



DRAFT 1

Cod. 000122/18



|                                 |               |   |                     |                     |                     |                                      |                     |                     |                              |
|---------------------------------|---------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Material type / Tipo materiale: |               | Description / Descrizione:                        |                     |                     |                     | Country - Language / Paese - Lingua: |                     | Code / Codice:      | C.D.                         |
| Leaflet                         |               | ESTRADURIN  |                     |                     |                     | SWITZERLAND                          |                     | 400003299           | 3                            |
| Class / Classe:                 |               | Particular indications / Indicazioni particolari: |                     |                     |                     | Character type / Tipo carattere:     |                     | Min. Size:          | Layout date / Data impianto: |
|                                 |               |   |                     |                     |                     | Helvetica Neue                       |                     | 8                   |                              |
| Layout:                         | N. of colors: | Color 1 / Colore 1:                               | Color 2 / Colore 2: | Color 3 / Colore 3: | Color 4 / Colore 4: | Color 5 / Colore 5:                  | Color 6 / Colore 6: | Color 7 / Colore 7: |                              |
| 124 x 700 (233)                 | 1             | Black   |                     |                     |                     |                                      |                     |                     |                              |

COPYRIGHT / PROPRIETÀ



DO NOT TAMPER - RETURN AFTER PRINTING / VIETATA LA MANOMISSIONE - RENDERE DOPO LA STAMPA

APPROVED

By Schneider Liselotte at 8:04 am, Nov 05, 2008

31-10-2008



ESTRADURIN®

#### Zusammensetzung

Wirkstoffe: Polyestradioli phosphas, Mepivacaini hydrochloridum

#### Hilfsstoffe:

Stechampulle mit Lyophilisat: Nicotinamidum, Dinatrii phosphas dihydricus, Natrii hydroxidum

Stechampulle mit Solvens: Aqua ad injectabilia

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionspräparat

Stechampulle mit Lyophilisat: 80 mg Polyestradiol und 5 mg Mepivacain

Stechampulle mit Solvens: 2 ml

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Prostatakarzinom

#### Dosierung/Anwendung

##### Übliche Dosierung

Estradurin ist zur i.m. Applikation bestimmt (Siehe „Sonstige Hinweise / Hinweise für die Handhabung“). Die übliche Dosierung beträgt 80-160 mg i.m. alle 4 Wochen während 2-3 Monaten. Anschließend kann die Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Befund und den Laborparametern auf 40-80 mg i.m. alle 4 Wochen reduziert werden. Solange die Therapieantwort anhält, sollte die Behandlung fortgesetzt werden.

##### Spezielle Dosierungsempfehlungen

Es liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen für geriatrische Patienten oder solche mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor. Die Hinweise unter Kontraindikationen und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sind zu beachten.

Estradurin ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

#### Kontraindikationen

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates
- schwere Leberfunktionsstörungen, Lebertumore
- Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom
- aktive Thrombophlebitis, thromboembolische Störungen, Myokardinfarkt, frischer zerebrovaskulärer Insult, unbehandelte Hypertonie
- Sichelzellanämie
- Östrogenabhängige Tumore

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor Beginn einer Estradurintherapie soll eine gründliche allgemeine Untersuchung durchgeführt werden. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen.

##### Gründe für das sofortige Absetzen der Therapie:

Geplante Operation (6 Wochen vorher) und längere Immobilisation (z.B. nach Unfällen);

Kopfschmerzen, erstmalig migräneartig oder häufiger ungewohnt stark;

Akute Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstige Wahrnehmungsstörungen, Thrombophlebitiden, Thromboembolien, Cholestase, Ikterus, Hepatitis, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrösserung und stärkerer Blutdruckanstieg.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorausgegangener Thrombophlebitis, Thrombose, thromboembolischen Störungen, zerebrovaskulären und koronaren Erkrankungen, sowie bei Patienten mit Ödemeigung. Estradurin kann zu Wasser- und Salzretention führen. Bei Patienten die an Epilepsie, Migräne bzw. Herz- oder Nieren-Funktionsstörungen leiden, ist eine sorgfältige Überwachung angezeigt.

Da die Glukosetoleranz herabgesetzt werden kann, sollten Diabetespacienten besonders überwacht werden.

Hypertonie kann vorkommen, der Blutdruck sollte deshalb periodisch kontrolliert werden. Bei Multipler Sklerose und Porphyrie sind Estrogene mit Vorsicht einzusetzen.

Bei Leberfunktionsstörungen kann der Abbau von Estradiol eingeschränkt sein. Bei diesen Patienten sollten die Leberwerte regelmässig kontrolliert werden.

Da Estradurin den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel beeinflussen kann, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit Knochenkrankungen und metabolischen Veränderungen (Hyperkalzämie).

#### Interaktionen

Die Hormonwirkung der Östrogene kann infolge microsomal Enzyminduktion herabgesetzt werden bei längerer Anwendung von Barbituraten, insbesondere von Phenobarbital, Antiepileptika wie Phenytoin, Primidon, Carbamazepin, von Rifampicin sowie von Präparaten mit Hypericum-Extrakt (Johanniskraut-Extrakt).

Die gerinnungsfördernde Wirkung von Estradurin kann diejenige von Aminocapronsäure verstärken. Die Wirkung auf die Gerinnung bei gleichzeitiger Gabe von Tranexamsäure wurde nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Antikoagulantien kann herabgesetzt werden.

Das schilddrüsenhormonbindende Globulin kann ansteigen und zu einem erhöhten Gehalt an zirkulierendem Schilddrüsenhormon führen. Aus diesem Grund müssen Schilddrüsenfunktionstests vorsichtig interpretiert werden.

Es empfiehlt sich Vorsicht bei der Kombination von Estradurin mit oralen Estrogenen, da über einige Fälle von Lebertoxizität bei Patienten, die Estradurin mit oralen Estrogenen kombiniert erhielten, berichtet wurde. Die Estradiolspiegel können unter Komedikation mit gewissen Antibiotika (z.B. Ampicillin, Tetracycline) reduziert sein, da der enterohepatische Kreislauf von Estradiol eingeschränkt wird.



Eine Erhöhung der Wirkung von Estradurin kann durch Paracetamol, durch gewisse Betablocker (z.B. Metoprolol) und einige Benzodiazepine verursacht werden.

Estradurin kann die Wirkung von Lipidsenkern (z.B. Clofibrat) und von gewissen Antirheumatika (z.B. Phenazon) herabsetzen. Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Imipramin), Kortikosteroiden sowie die unerwünschten Wirkungen gewisser Neuroleptika (z.B. Perphenazin) können sich über eine Hemmung ihres Metabolismus verstärken und verlängern.

Die gleichzeitige Einnahme von hepatotoxischen Arzneimitteln, besonders von Dantrolen, kann das Risiko der Hepatotoxizität erhöhen.

Der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin kann sich durch die Beeinflussung der Kohlenhydrattoleranz ändern.

#### Schwangerschaft/Stillezeit

Entfällt, da das Präparat nur zur Anwendung bei Männern mit Prostatakarzinom bestimmt ist.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen beschrieben.

#### Unerwünschte Wirkungen

Wie bei jeder Östrogenbehandlung können folgende Nebenwirkungen unter der Estradurin-Therapie auftreten:

##### Immunsystem

Selten: Hautreaktionen, Bronchialasthma und anaphylaktischer Schock (durch Mepivacain verursacht)

##### Endokrine Störungen

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Ödeme

Selten: Gewichtszunahme, reduzierte Glukosetoleranz

##### Psychiatrische Störungen

Selten: Depressionen

##### Nervensystem

Selten: Kopfschmerzen

##### Herz

Selten: Herzinfarkt, Herzversagen

##### Gefässe

Selten: Hypertonie, Thrombosen, Thrombophlebitis, Thromboembolie

##### Gastrointestinale Störungen

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Selten: Magenbeschwerden.

##### Leber

Sehr selten: Vorübergehender Anstieg von Transaminasen und Bilirubin, cholestatischer Ikterus, Cholelithiasis

##### Haut

Selten: Erythem

##### Reproduktionssystem und Brust

Häufig: Impotenz; Libidoverlust; Hodenatrophie, Gynäkomastie (Prävention: einmalige Bestrahlung der Brust mit 15 Gy vor Therapiebeginn)

##### Reaktionen an der Applikationsstelle

Die intramuskuläre Injektion von Estradurin kann zu lokalen Läsionen am Injektionsort wie sterilen Abszessen oder entzündlichen Infiltraten führen. Das Lyophilisat muss aus diesem Grund vor der Injektion vollständig gelöst sein, und die Lösung muss tief in den Glutälmuskel injiziert werden.

#### Überdosierung

Bei Überdosierung kann Übelkeit auftreten. Eine reversible Feminisierung ist am ehesten ein Zeichen für eine Überdosierung. Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung ist symptomatisch.

#### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L02AA02

#### Wirkungsmechanismus

Estradurin ist ein polymeres, wasserlösliches Estradiolpräparat mit lang anhaltender Wirkung. Es besteht aus 13 Molekülen des natürlichen Follikelhormons 17β-Estradiol, die durch Phosphatbrücken miteinander verbunden sind. Das Molekulargewicht beträgt 4400 Dalton. Da Estradurin hemmend auf Phosphatasen wirkt, erfolgt dessen hydrolytischer Abbau im Körper langsam. Konstante Konzentrationen an freigesetztem 17β-Estradiol stehen somit über längere Zeit zur Verfügung.

Estradurin wirkt vorwiegend antagonistisch, d.h. freigesetzte Estrogen senken den Serumtestosteronspiegel auf Kastrationsniveau und entziehen damit den hormonsensitiven Anteilen des Prostata Tumors den Wirkstoff Dihydrotestosteron.

Zudem hat Estradurin am Tier eine direkte hemmende Wirkung auf das Wachstum der Prostatazellen gezeigt.

Nicotinamid ist Bestandteil von NAD und NADP, die als Coenzyme von Oxidoreduktasen an zahlreichen biochemischen Redoxprozessen (z.B. Atmung, Wasserstoffübertragung) beteiligt sind. Im Präparat Estradurin dient es als Löslichkeitsvermittler.

Mepivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum und dient der Verminderung der Schmerzempfindung bei der i.m. Applikation des Präparates.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

Nach i.m. Applikation von Estradurin wird Estradiol langsam durch die Phosphatasen aus dem Polymer freigesetzt. Steady-State-Konzentrationen von Estradiol werden bei einmal monatlichen Injektionen nach 6-12 Monaten erreicht und sind proportional zur verabreichten Estradurin-Dosis.

##### Distribution

Estradiol wird in die meisten Körpergewebe verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt über 95 %.

#### Metabolismus

Das aus Estradurin freigesetzte Estradiol wird analog zum endogenen oder direkt verabreichten Estradiol hauptsächlich in der Leber und zu einem geringeren Ausmass in Nieren, Gonaden und Muskelgewebe abgebaut. Es wird mit Glukuronsäure und Sulfat konjugiert sowie zu Estron und Estriol oxidiert. Die weniger aktiven Oxidationsprodukte werden ebenfalls konjugiert.

#### Elimination

Die Elimination erfolgt zum grössten Teil in Form von Metaboliten über die Nieren. Der über die Galle ausgeschiedene Anteil unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Im Gegensatz zu oral verabreichtem Estradiol mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden hat das aus Estradurin freigesetzte Estradiol eine terminale Halbwertszeit von ca. 70 Tagen. Dies weist darauf hin, dass die Freisetzung von Estradiol aus dem Polymer-Depot der limitierende Faktor bei der Elimination ist.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten:

Alle pharmakokinetischen Studien wurden an älteren Männern mit Prostatakarzinom von 70 oder mehr Jahren durchgeführt. Daher sind die Studienergebnisse direkt und ohne Extrapolation auf die Bevölkerungsgruppe ältere Patienten anwendbar.

Nieren- und Leberinsuffizienz:

Studien zur Pharmakokinetik von Estradurin bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Da Estradiol zu einem grossen Teil metabolisiert wird, ist die Elimination bei Patienten mit Leberinsuffizienz möglicherweise vermindert. Bei dieser Patientengruppe ist besondere Vorsicht geboten.

#### Präklinische Daten

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass Estradurin wie Estradiol und andere Estrogene eine toxische Wirkung auf die Geschlechtsorgane hat, karzinogene und potentiell mutagene Wirkung aufweist.

#### Sonstige Hinweise

##### Inkompatibilitäten

Estradurin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

##### Haltbarkeit

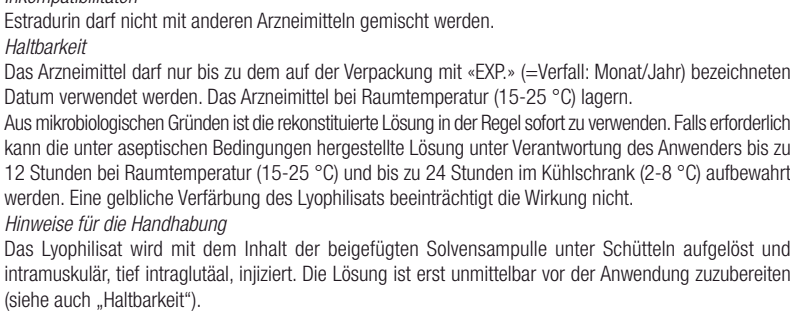
Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit «EXP.» (=Verfall: Monat/Jahr) bezeichneten Datum verwendet werden. Das Arzneimittel bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.

Aus mikrobiologischen Gründen ist die rekonstituierte Lösung in der Regel sofort zu verwenden. Falls erforderlich kann die unter aseptischen Bedingungen hergestellte Lösung unter Verantwortung des Anwenders bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) und bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahrt werden. Eine gelbliche Verfärbung des Lyophilisats beeinträchtigt die Wirkung nicht.

##### Hinweise für die Handhabung

Das Lyophilisat wird mit dem Inhalt der beigeigten Solvensampulle unter Schütteln aufgelöst und intramuskulär, tief intraglutäal, injiziert. Die Lösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten (siehe auch „Haltbarkeit“).

##### Öffnen der Solvensampulle



##### Öffnen der Solvensampulle



**Zulassungsnummer**  
24'621 (Swissmedic)  
**Packungen**  
Stechampulle mit Lyophilisat zu 80 mg + Ampulle mit 2 ml Solvens: 1, 5 und 10 [B]  
**Zulassungsinhaber**  
Pfizer AG, Zürich  
**Stand der Information**  
August 2008

LPD 01.Jul08

N. 40003299.3



ESTRADURIN®

#### Composition

Principe actif : polyestradioli phosphas, mepivacaini hydrochloridum

#### Excipients :

Ampoule perforable de lyophilisat : nicotinamidum, dinatrii phosphas dihydricus, natrii hydroxidum

Ampoule de solvant : aqua ad injectabilia

#### Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Préparation injectable

Ampoule perforable de lyophilisat : 80 mg polyestradiol et 5 mg mépivacaine

Ampoule de solvant : 2 ml

#### Indications/Possibilités d'emploi

Carcinome de la prostate

#### Posologie/Mode d'emploi

##### Posologie usuelle

Estradurin est destiné à l'administration intramusculaire (cf. « Remarques particulières / Remarque concernant la manipulation »).

La posologie usuelle est de 80 à 160 mg par voie i.m. toutes les 4 semaines pendant 2 à 3 mois. Selon le tableau clinique et les paramètres biochimiques, la dose peut être ensuite réduite jusqu'à 40 à 80 mg par voie i.m. toutes les 4 semaines. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps qu'une réponse clinique est enregistrée.

##### Posologie pour des groupes spéciaux de patients:

Aucune recommandation posologique spéciale n'est disponible pour les patients âgés ou les insuffisants rénaux ou hépatiques. Observer les contre-indications et mises en garde et précautions.

Estradurin n'est pas destiné à un emploi chez l'enfant ou l'adolescent.

#### Contre-indications

- hypersensibilité à l'un des composants du produit
- troubles fonctionnels hépatiques graves, tumeur hépatique
- syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor
- Thrombophlébite en phase évolutive, troubles thromboemboliques, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral récent, hypertension non traitée
- drépanocytose (anémie à cellules falciformes)
- tumeurs oestrogénodépendantes

#### Mises en garde et précautions

Un examen médical général approfondi doit être effectué avant l'instauration de tout traitement par Estradurin. Durant l'utilisation, des contrôles tous les 6 mois sont recommandés.

##### Motifs d'interruption immédiate du traitement:

Opération prévue (6 semaines auparavant) et immobilisation prolongée (p. ex. après un accident).

Céphalées, pour la première fois de type migraineux ou plus forte que d'habitude.

Troubles aigus de la vue, de l'ouïe, de la parole ou autres troubles sensoriels, thrombophlébites, thromboembolies, cholestase, icteré, hépatite, fortes douleurs épigastriques, hépatomégalie et forte élévation de la pression artérielle.

Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébites, de troubles thrombotiques ou thromboemboliques, chez ceux qui présentent des affections cérébrovasculaires et coronaires ainsi que chez les patients prédisposés aux oedèmes.

Estradurin peut entraîner une rétention hydrosodée. Les patients souffrant d'épilepsie, de migraines, de troubles fonctionnels cardiaques ou rénaux nécessitent une surveillance particulière.

La tolérance au glucose pouvant être abaissée, les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

En raison de la survenue d'une hypertension artérielle, il faudrait contrôler périodiquement la pression artérielle. Utiliser les estrogènes avec précaution en cas de sclérose en plaques et de porphyrie.

En cas de troubles fonctionnels hépatiques, la dégradation de l'estradiol peut être limitée. Contrôler régulièrement les paramètres hépatiques chez ces patients.

Estradurin pouvant influencer sur le métabolisme du calcium et du phosphate, la prudence est de mise en présence d'affections osseuses accompagnées de modifications métaboliques (hypercalcémie).

#### Interactions

L'effet hormonal des estrogènes peut être diminué à la suite de l'induction enzymatique microsomale lors de l'emploi prolongé de barbituriques, en particulier de phénobarbital, d'antépileptiques tels que la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine ainsi que la rifampicine et l'extrait de millepertuis (Hypericum perforatum).

L'effet sur la coagulation lors de l'administration simultanée d'acide tranexamique n'a pas été étudié. L'effet des anticoagulants peut être diminué.

Le taux de globuline liant l'hormone thyroïdienne peut augmenter et conduire à une élévation de la concentration d'hormones thyroïdiennes circulantes. C'est pourquoi les tests sur les marqueurs de la fonction thyroïdienne doivent être interprétés avec prudence.

La prudence est recommandée lors de l'association d'Estradurin et d'estrogènes oraux, car quelques cas de toxicité hépatique ont été enregistrés chez des patients traités par l'association d'Estradurin et d'estrogènes oraux.

Les concentrations d'estradiol peuvent diminuer lors d'une association médicamenteuse avec certains antibiotiques (p. ex. ampicilline, tétracycline), car le cycle entéro-hépatique de l'estradiol est restreint.

Une augmentation de l'effet d'Estradurin peut être induite par le paracétamol, certains bêta-bloquants (p. ex. métoprolol), et certaines benzodiazépines.

Estradurin peut diminuer l'effet de certains hypolipidémiants (p. ex. clofibrate) et certains antirhumatismaux (p. ex. phénazone). L'effet des antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline, imipramine), des corticoïdes ainsi que les effets indésirables de certains neuroleptiques (p. ex. perphénazine) peuvent être amplifiés et durer plus longtemps, suite à une inhibition de leur métabolisme.

La prise simultanée de médicaments hépatotoxiques, principalement de dantrolène, peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

Les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent se modifier, suite à un changement de la tolérance aux hydrates de carbone.

#### Grossesse/Allaitement

Néant, puisque le produit est uniquement destiné à l'utilisation chez l'homme atteint d'un carcinome de la prostate.

#### Effet sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines

Aucun effet néfaste sur la conduite de véhicules ou le maniement de machines n'a été observé.

#### Effets indésirables

Comme pour toute estrogénothérapie, les effets secondaires suivants peuvent se manifester sous traitement par Estradurin:

##### Système immunitaire

Rare : Réactions cutanées, asthme bronchique et choc anaphylactique (occasionné par la mépivacaine)

##### Troubles endocriniens

Occasionnel : Rétention hydrosodée, oedème

Rare : Prise pondérale, diminution de la tolérance au glucose

##### Troubles psychiatriques

Rare : Dépressions

##### Système nerveux

Rare : Céphalées

##### Troubles cardiaques

Rare : Infarctus du myocarde, défaillance cardiaque

##### Troubles vasculaires

Rare : Hypertension, thrombose, thrombophlébite, thromboembolie

##### Troubles gastro-intestinaux

Occasionnel : Nausées, vomissements

Rare : Troubles gastriques

##### Troubles hépato-biliaires

Très rare : Augmentation passagère des transaminases et de la bilirubine, icteré cholestatique, cholestase

##### Troubles cutanés

Rare : Erythème

##### Organes de reproduction et sein

Fréquent : Impuissance ; diminution de la libido ; atrophie testiculaire, gynécomastie (à titre préventif : irradiation unique de la poitrine à 15 Gy avant le début du traitement)

##### Troubles au site d'administration