La estramustina no se debe usar en pacientes con:

- Hipersensibilidad al estradiol o a las mostazas nitrogenadas.
- Enfermedad hepática grave.
- Enfermedad cardiovascular grave: isquemia, tromboembolismo o complicaciones relacionadas con la retención de líquidos.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

La estramustina se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de tromboflebitis, trombosis o trastornos tromboembólicos, en especial si están asociados con la terapia de estrógenos. Se debe tener cuidado también en pacientes con enfermedad vascular cerebral o de la arteria coronaria.

Tolerancia a la glucosa - Debido a que la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida, los pacientes diabéticos deben ser monitoreados muy de cerca al recibir estramustina.

Presión arterial elevada - Debido a que se puede producir hipertensión, se debe controlar la presión arterial periódicamente.

Retención de líquidos - Se ha observado exacerbación de edema periférico preexistente o incipiente o insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes que reciben terapia con estramustina. Otras condiciones que podrían verse afectadas por la retención de líquido, tales como la epilepsia, la migraña o la disfunción renal requieren cuidadosa observación.

Metabolismo de calcio/fósforo - La estramustina puede afectar el metabolismo de calcio y fósforo, por lo tanto debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades metabólicas óseas asociadas con la hipercalcemia o en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con cáncer de próstata y metástasis osteoblástica corren el riesgo de tener hipocalcemia, por lo tanto los niveles de calcio deben monitorearse detenidamente.

La estramustina puede metabolizarse muy poco en pacientes con función hepática alterada y se debe administrar con precaución en dichos pacientes. Las pruebas de función hepática se deben realizar regularmente.

Nota: Ya que ciertas funciones endocrinas y hepáticas se ven afectadas por los medicamentos que contienen estrógeno, los valores de pruebas de laboratorio correspondientes podrían verse afectados.

Efectos inmunosupresores / aumento de susceptibilidad a infecciones - La administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo estramustina, puede resultar en infecciones graves o

mortales. La vacunación con virus vivos se debe evitar en pacientes que reciben estramustina. Las vacunas elaboradas con microorganismos muertos o inactivados pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas podría verse disminuida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha informado que los estrógenos aumentan tanto la actividad terapéutica como la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos, probablemente por medio de la inhibición de su metabolismo.

La leche, los lácteos o los medicamentos que contienen calcio, magnesio o aluminio pueden alterar la absorción de la estramustina, por lo tanto debe evitarse el consumo simultáneo. El mecanismo detrás de esta interacción, es que la estramustina forma sales insolubles con los iones metálicos polivalentes.

No se puede excluir la interacción entre la estramustina y los inhibidores de la ECA, posiblemente derivando en un aumento del riesgo de angioedema, (ver sección **4.8 Reacciones adversas**).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Se sabe que tanto el estradiol como las mostazas de nitrogenadas son mutagénicos y por lo tanto los hombres siguiendo este tratamiento con estramustina deben utilizar métodos anticonceptivos (ver sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

El efecto de la estramustina sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) más frecuentes incluyen ginecomastia, náuseas/vómitos y retención de líquidos/edema.

Las reacciones más graves son embolismo, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva y, angioedema.

Las reacciones informadas clasificadas según el Sistema MedDRA de clasificación de órganos son las siguientes:

Tabla 1: RAM por sistema de clasificación de órganos con proporción de incidencia actual incluida (frecuencia numérica).¹²

Sistema de clasificación de órganos	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	26
	Leucopenia	10
	Trombocitopenia	6

Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	N/A
Trastornos del metabolismo y nutrición	Retención de líquidos	47
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	N/A
	Depresión	N/A
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	6
	Letargo	3
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva	10
	Infarto agudo al miocardio	3
	Isquemia miocárdica	N/A
Trastornos vasculares	Embolismo	8
	Hipertensión	N/A
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos*	66
	Diarrea*	24
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	17
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Angioedema**	N/A
	Dermatitis alérgica	N/A
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos	Debilidad muscular	N/A
Trastornos en el sistema reproductivo y los senos	Ginecomastia	36
	Disfunción eréctil	N/A

N/A: no se conoce la frecuencia

*Particularmente durante las dos primeras semanas de tratamiento.

**Puede ocurrir angioedema (edema de Quincke, edema laríngeo). En muchos casos informados, incluyendo uno mortal, los pacientes recibían de manera concomitante inhibidores de la ECA. La terapia con estramustina se debe suspender de inmediato cuando se produce un angioedema.

4.9 Sobredosis

Si bien hasta la fecha no se ha experimentado una sobredosis, es razonable esperar que en dicho episodio puedan producirse manifestaciones pronunciadas de las reacciones adversas conocidas asociadas a la estramustina, en especial síntomas gastrointestinales. En el caso de que se produzca una sobredosis, se debe vaciar el contenido gástrico realizando un lavado de estómago, y se debe iniciar una terapia sintomática. Los parámetros hematológicos y hepáticos deben monitorearse durante al menos seis semanas después de una sobredosis de estramustina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El fosfato de estramustina (FEM) es un medicamento antitumoral único con modo de acción dual. La estrona y el estradiol, productos del metabolismo del fosfato de estramustina, han demostrado actividad antigonaotrófica la cual resulta en niveles reducidos de testosterona similares a los logrados después de una castración quirúrgica. La estramustina, el metabolito citotóxico producido por la defosforilación del componente de origen, experimenta otro metabolismo a estromustina;

ambos metabolitos tienen efectos antimetabólicos en las células tumorales. Estos efectos dependen de la inhibición de la formación de microtúbulos en la metafase y una descomposición de microtúbulos en la interfase. Los efectos de los microtúbulos también se han demostrado en xenoinjertos *in vivo* de tumores de próstata humanos. Se ha demostrado que la inhibición de la polimerización del microtúbulo se debe a la interacción directa con la tubulina. Además, se ha demostrado una interacción entre la estramustina y las proteínas asociadas al microtúbulo.

Se ha demostrado que la estramustina modula la función de la glicoproteína-P en líneas celulares resistentes, aumentando en consecuencia la acumulación de medicamento intracelular y mejorando la citotoxicidad de medicamentos citotóxicos administrados simultáneamente. Esta capacidad moduladora podría ser la base de la sinergia encontrada en células tumorales *in vitro* de próstata humana entre la estramustina y otros agentes como el paclitaxel, la vinblastina, el etopósido y la doxorubicina.

Los datos que demuestran un efecto sinérgico de la estramustina y el etopósido *in vivo* en comparación con tumores prostáticos en ratas también apoyan esta hipótesis.

Se ha demostrado que la estramustina en combinación con la vinblastina, el etopósido o taxol, produce una mejor respuesta que cualquiera de los medicamentos solos sin aumento de toxicidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la absorción del FEM radiomarcado en un paciente después de la administración oral de la formulación en cápsula. La absorción oral fue de aproximadamente el 75% en comparación con la administración intravenosa.

El FEM es una prodroga. Es rápidamente desfosforilado a estramustina en el tracto gastrointestinal y el FEM inalterado no se encuentra en plasma después de la administración oral. El nivel de unión a proteína de EMP es del 99%. La estramustina se metaboliza a estromustina, que es el principal compuesto en plasma. La biodisponibilidad oral relativa (ABC_{po} / ABC_{iv}) de la estromustina es alta; de aproximadamente el 90% en pacientes en ayunas. Tanto la estramustina como la estromustina son citotóxicas y tienen un alto nivel de unión a proteínas. La vida media de eliminación de la estromustina es de aproximadamente 80 horas. La estramustina y estromustina son nuevamente metabolizadas a los estrógenos correspondientes: estradiol y estrona.

Después de la administración intravenosa, el FEM inalterado se encuentra en plasma, pero se metaboliza rápidamente (vida media de eliminación: 1,2 horas) y se forman los mismos metabolitos que aquellos después de la administración oral. La estromustina también es el principal metabolito después de la administración intravenosa.

Los niveles de plasma del FEM y sus metabolitos están casi linealmente correlacionados a una dosis dada después de la administración oral o intravenosa. El nivel de estado estacionario de los metabolitos no cambia durante tratamientos orales prolongados.



La estramustina y la estromustina son excretadas por la bilis y las heces y no están presentes en la orina. El estradiol y la estrona son nuevamente metabolizados y excretados parcialmente en la orina.

Se ha detectado estramustina y estromustina en tejido tumoral prostático humano después del tratamiento con FEM. Se han encontrado niveles más altos de estramustina y estromustina en tejido tumoral de pacientes que en plasma. El motivo de esto es tal vez porque estramustina y estromustina son absorbidas por el tejido prostático mediante la unión a proteínas, las cuales se ha demostrado que existen en el tejido de tumores prostáticos humanos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La LD₅₀ oral de fosfato de estramustina es mayor a 2000 mg/kg en ratones y ratas. La LD₅₀ intravenosa es de 440 y 192 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente y entre 400 y 800 mg/kg en perros. Los objetivos principales después de una dosis única son los sistemas hemolinfopoiéticos y endocrinos y los órganos reproductivos masculino y femenino.

Los efectos tóxicos después de la administración reiterada fueron investigados en ratas, perros y monos. Los objetivos principales del FEM oral e intravenoso en las especies animales mencionadas anteriormente, son los sistemas hemolinfopoiéticos y endocrinos y los órganos reproductivos masculino y femenino. En perros y monos, los cambios observados en los órganos/sistemas ya mencionados están principalmente relacionados al efecto estrogénico del compuesto, mientras que en ratas se observaron efectos tanto estrogénicos como citotóxicos.

No se llevaron a cabo estudios de reproducción u oncogenicidad y la mutagenicidad del compuesto no se investigó completamente. No obstante, el FEM, como otros agentes estrogénicos y antimetabólicos, debe considerarse tóxico para los órganos reproductivos y potencialmente mutagénico y carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Talco, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal (aerosil 200), estearato de magnesio, dióxido de titanio (E-171), gelatina, óxido de hierro negro.

6.2 Incompatibilidades

El fosfato de estramustina precipita en presencia de sales de calcio, magnesio o aluminio.

6.3 Período de eficacia

60 meses.



6696/05042016

6.4 Condiciones de almacenamiento

Almacenado a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio (vidrio de soda-cal-sílice) ámbar tipo II, con tapa rosca de polietileno de alta densidad (HDPE), etiquetado, con un desecador de sílica gel en el interior, en estuche de cartulina.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS versión 4.0.

Para mayor información, se puede contactar con:

PFIZER Chile S.A
Departamento Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las condes, Santiago.
Teléfono: 02-22412035

7. REFERENCIAS

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 20402.
2. AMA Council Report, Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, JAMA. 1985; 253 (11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. Med J Australia. 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et al. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer Journal for Clinicians. 1983; (Sept/Oct) 258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm. 1990; 47:1033-1049.
7. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. Am J Hosp Pharm. 1986; 43:1193-1204.
8. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.
9. Gruia G, Scott M, Cisar L. A Phase II Evaluation of the Efficacy and Safety of Intravenous Estramustine Phosphate in Patients with Measurable Hormone-Refractory Prostate Cancer. Pharmacia Study Report 299-ONC-0007-0063 (b0045595), June 21, 2002.
10. Park DS, Sellin RV, Tu SM. Estramustine-Related Hypocalcemia in Patients with Prostate Carcinoma and Osteoblastic Metastases. *Urology* 2001;58 (1):105XII-105XV.
11. Madison DL, Beer TM. Acute Estramustine-Induced Hypocalcemia Unmasking Severe Vitamin D Deficiency. *Am. J. of Med.* 2002;112:680-681.
12. Clinical Overview to support the addition of adverse drug reaction frequencies and categories to the Estramustine Phosphate Core Data Sheet, April 2015