

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ESTRADURIN<sup>®</sup> 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Polyestradiolifosfaatti 80 mg, mepivakaiinihydrokloridi 5 mg.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

*Valmisteen kuvaus.* Kylmäkuivattu vaalea jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Urologiassa.* Prostatasyöpä.

*Gynekologiassa.* Korvaushoito, klimakteeriset vaivat.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Estradurin on pitkävaikutteinen estradiolivalmiste, joka injisoidaan syvälle lihakseen.

*Prostatasyöpä.* Aluksi injisoidaan 160 - 320 mg syvälle lihakseen joka 4. viikko kolmen kuukauden ajan. Sitten annos pienennetään 80 - 240 mg:aan kuukaudessa.

*Korvaushoito.* 40 mg syvälle lihakseen kerran kuukaudessa.

*Klimakteeriset vaivat.* 80 mg syvälle lihakseen. Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

### 4.3 Vasta-aiheet

Aktiivisessa vaiheessa oleva tromboflebiitti tai tromboembolinen sairaus, sydäninfarkti, hypertensio, aivoverenkierron häiriöt, vaikeat rasva-aineenvaihdunnan muutokset.

Vaikeat maksan toimintahäiriöt ja/tai keltaisuus (esim. Dubin-Johnsonin tai Rotorin oireyhtymä, sirppisoluanemia).

Kohtusyöpä, munasarjasyöpä, rintasyöpä nuoremmilla naisilla, postklimakteeriset vuodot.

Tunnettu yliherkkyys estradiolille tai mepivakaiinille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut tromboottisia tai tromboembolisia sairauksia (kuten tromboflebiitti, sepelvaltimon ahtauma, mesenteriaalinen tromboosi, retinaalinen tromboosi, keuhkoembolia, aivoverenkierron häiriöitä) tai hyperlipoproteinemiamia.

Koska estrogeenihoidon aikana voi esiintyä hypertensiota, verenpainetta on seurattava koko hoidon ajan.

Estradurin saattaa aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön; siksi sellaisia potilaita, joille tästä saattaa olla erityistä haittaa (potilaat, joilla on astma, kouristustiloja, migreeni, sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta), on seurattava tarkoin.

Estrogeenien metabolia saattaa olla hidastunut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Siksi varovaisuutta on noudatettava Estradurinin annossa tällaisille potilaille. Maksan toimintaa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Estradurinia käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien estrogeenien kanssa, koska tämä suurentaa maksatoksisuusriskiä.

Koska glukoosin sietokyky saattaa olla heikentynyt, erityisesti diabeetikoita on tarkkailtava Estradurin-hoidon aikana.

Koska estrogeenit vaikuttavat kalsiumin ja fosforin metaboliaan, niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on aineenvaihdunnallisia luustosairauksia, joihin liittyy hyperkalsemia, ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Estradurin-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee:

- tromboflebiitti tai tromboembolinen häiriö
- näköhäiriöitä (mahdollinen verkkokalvon verisuonitukkeuma)
- verenpaineen nousua
- migreenipäänsärkyä
- kolestaattinen hepatiitti.

Hoito on keskeytettävä myös 6 viikkoa ennen leikkausta, jos on olemassa tromboembolian vaara tai jos potilas joutuu pitkään vuodelepoon.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen hoito lääkkeillä, joiden tiedetään indusoivan maksan mikrosomaalisia entsyymejä (kuten barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ym.), saattaa vähentää Estradurinin estrogeenivaikutusta.

Estradurin voi vähentää diabeteslääkkeiden tehoa, koska se vaikuttaa glukoosin sietokykyyn.

Estradurin saattaa vähentää antikoagulanttien vaikutusta.

Tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuus saattaa olla kohonnut, mikä johtaa seerumin kokonaistyroksiinipitoisuuden kohoamiseen. Siksi varovaisuutta on noudatettava kilpirauhasen toimintakokeiden tulkinnessa.

Muutamilla potilailla, jotka ovat saaneet Estradurinia yhdessä suun kautta annettavien estrogeenien kanssa, on esiintynyt maksatoksisuutta. Varovaisuutta on siis noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, jotka käyttävät suun kautta annettavia estrogeenejä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Estradurinia ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Estradurin-hoidon yhteydessä:

*Maha-suolikanava:* Pahoinvointi, oksentelu, sappikivitauti, kolestaattinen keltaisuus.

*Sydän ja verisuonet:* Hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti, tromboembolia, sydämen vajaatoiminta ja sydäninfarkti.

*Keskushermosto:* päänsärky, migreeni, mielialan muutokset (iloisuus tai masentuneisuus).

*Aineenvaihdunta:* Natriumin ja nesteen kertyminen, heikentynyt glukoosin sietokyky, painonmuutokset.

*Hormonaaliset vaikutukset:* Gynekomastia, feminisaatio, kivisten surkastuminen.

*Käyttäytyminen:* Sukupuolivietin tai potenssin muutokset.

*Iho:* Eryteema.

Estradurinin lihaksensisäisessä annossa pistokohtaan voi muodostua paikallisia leesioita, kuten steriilejä paiseita tai tulehduksellisia infiltraatteja.

Mepivakaiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita (kuten ihoreaktioita, astmakohtauksen ja anafylaktisen sokin).

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta seuraa todennäköisimmin korjaantuva feminisaatio. Spesifistä antidoottia ei ole, hoito on oireidenmukaista.

# 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: L02AA02

Estradurin on vesiliukoinen, suurimolekyylinen fosforihapon ja 17- $\beta$ -estradiolin polyestteri. Lihakseen injisoituna se vaikuttaa pitkävaikutteisena estradiolina. Valmiste sisältää paikallisuudutetta (mepivakaiini), joka estää kivun pistokohdassa.

Estradurinin kesto vaikutus johtuu polymeerin hitaasta hajoamisesta *in vivo*. Koska Estradurin estää polymeeriä hajottavia fosfataaseja, se hajoaa hyvin hitaasti, ja siksi kertainjektion estrogeeni vaikutus kestää pitkään, neljä viikkoa. Tästä seuraa, että plasman testosteronipitoisuus pienenee annoksen mukaan. Estradurinin pitkäaikaiskäytössä (160 mg/kk) testosteronipitoisuudet ovat pienentyneet 10 - 20 prosenttiin hoitoa edeltäneistä pitoisuuksista.

Estradurinilla ei ole alkureitin metaboliaa. Siksi vaskulaarisia ja tromboembolisia komplikaatioita, joita ilmenee suun kautta annon jälkeen (maksassa tapahtuvan lisääntyneen synteettisen aktiivisuuden seurauksena), esiintyy lihaksensisäisessä annossa merkitsevästi vähemmän.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Estradurinin sisältämä estradioli imeytyy nopeasti elimistöön lihaksensisäisessä annossa. Tämä suurentaa havaittavasti plasman estradiolipitoisuutta, joka on suoraan verrannollinen annoksen suuruuteen. Estradiolipitoisuus plasmassa säilyy vakaana ja testosteronipitoisuus pienenä, kun lihaksensisäinen Estradurin-injektio annetaan kerran kuukaudessa. Elimistöön imeytynyt estradioli jakautuu laajalti kudoksiin.

Estradurin eliminoituu endogeenisen hormonin tavoin pääasiassa metaboloitumalla maksassa sekä vähäisemmässä määrin munuaisissa, sukupuolirauhasissa ja lihaskudoksessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Laskimoon annetun Estradurinin LD<sub>50</sub> oli uroshiirillä 240 mg/kg. Parenteraalista (i.m. ja s.c.) antoa koskevia pitkäaikaisia toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Niillä pääasialliset kohde-elimet/-järjestelmät olivat hematopoeettinen ja umpieritysjärjestelmä sekä lisääntymiselimet. Havaitut muutokset olivat samanlaisia kuin estradiolilla ja muilla estrogeeniyhdisteillä. Ainoa havaittu lisävaikutus oli makrofagien lisääntyminen pistokohdassa; se viittaa makrofagien osallisuuteen polymeerisen lääkeaineen imeytymisessä.

Mutagenisuus-, onkogeenisuus- tai lisääntymistutkimuksia ei ole tehty. Estradurinia on kuitenkin estradiolin ja muiden estrogeenien tavoin pidettävä toksisena lisääntymiselimille, karsinogeenisena sekä mahdollisesti mutageenisena.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **I. Nikotiiniamidi**

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Natriumhydroksidi

#### **II. Injektionesteisiin käytettävä vesi**

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

Käyttövalmis Estradurin-injektioliuos säilyy huoneenlämmössä 12 tuntia ja jääkaapissa 24 tuntia.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (+15 - +25 °C).

Käyttövalmis injektioliuos; ks. kohta *6.3 Kesto aika*.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Injektiokuiva-aine 80 mg värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa kumikorkki + 2 ml aq. ad iniectionem. (I+II) värittömässä lasiampullissa.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Estradurin-injektioneste saatetaan käyttövalmiiksi vasta juuri ennen käyttöä. Lisää kuiva-ainepulloon 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Ravista pulloa, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Valmis injektioliuos on tarkoitettu yhteen kerta-annokseen. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Injektionesteen mahdollinen punakeltainen väri ei vaikuta valmisteen tehoon.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

3996

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.8.1966 / 25.3.1997 /4.9.2001

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.12.2003