

PREPARATOMTALE (SPC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Estradurin 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Polyøstradiolfosfat 80 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cancer prostatae. Cancer mammae (5 år eller mer etter naturlig menopause). Substitusjonsterapi ved amenoré og klimakteriske besvær som skyldes østrogenmangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Skal gis dypt intramuskulært.

Cancer prostatae: 160-320 mg i.m. hver 4. uke i 3 måneder. Deretter minskes dosen til 80-160 mg hver måned. *Cancer mammae:* (Veiledende:) 80 mg i.m. hver 4. uke i måneder, deretter 40 mg i.m. hver måned. *Substitusjonsterapi:* 40-80 mg i.m. en gang pr. måned. *Klimakteriske bortfallssymptomer:* 40-80 mg i.m. pr. måned, avhengig av symptomenes grad. Opphold i medikasjonen 1-2 uker mellom hver injeksjon. Hos kastrerte kvinner kan preparatet gis kontinuerlig.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent hypersensitivitet ovenfor østradiol eller mepivakain.

Menn: Pasienter med aktiv leverdysfunksjon eller -sykdom. Pasienter som har hatt cerebrovaskulær sykdom, koronartrombose, tromboflebitt eller tromboembolisk sykdom, eller som har klassisk migrene, helt eller delvis synstap eller diplopi pga. vaskulær øyesykdom.

Kvinner: Som for menn, med følgende tillegg: Pasienter som har hatt bryst- eller endometriecancer, unntatt i samråd med terapeutisk onkolog eller spesialist ved avdeling for gynekologisk cancerbehandling. (Hos eldre kvinner, minst 5 år etter menopausen, kan preparatet anvendes ved behandling av cancer mammae.) Udiagnostisert genitalblødning, endometriose og porfyri.. Graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Menn:

Østrogener påvirker koagulasjonsfaktorene, og forsiktighet bør utvises hos personer som er disponert for trombo-emboli. Forsiktighet bør utvises ved endringer i lipidmetabolismen og ved hyperlipoproteinemi. Pasienter med hjerte- og nyresykdom, astma, migrene eller epilepsi krever nøye overvåkning, da kontinuerlig behandling med høye østrogendoser kan forårsake væskeretensjon.

Under østrogenbehandling skal diabetikere nøye observeres med tanke på insulinbehov. Østrogener kan påvirke kalsium- og fosformetabolismen og bør brukes med forsiktighet til pasienter med metabolske bensykdommer assosiert med hyperkalsemi eller pasienter med nyresvikt. Får pasienten tegn på flebitt, tromboemboliske komplikasjoner, stigning i blodtrykket, plutselige synsforstyrrelser (mulig retinal veneokklusjon), migrene eller kolestatisk hepatitt skal behandlingen stanses.

Behandlingen bør også avbrytes 6 uker før kirurgiske inngrep med risiko for tromboemboli og ved lange perioder med immobilitet. Østrogener kan akselerere lukkingen av epifyseskivene. Preparatet bør derfor ikke gis til barn eller unge pasienter i fortsatt lengdevekst, unntatt ved de alvorligste indikasjoner.

Kvinner:

Som for menn, med følgende tillegg: Før østrogenterapi settes i gang, bør en klinisk undersøkelse foretas. Denne bør omfatte blodtrykk, undersøkelse av bryst og underlivsorganer. Den første kontrollundersøkelse skal foretas innen 6 måneder etter at behandlingen er satt i gang, og deretter 1 gang pr. år. Hver kontroll skal inkludere samme undersøkelse som ved første gangs forskrivning. Økt risiko for endometriecancer må tas med i vurderingen når østrogenbehandlingen startes eller fortsettes. Unormal underlivsblødning før eller under medikasjonen krever adekvat diagnostikk, som i regelen må omfatte abrasio eller aspirasjonsbiopsi fra endometriet. Forsiktighet bør også utvises ved myomer/vekst av myomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Preparater som øker de østrogennedbrytende enzymer (f.eks. barbiturater, karbamazepin, fenytoin, pirimidon, rifampicin m.fl.) vil kunne minske effekten av det tilførte østrogen. Siden glukosetoleransen kan reduseres, kan effekten av antidiabetika endres.

Polyøstradiolfosfat kan redusere effekten av antikoagulantia. Thyroideahormon-bindende globulin kan øke og føre til økt sirkulerende thyroideahormon. Tolkning av thyroideafunksjonstester må gjøres med tanke på dette.

Noen få tilfeller av levertoksisitet er rapportert i pasienter som har fått Polyøstradiolfosfat sammen med perorale østrogener.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Kontraindisert ved graviditet (se pkt 4.3 Kontraindikasjoner).

Den aktive formen av substansen, østradiol er vist å forårsake urogenitale misdannelser hos guttebarn hvis østradiol brukes under graviditet. Østradiol er også mistenkt for å forårsake kardiovaskulære misdannelser. Polyøstradiolfosfat må ikke brukes under graviditet.

Amming

Den aktive formen østradiol går over i morsmelk og et melk-plasmaforhold på 0,3 er målt. Østradiol hemmer laktasjonen. Polyøstradiolfosfat skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Menn:

<i>Vanlige (>1/100):</i>	<i>Endokrine:</i>	Gynekomasti o.a. feminiseringssymptomer.
	<i>Øvrige:</i>	Endring i libido, impotens.
<i>Mindre vanlige:</i>	<i>Sirkulatoriske:</i>	Natriumretensjon med ødemdannelse.
<i>Sjeldne (<1/1000):</i>	<i>Sirkulatoriske:</i>	Hypertensjon, trombose, tromboflebitt, tromboemboli, hjertesvikt, hjerteinfarkt ved høye doser.
	<i>Hud:</i>	Erytem.
	<i>Endokrine:</i>	Nedsatt glukosetoleranse, endret kroppsvekt.
	<i>Sentralnervesystemet:</i>	Hodepine, migrene, humørendringer.
	<i>Gastrointestinale:</i>	Kvalme, oppkast, cholelithiasis, kolestatisk ikterus.
	<i>Øvrige:</i>	Testikkelatrofi.

Kvinner: Bivirkningene rapportert under eller etter terapi.

<i>Mindre vanlig:</i>	<i>Sirkulatoriske:</i>	Væskeretensjon.
	<i>Endokrine:</i>	Brystspenning, endometrieklødning.

Gastrointestinale: Kvalme.
Sentralnervesystemet: Hodepine.

Korttidsbehandling forårsaker sjelden bivirkninger. Genitalblødning i forbindelse med behandlingen krever undersøkelse for å utelukke cancer.
Allergiske reaksjoner på mepivakain kan oppstå; hudreaksjoner, bronkial astma og anafylaktisk sjokk.

4.9 Overdosering

Reversibel feminisering er det mest sannsynlige tegn. Det finnes ikke spesifikt antidot, behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Østrogen. ATC-kode: L02A A02

Virkningsmekanisme: Estradurin er et vannløselig, høymolekylært polyester som består av fosforsyre og 17 beta-østradiol. Etter intramuskulær injeksjon har det effekt som et langtidsvirkende østradiol. Det er tilsatt lokalanestetikum for å unngå smerte på injeksjonsstedet. Preparatet har samme egenskaper som det naturlige østrogeten østradiol og kan erstatte dette når man ønsker langvarig behandling med dette naturlige østrogeten. Den forlengede effekten av Estradurin® skyldes den langsomme nedbrytningen av polymeren av fosfataser *in vivo*. Siden Estradurin® har inhiberende effekt på fosfataser, blir nedbrytningen svært langsom, og gir vedvarende østrogeten aktivitet i opptil 4 uker etter en enkelt injeksjon. Dette resulterer i doserelatert senking av plasmatestosteron. Etter forlenget administrering av 160 mg Estradurin®/mnd. har man sett at testosteronverdiene synker med opptil 10 - 20 % sammenliknet med verdiene før behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter i.m administrasjon skjer det en øyeblikkelig systemisk absorpsjon.

Distribusjon:

Plasmakonsentrasjonen av østradiol vil være lineær med den administrerte dosen. Stabil plasmakonsentrasjon av østradiol og lave testosteronnivå opprettholdes ved månedlige intramuskulære injeksjoner. Østradiol fordeles til de fleste kroppsvev.

Biotransformasjon:

På samme måte som endogent hormon (I leveren, og i mindre grad i nyrer, gonader og muskelvev). Estradurin® har som annen parenteral østrogetenbehandling ingen first-pass metabolisme.

Eliminasjon:

I urinen, konjugert til glukuron- eller svovelsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den aktive formen østradiol eller dets metabolitter er mutagene i mammalske celler, og er karsinogene i både dyr og mennesker. Den karsinogene mekanismen antas å være både initierende og promoterende.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hetteglass: Nikotinamid 40 mg, natriumhydroksid 9 mg, mepivakainklorid 5 mg, dinatriumfosfatdodekahydrat 12 mg. Ampulle: Vann til injeksjonsvæsker 2 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Ferdig tilberedte oppløsninger skal brukes innen 12 timer hvis oppbevart i romtemperatur og innen 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Romtemperatur (15-25°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart, klasse I glass med butyl gummi propp som inneholder frysetørret pulver til injeksjonsvæske. Ampullen består av klart, klasse I glass som inneholder vann til injeksjonsvæske (oppløsningsvæske).

1 sett, 10 sett.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering (samt destruksjon)

Skal gis dypt intramuskulært. Oppløsningen bør tilberedes like før injeksjon ved å tilføre injeksjonsvæsken fra ampullen til hetteglasset og ryste godt til alt er oppløst. Den ferdige oppløsningen er ment til en enkelt injeksjon.

En mulig gul-rød farge på oppløsningen betyr ikke at produktets egenskaper er endret.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

NordMedica A/S
Bredgade 41
DK-1260 København K
Danmark

8. MT-NUMMER (NUMRE)

4095

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

17. juni 1960/17. juni 2005

10. OPPDATERINGSDATO