

25. september 2008

PRODUKTRESUMÉ

for

Estradurin, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
1743

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Estradurin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Polyestradiolphosphat 80 mg + mepivacainhydrochlorid 5 mg

Efter tilsætning af solvens indeholder 1 ml injektionsvæske 40 mg polyestradiol og 2,5 mg mepivacainhydrochlorid.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver: råhvidt, frysetørret pulver
Solvens: klar, let farvet opløsning
pH i opløsning er ca. 7.0 – 7.8

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Prostatacancer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Estradurin er et depotpræparat af estradiol. Præparatet skal gives dybt intramuskulært (i.m.).

Prostatacancer:

Voksne: 80-160 mg dybt i.m. hver 4. uge i 2-3 måneder. Afhængig af patientens kliniske og biokemiske parametre, kan dosis nedsættes til 40-80 mg hver 4. uge.

Behandlingen fortsættes, så længe patienten har gavn af den.

Nedsat leverfunktion:
Forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:
Forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Estradurin er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for østradiol, mepivacain eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Patienter med trombose eller tromboemboliske lidelser i anamnesen (f.eks. tromboflebit, koronarokklusion, mesenterialtrombose, retinal trombose, pulmonær embolisme, cerebrovaskulær insufficiens).
- Arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina pectoris, myokardieinfarkt).
- Hypertension.
- Cerebrovaskulær insufficiens.
- Ændringer af lipidmetabolismen.
- Akut leversygdom eller anamnese med leversygdom, så længe leverfunktionsprøver ikke er normaliserede.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Estradurin bør kun anvendes til behandling af prostatacancer, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Bør anvendes med forsigtighed til:

- patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Da østrogen metaboliseres dårligt hos disse patienter. Kontrol af leverfunktionen bør udføres regelmæssig. Forsigtighed tilrådes, når Estradurin samtidigt anvendes med orale østrogen pga. mulig risiko for øget levertoksicitet (se pkt. 4.5).
- patienter med metaboliske knoglesygdomme forbundet med hyperkalcæmi, da østrogen kan påvirke metabolismen af calcium og fosfor.
- patienter med nedsat nyrefunktion, da østrogen kan påvirke metabolismen af calcium og fosfor.

Blodtrykket bør måles regelmæssigt under behandlingen, da hypertension kan forekomme i forbindelse med østrogen behandling.

Patienter med astma, krampeanfald, migræne, hjerteinsufficiens, lever- eller nyreinsufficiens, kræver nøje overvågning, da Estradurin kan forårsage væskeretention.

Diabetespatienter bør følges nøje under Estradurinbehandling, da glucosetolerancen kan reduceres.

Estradurinbehandling bør seponeres:

- ved akutte synsforstyrrelser (risiko for retinalvene okklusion).
- ved stigning i blodtrykket.
- ved migræne.

- mindst 6 uger før planlagte kirurgiske indgreb, der er forbundet med øget risiko for tromboemboli.
- ved længere perioder med immobilitet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at inducere hepatiske mikrosomale enzymer (såsom barbituater, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin eller andre) kan muligvis mindske den østrogene effekt af Estradurin.

Niveauet af thyreoideahormonbindende globulin kan øges og føre til øget cirkulerende thyreoideahormoner. Dette forhold skal tages i betragtning ved skjoldbruskkirtelfunktions-tests.

Der er rapporteret få tilfælde af levertoksicitet hos patienter i samtidig behandling med orale østrogener. Der tilrådes således forsigtighed i disse tilfælde (se pkt. 4.4).

Ritonavir og nelfinavir udviser inducerende egenskaber, når de anvendes samtidigt med steroidhormoner, selv om de er kendt som kraftige hæmmere,

Naturlægemidler indeholdende prikbladet perikum (hypericum perforatum) kan også inducere metabolisme af østrogener.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Ikke relevant.

Amning:

Ikke relevant.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Estradurin påvirker ikke eller kun i ubetydeliggrad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hos mænd er de almindeligste bivirkninger mild gynækomasti og andre feminiserings-symptomer samt ændringer i potens og libido.

Undersøgelser Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Nedsat glucosetolerans.
Hjerte Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Myokardieinfarkt, hjertesvigt.
Nervesystemet Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Migræne, hovedpine.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Mulig demens.

Mave-tarmkanalen Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Kvalme, opkastning.
Hud og subkutane væv Sjælden – meget sjælden (<1/1.000) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Erytem. Vaskulær purpura.
Metabolisme og ernæring Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Natrium- og væskeretention. Vægtændring.
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Trombose, ved høj dosering. Trombose, tromboflebitis, tromboemboli, hypertension.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Lokale læsioner ved injektionsstedet (sterile abscesser eller inflammatoriske infiltrater) ¹ .
Immunsystemet Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Allergiske reaktioner (hudreaktioner, bronkialastma og anafylaktisk shock) ² .
Lever og galdeveje Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Cholelithiasis, kolestatisk ikterus.
Det reproduktive system og mammae Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Gynækomasti, feminisering, ændringer i potens. Testikelatrofi.
Psykiske forstyrrelser Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Ændringer libido. Humørændringer (opstemthed eller depression).

¹ Efter intramuskulær administration af Estradurin kan der opstå lokale læsioner ved injektionsstedet (sterile abscesser eller inflammatoriske infiltrater). For at mindske risikoen herfor bør opløsningen omrystes omhyggeligt inden anvendelse og injiceres dybt i en sund glutealmuskel.

² Mepivacain kan fremkalde allergiske reaktioner (hudreaktioner, bronkialastma og anafylaktisk shock).

4.9 Overdosering

Symptomer:

Reversibel feminisering hos mænd.

Symptomer set efter akut overdosering er kvalme, opkastning, abdominale kramper og diarré.

Behandling:

Der er ingen specifik antidot og behandlingen bør være symptomatisk.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

L 02 AA 02 - Østrogener

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Estradurin er en vandopløselig, højmolekylær polyester af fosforsyre og 17- β -østradiol. Efter i.m. injektion virker Estradurin hovedsageligt som en langtidsvirkende form af østradiol.

Estradurins forlængede virkning skyldes fosfatasers langsomme progressive nedbrydning af polymeren *in vivo*. Idet Estradurin har en hæmmende effekt på fosfataser, er denne nedbrydning meget langsom. Dette bevirker en forlænget østrogen virkning i op til 4 uger efter en enkelt injektion.

Som et resultat af dette ses et dosisrelateret fald i testosteronplasmakoncentrationen. Efter længerevarende administration af 160 mg Estradurin/måned er testosteronniveauerne faldet til 10-20 % af værdierne før behandling.

Som andre parenterale østrogenpræparater undergår Estradurin ikke hepatisk first-pass metabolisme. Det forventes derfor, at der er et signifikant fald i de vaskulære og thromboemboliske komplikationer, der ses ved behandling med orale østrogener. (Disse komplikationer er et resultat af en stigning i leverens metaboliske aktivitet).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Systemisk absorption af østradiol sker omgående efter i.m. administration af Estradurin. Som følge heraf ses en stigning i østradiolplasmakoncentrationen proportional med den administrerede dosis. Ved månedlige i.m. Estradurin injektioner opretholdes stabile østradiolplasmakoncentrationer samt lave testosteronniveauer.

Efter absorption fordeles østradiol til de fleste kropsvæv.

Østradiolclearance sker primært via metabolisering. Metaboliseringen forløber på samme måde som for de endogene hormoner og finder sted i leveren og i mindre grad i nyrer, gonader og muskeltvæv.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

LD₅₀ for Estradurin var 240 mg/kg hos mus af hankøn efter i.v. injektion.

Toksicitetsundersøgelser med gentagne doser blev udført på mus, rotter og hunde efter parenteral (i.m. og s.c.) administration. De primære målorganer/systemer hos ovennævnte dyrearter var de hæmopoietiske og endokrine systemer samt forplantningsorganerne hos begge køn.

De observerede ændringer i de nævnte organer/systemer svarede til de som induceres af østradiol og andre østrogenforbindelser. Den eneste yderligere effekt, der blev observeret, var en proliferation af makrofager ved injektionsstedet. Dette tyder på, at disse celler er involveret i absorptionen af det polymere stof.

Der er hverken blevet udført reproduktions-, mutagenicitets- eller onkogenicitetsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

I Pulver (hætteglas): Nicotinamid; natriumhydroxid, dinatriumphosphat.

II Solvens (ampul): Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas af type I, forsynet med en grå gummiprop med en påsat polypropylenplade, der er forsejlet med aluminiumshætte. Hætteglasset indeholder frysetørret pulver.

2 ml farveløs ampul af type I glas, som indeholder solvens.

Der findes følgende pakningsstørrelser:

1 hætteglas + solvens.

10 hætteglas + solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Estradurin må kun administreres ved dyb i.m. injektion.

Estradurinopløsninger skal tilberedes umiddelbart før brug ved at tilsætte solvens til hætteglasset og ryste dette, indtil pulveret er fuldstændigt opløst. Den færdigblandede opløsning

skal benyttes inden 12 timer ved opbevaring ved stuetemperatur og inden 24 timer ved opbevaring i køleskab.

Den færdigblandede opløsning er kun beregnet til engangsbrug.

En mulig gul-rødfarvning af opløsningen har ingen effekt på virkningen af præparatet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

04677

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

8. april 1960

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. september 2008