

## **FACHINFORMATION** **(Zusammenfassung der Produkteigenschaften)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Estradurin® 80 mg - Trockenstechampulle mit Lösungsmittel

### **2. ZUSAMMENSETZUNG (ARZNEILICH WIRKSAME BESTANDTEILE NACH ART UND MENGE)**

1 Trockenstechampulle enthält Polyestradiolphosphat 80 mg, Mepivacainhydrochlorid 5 mg.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Östrogentherapie des Prostatakarzinoms

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung ist je nach dem Zustand des Patienten individuell anzupassen. Im allgemeinen erfolgt die Anbehandlung mit 80 - 160 mg i.m. alle 4 Wochen während 2 - 3 Monate. Danach kann zur Weiterbehandlung die Dosis auf 40 - 80 mg pro Monat reduziert werden entsprechend dem klinischen und biochemischen Ansprechen des Patienten.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden solange das gewünschte Ansprechen andauert.

#### *Art der Anwendung*

Estradurin ist eine Depotformulierung von Estradiol, die tief i. m. appliziert werden muss.

Die Injektionslösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten. Eine gelbliche-rötliche Verfärbung des Lyophilisates beeinträchtigt die Wirkung nicht (siehe 6.6. Hinweise für die Handhabung).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates
- aktive Thrombophlebitis, vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse
- myokardialer Infarkt
- Bluthochdruck
- zerebro-vaskuläre Insuffizienz
- schwere Leberfunktionsstörungen bzw. Gelbsucht (z. B. Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom oder Sichelzellenanämie)
- Fettstoffwechselstörungen
- Otosklerose

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten mit einer latenten Tetanie, die sich erfahrungsgemäß unter Östrogenen manifestieren kann, erfordern eine Überwachung.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die in der Anamnese an thrombotischen und thromboembolischen Erkrankungen litten, wie Thrombophlebitis, Koronarverschluss, mesenterische Thrombose, retinale Thrombose, Lungenembolie, zerebro-vaskuläre Insuffizienz, sowie Hyperlipoproteinämie.

Da während einer Östrogenbehandlung Bluthochdruck entstehen kann, sollte der Blutdruck während der Dauer der Behandlung kontrolliert werden. Estradurin kann eine Flüssigkeitsretention im Gewebe verursachen, daher sollten Patienten, auf die dies zutrifft - wie z. B. bei Asthma, Krampfanfällen, Migräne, kardiale, renale oder hepatische Störungen - genau beobachtet werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion werden Östrogene möglicherweise schlecht metabolisiert und sollten daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Leberfunktionstests sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Estradurin und oral verabreichten Östrogenen wegen einer möglichen Potenzierung der Lebertoxizität.

Patienten mit Diabetes, die auch Estradurin erhalten, sollten aufgrund der niedrigeren Glukosetoleranz beobachtet werden.

Östrogene beeinflussen den Metabolismus von Kalzium und Phosphor; daher sollten sie vorsichtig bei Patienten angewendet werden, die an metabolischen Knochenerkrankungen leiden, die mit Hyperkalzämie oder renaler Insuffizienz einhergehen.

Eine Therapie mit Estradurin sollte in den folgenden Fällen nicht fortgesetzt werden:

- Auftreten von Venenentzündung oder thromboembolischen Erkrankungen
- plötzlich auftretende Sehstörungen (Möglichkeit eines retinalen Venenverschlusses)
- Erhöhung des Blutdrucks
- Migräne
- cholestatische Hepatitis
- mindestens 6 Wochen vor einer Operation, die ein thromboembolisches Risiko birgt oder während längerer Immobilität

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die für die Induktion von mikrosomalen Enzymen in der Leber bekannt sind, wie z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Pirimidon, Rifampycin und andere, könnte die Östrogenwirkung von Estradurin verringern. Da die Glukosetoleranz verringert sein kann, könnte die Wirkung von Antidiabetika verändert sein.

Estradurin kann die Wirkung von Antikoagulantien verringern.

Das Schilddrüsenhormon-bindende Globulin könnte erhöht sein, was zu einer Erhöhung des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons führt. Dies ist bei der Interpretation von Schilddrüsenfunktionstests zu beachten.

Einige wenige Fälle von Lebertoxizität wurden bei Patienten berichtet, die Estradurin in Kombination mit oralen Östrogenen erhielten. In diesen Fällen ist Vorsicht geboten.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Estradurin wird bei Prostatakarzinom angewandt, daher sind Warnhinweise bei Schwangerschaft und Stillzeit nicht relevant.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen von Patienten beobachtet.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei einer Östrogentherapie wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Gastrointestinal:	Übelkeit, Erbrechen, Gallensteinleiden (Cholelithiasis), Gelbsucht aufgrund von Gallenstau
Kardiovaskuläres System:	Bluthochdruck, Thrombose, Venenentzündung, Thromboembolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
ZNS:	Kopfschmerzen, Migräne, Stimmungsänderung (Hochstimmung oder Depression)
Stoffwechsel:	Natrium- oder Wasserretention, verringerte Glukosetoleranz, Änderung des Körpergewichts
Hormonell:	Gynäkomastie, Brustspannungen, Feminisierung, Verkleinerung der Testis
Verhalten:	Veränderung der Libido oder Potenz
Haut:	Ausschläge, Urticaria, Erythema multiforme, Überpigmentierung.

Nach einer intramuskulären Injektion von Estradurin können lokale Läsionen wie sterile Abszesse oder entzündliche Infiltrate entstehen. Daher sollte die Suspension vor der Verabreichung gut geschüttelt und tief in die gesunde Glutealmuskulatur injiziert werden.

Durch Mepivacain könnten allergische Reaktionen auftreten, wie z. B. Hautreaktionen, Bronchialasthma und anaphylaktischer Schock.

## 4.9 Überdosierung

Eine reversible Feminisierung ist meist das Zeichen einer Überdosierung. Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: L02AA

Estradurin ist ein wasserlöslicher, hochmolekularer Polyester der Phosphorsäure und 17  $\beta$ -Estradiol. Nach einer intramuskulären Injektion wirkt es vorwiegend als langwirkendes Estradiol. Die lange Wirkungsdauer von Estradurin beruht auf dem langsam fortschreitenden Abbau des Polymers *in vivo* durch Phosphatasen. Da Estradurin eine hemmende Wirkung auf Phosphatasen hat, ist der Abbau sehr langsam, was die anhaltende Estrogenwirkung bis zu 4 Wochen nach einer einzigen Injektion erklärt. Daher wurden dosisabhängige niedrige Plasmakonzentrationen von Testosteron beobachtet. Nach Verabreichung von 160 mg Estradurin pro Monat wurden die Testosteronspiegel auf 10 - 20 % gegenüber den Werten vor der Behandlung gesenkt.

Estradurin unterliegt nicht - wie andere parenterale Estrogentherapien - dem hepatischen first-pass Metabolismus; daher sind vaskuläre und thromboembolische Komplikationen, die bei oraler Therapie bekannt sind (aufgrund es Anstiegs der metabolischen Aktivität der Leber), in signifikant geringerem Maße zu erwarten.

Direkte Effekte in der Prostata:

- Suppression der Testosteronaufnahme in die Prostatazelle und des Testosteronmetabolismus durch Inhibition der Enzyme 5 $\alpha$ -Reduktase und DNA-Polymerase
- Hemmung der Bindung von Dihydrotestosteron an den Rezeptorkomplex
- Induktion einer Atrophie des Drüsenepithels der Prostata
- direkte zytotoxische Wirkung auf die hormonabhängige Prostatakarzinomzelle

Indirekte, außerhalb der Prostata liegende Effekte:

- über den Rückkopplungsmechanismus Hypothalamus-Hypophyse-Hoden Rückgang der Testosteronsynthese. Daraus resultiert ein Anstieg der Serumspiegel von Prolaktin und Sexualhormonbindungs-globulin; im Blut Verschiebung zugunsten des gebundenen, inaktiven Testosterons

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Absorption*

Nach intramuskulärer Verabreichung von Estradurin wird Estradiol sofort systemisch absorbiert. Aus diesem Grund verhalten sich erhöhte Plasmakonzentrationen linear zur verabreichten Dosis. Durch eine monatliche Injektion von Estradurin werden stabile Plasmakonzentrationen von Estradiol und niedrige Testosteronspiegel aufrecht erhalten.

### *Verteilung*

Nach der Resorption wird Estradiol in den meisten Körpergeweben verteilt.

### *Metabolisierung und Ausscheidung*

Die Ausscheidung von Estradiol erfolgt meist durch Metabolisierung, die den selben Weg wie endogene Hormone (Stoffwechsel erfolgt in der Leber und einem geringen Maß in den Nieren, Hoden und Muskelgeweben) nimmt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden mit parenteraler Gabe (i. m. und s. c.) durchgeführt. Das wichtigste Zielorgan/Zielsystem bei den erwähnten Spezies waren das blutbildende und das endokrine System sowohl bei den männlichen als auch weiblichen Fortpflanzungsorganen. Die beobachteten Veränderungen in den oben angeführten Organen/Systemen waren ähnlich wie bei Estradiol und anderen estrogenen Stoffen. Die einzige, zusätzlich beobachtete Wirkung war die Proliferation von Macrophagen an der Injektionsstelle, was bedeutet, dass diese Zellen bei der Absorption des polymeren Arzneimittels involviert sind.

Es wurden keine Studien zur Reproduktion, zur Mutagenität und Tumorbildung durchgeführt. Jedoch muß Estradurin, wie Estradiol und andere östrogene Stoffe, als toxisch für die Fortpflanzungsorgane, als karzinogen und möglicherweise mutagen eingestuft werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Nicotinamid, Natriumhydroxid, Dinatriumphosphat; Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

60 Monate

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern.  
Lichtschutz erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 Trockenstechampulle mit 1 Lösungsmittelampulle (zu 2 ml)

10 Trockenstechampullen mit 10 Lösungsmittelampullen

Farblose Glasfläschchen mit Gummistopfen für die Trockensubstanz

Farblose Glasampullen für das Lösungsmittel

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Estradurin darf nur tief intramuskulär injiziert werden.

Die Lösung für die Estradurin Injektion sollte unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt werden, und zwar wird das Lösungsmittel in das Fläschchen mit der Trockensubstanz geleert und solange geschüttelt, bis die Substanz vollständig gelöst ist.

Die rekonstituierte Lösung sollte bei Lagerung bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden und bei Lagerung im Kühlschrank innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

Eine mögliche gelb-rötliche Verfärbung der Lösung beeinträchtigt nicht die Eigenschaften des Produktes.

Nur zur einmaligen Entnahme.

### **7. NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

NordMedica A/S, Bredgade 41, 1260 Kopenhagen K, Dänemark

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

15.704

### **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.06.1975

### **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2009

### **11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rp, apothekenpflichtig