Estracyt® 300 mg-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Trockenstechampulle enthält 300 mg Estramustinphosphat in lyophilisierter Form als Megluminsalz.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

300 mg Pulver und 8 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionszubereitung (pH Wert 6,5 bis 7,7).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palliative Therapie des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Estracyt sollte von Ärzten mit Erfahrung in der antineoplastischen Therapie verabreicht werden.

Initialtherapie

Orale Initialdosierung

3 x 2 Estracyt Kapseln täglich über 4 Wochen
Zeigt sich nach 4 Wochen eine subjektive Besserung, wird die Therapie fortgesetzt.

Alternative, intravenöse Initialdosierung

Beginn mit 300 – 450 mg Estracyt parenteral als Injektion oder Infusion täglich über 5 – 10 Tage
Die Weiterbehandlung bis 4 Wochen nach Beginn der Therapie erfolgt mit 3 x 2 Estracyt Kapseln täglich. Zeigt sich nach 4 Wochen eine subjektive Besserung, wird die Therapie fortgesetzt.
Die Tageshöchstdosis bei oraler Anwendung beträgt 840 mg (= 6 Kapseln zu 140 mg) (siehe Estracyt 140 mg Kapseln) und bei parenteraler Applikation als Infusion oder Injektion 450 mg.

Langzeittherapie

2 x 2 bis 3 x 2 Kapseln täglich
Bei erfolgreicher Initialtherapie muss die Therapie mit Estracyt bis zu einer objektiv messbaren Progression fortgesetzt werden. Durch einen Therapieabbruch nach bereits erreichten Remissionszeichen kann neuerliches Tumorwachstum entstehen.
Wegen der für ein Zytostatikum geringen Toxizität ist eine Langzeittherapie mit Estracyt indiziert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
An der Injektionsstelle können Thrombophlebitiden (oberflächliche Venenentzündungen) auftreten. Daher muss die Injektion mit feiner Injektionsnadel exakt intravenös und ganz langsam (3 – 5 Minuten) in eine periphere Vene oder über einen Zentralkatheter am liegenden Patienten verabreicht werden.
Für die Infusionstherapie kann die rekonstituierte Estramustinlösung in 250 ml Glukose 5% (pH 5,5 +/- 0,5) gelöst werden (cave Diabetes!). Andere Infusionslösungen als Glukose 5% können zu Ausfällungen führen. Die Infusionsdauer von 3 Stunden soll nicht überschritten werden.
Um das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu vermeiden, sollte die vorbereitete Lösung innerhalb von 12 Stunden bei Lagerung bei Raumtemperatur (bis 25° C) bzw. innerhalb von 24 Stunden bei Kühlschranklagerung aufgebraucht werden.

Hinweise für die Handhabung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Der Inhalt einer Trockenstechampulle Estracyt wird in 8 ml Wasser für Injektionszwecke (cave: keine physiologische Kochsalzlösung) gelöst. Schaumbildung muss vermieden werden. Man lässt das Lösungsmittel langsam an der Wand des Fläschchens einfließen. Während und nach der Zubereitung darf der Inhalt nicht geschüttelt werden.
Die Lösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten.
Wegen der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzmaßnahmen für das Personal empfohlen:
Ausschluss von Schwangeren vom Umgang mit diesem Arzneimittel.
Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) bei der Vorbereitung der Lösung auf einem dazu bestimmten Arbeitsplatz, möglichst mit Entlüftung. Die Arbeitsfläche soll mit einem saugenden, plastikbeschichteten Papier zur Einmalverwendung bedeckt werden. Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisikoabfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
Verschüttete Lösung sollte mit Wasser mit einem pH-Wert von 7 – 8 (z.B. Phosphatpufferlösung) entfernt werden.
Wenn Estracyt mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leber- oder Herzerkrankungen
- akute Thrombophlebitis oder thromboembolische Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Estracyt sollte mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, deren Anamnese Thrombophlebitis, Thrombosen oder Thromboembolie aufweist, besonders wenn diese Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Östrogentherapie standen.
- Bei Patienten mit cerebrovasculärer oder coronararterieller Erkrankung ist ebenfalls Vorsicht geboten.
- Lokale Thrombophlebitiden lassen sich häufig durch sorgfältige Zubereitung und Applikation der Injektionslösung vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei längerer Behandlung sind laufend Kontrollen des Blutbildes und der Leber/Nierenfunktion angezeigt.
- Patienten mit Kreislaufstörungen und Funktionsstörungen des Herzens sind sorgfältig zu überwachen (evtl. Digitalisierung). Außerdem ist auf ausreichende Diurese und laufende Blutdruckkontrollen zu achten.
- Infolge möglicher Zuckertoleranzreduktion sollten Diabetiker sorgfältig beobachtet werden.
- Vorsicht bei Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz, vor allem bei Knochenerkrankungen, da Estracyt den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel beeinflussen kann. Bei Patienten mit Prostatakarzinom und osteoblastischen Metastasen sollten die Kalziumwerte im Hinblick auf das erhöhte Risiko einer Hyperkalzämie streng überwacht werden.
- Bei Erkrankungen mit Einfluss auf die Flüssigkeitsretention, z. B. Epilepsie, Migräne oder Nierenfunktionsstörungen, ist sorgfältige Beobachtung erforderlich.
- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich allergischer Hautrötung wurden berichtet, sehr selten kann ein angioneurotisches Ödem (Quincke Ödem) auftreten. Die Behandlung mit Estracyt ist sofort abzusetzen, wenn ein angioneurotisches Ödem auftritt.
- Zur Gynäkomastieprophylaxe wird eine Mamillenbestrahlung empfohlen.
- Während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen, da die Metaboliten Östradiol und Stickstofflost mutagen wirken können (siehe Abschnitt 4.6).
- Da bestimmte endokrine und hepatische Funktionen durch östrogenhältige Arzneimittel beeinflusst werden, kommt es auch zur Veränderung der entsprechenden Laborwerte.
- Estramustin kann von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gering metabolisiert werden und sollte an solche Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.
- Notfallmaßnahme: Bei paravasaler Injektion bzw. Infusion ist die Applikation sofort abzubrechen, worauf das Einstichgebiet mit isotoner Glukoselösung zu behandeln ist. Zur Schmerzlinderung mit Eis kühlen oder ein Lokalanästhetikum anwenden. Bei Bedarf lokale Applikation von Kortikosteroiden und sorgfältige Überwachung des Patienten.

Impfstoffe

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebenden attenuierten Impfstoffen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Estramustin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell letalen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sind daher bei Patienten unter Behandlung mit Estramustin zu vermeiden. Inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Östrogene wurde berichtet, dass sie die therapeutische Aktivität und Toxizität von trizyklischen Antidepressiva steigern, möglicherweise durch eine Hemmung der Metabolisierung.

Wechselwirkungen zwischen Estracyt und ACE-Hemmern, die möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen, können nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der mutagenen Wirkung der Metaboliten Östradiol und Stickstofflost sind während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

Männer, die mit Estramustinphosphat behandelt werden, sollten angehalten werden, beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden, da nicht bekannt ist, ob Estramustinphosphat oder dessen Abbauprodukte mit der Samenflüssigkeit ausgeschieden werden.

Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie sollten Männer, die mit Estramustinphosphat behandelt werden, vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann bei Auftreten von möglichen Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Depression, Lethargie oder Kopfschmerz beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Gynäkomastie, Übelkeit/Erbrechen und Flüssigkeitsretention/Ödeme. Zu den schwersten Nebenwirkungen sind Embolie, Myokardischämie, stauungsbedingte Herzerkrankungen und Angioödeme zu zählen.

Die Gabe von Antiemetika oder vorübergehende Dosisreduktion für einige Tage kann hilfreich sein, die Symptome Übelkeit und Erbrechen zu lindern.

Die meisten Nebenwirkungen sind nach Reduktion der Dosis auf die Hälfte bzw. nach Absetzen des Präparates für einige Tage in der Regel reversibel. Danach kann die volle Dosis wieder aufgenommen werden.

Definition der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen:

Sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100), selten (> 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen – angeführt nach Organsystemen – wurden beobachtet:

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Leukopenie	Thrombozytopenie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe Pleuraerguss interstitielle Lungenerkrankung	
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention					
Psychiatrische Erkrankungen						Verwirrtheit Depression
Erkrankungen des Nervensystems		Lethargie Kopfschmerzen				
Herzerkrankungen	stauungsbedingte Herzerkrankung (kongestive)	Myokardinfarkt Myokardischämie				
Gefäßerkrankungen		Embolie Hypertonie				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen* Diarrhoe*					
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörung					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					allergische Exantheme	Angioödeme** allergische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Muskelschwäche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Impotenz (erektile Dysfunktion)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Thrombophlebitis an der Injektionsstelle				Thrombose an der Injektionsstelle

* Vor allem während der ersten zwei Behandlungswochen (die Symptome sind jedoch bei der intravenösen Behandlung weniger häufig als bei der oralen Behandlung)

** Angioödeme (Quincke-Ödem, Larynxödem) können auftreten. In vielen gemeldeten Fällen, einschließlich eines Falls mit tödlichem Ausgang, erhielten die Patienten gleichzeitig ACE-Hemmer. Bei Auftreten eines Angioödems muss die Behandlung mit Estramustin sofort abgebrochen werden.

Wie auch bei anderen phosphathaltigen Injektionen sind kurzdauernde Schmerzen oder Missempfindungen (Hitzegefühl) im Bereich des Perineums und der Prostata bei i. v. Gabe von Estracyt möglich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Obwohl derzeit keine Erfahrungen zur Überdosierung vorliegen, ist zu erwarten, dass es dabei zu einer Verstärkung der bekannten Nebenwirkungen kommt, insbesondere der gastrointestinalen Symptome. Im Falle einer Überdosierung sollte eine forcierte Diurese und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Die Blut- und Leberwerte müssen für mindestens sechs Wochen kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX11

Estracyt enthält Estramustinphosphat, eine chemische Verbindung aus 17 β-Östradiol und Norstickstofflost, ein Zytostatikum mit selektivem Effekt auf das Prostatakarzinom. Es hat auch eine gonadotropinhemmende Wirkung. Durch diesen antigonadotropen Effekt der östrogenen Komponente erfolgt ein Absinken des Serumtestosteronspiegels auf Kastrationsniveau. Diese östrogenen Komponenten bestehend aus Östradiol und Östron im Verhältnis 1:10 wirken zusätzlich zytotoxisch durch Hemmung der 5 α-Reduktase, wodurch die Bildung der biologisch aktiven Form des Testosterons gehemmt wird. Damit vereint Estracyt zwei therapeutische Prinzipien in einer Wirksubstanz. Estracyt ist relativ wenig toxisch und nur in Einzelfällen kann ein Absetzen des Präparates wegen auftretender Nebenerscheinungen notwendig werden.

Estracyt wirkt sowohl auf nicht vorbehandelte als auch auf solche Neoplasmen, die auf eine Hormontherapie nicht mehr ansprechen. Es ist im Rahmen der Primärbehandlung des Prostatakarzinoms besonders bei entdifferenzierten Karzinomen oder multiplen Metastasen indiziert. In diesen Tumorstadien ist es der endokrinen Behandlung überlegen, da auch hormonrefraktäre Tumore zytostatisch beeinflusst werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach intravenöser Applikation wird Estramustinphosphat im Gewebe schnell verteilt ($t_{½}$: ca. 0,2 h) und gleichzeitig dephosphoryliert ($t_{½}$: ca. 1,3 h). Das Ausmaß der Proteinbindung von Estramustinphosphat liegt bei 99%.

Biotransformation

Der erste Metabolisierungsschritt nach i.v. Gabe von Estramustinphosphat ist die Abspaltung des Phosphatrestes. Phosphatasen sind fast in allen Geweben nachweisbar, sowohl im gesunden als auch im tumorösen Prostatagewebe. Das nach Abspaltung des Phosphatrestes entstandene Estramustin wird zu Estromustin oxidiert. Das Reaktionsgleichgewicht liegt auf der Seite von Estromustin. Im Plasma liegt Estramustin/Estromustin im Verhältnis 1:10 vor. Beide Substanzen konnten als die zytotoxisch aktiven Metaboliten identifiziert werden. 10 – 15% der beiden zytotoxischen Metaboliten werden durch Esterasen zu Östradiol und Östron (Verhältnis 1:10) gespalten.

Elimination

Im tumorösen Prostatagewebe werden Estra- und Estromustin mittels eines Proteins (prostatic binding protein) selektiv in der Zielzelle angereichert, wo sie ihre zytotoxische Wirkung ausüben.

Die Eliminationshalbwertszeit von Estromustin beträgt ca. 80 Stunden.

Aufgrund von Untersuchungen mit radioaktivem Estracyt beim Menschen wird die biliäre Exkretion als Haupteliminationsweg angenommen. Die sehr geringe renale Ausscheidung von Östradiol und Östron nach i.v. bzw. oraler Gabe von radioaktiv markiertem Estracyt weist ebenfalls auf diesen Ausscheidungsweg hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxischen Effekte nach wiederholter Gabe wurden an Ratten, Hunden und Affen untersucht. Die wichtigsten Zielorgane von oral und intravenös verabreichtem EMP in den oben erwähnten Spezies waren das hämolymphopoetische und endokrine System und die Fortpflanzungsorgane der Männchen und Weibchen.

Bei Hunden und Affen sind die beobachteten Veränderungen in den oben angeführten Organen/Systemen hauptsächlich durch den estrogenen Effekt des Wirkstoffes bedingt, während bei den Ratten sowohl eine estrogene als auch eine zytotoxische Wirkung gesehen wurde.
Es wurden keine Reproduktionsstudien oder onkogenetische Studien durchgeführt; die Mutagenität des Wirkstoffes wurde nicht genau geprüft. Jedoch muss EMP – so wie andere Estrogene und antimitotische Substanzen – als toxisch für die Fortpflanzungsorgane und potentiell mutagen und karzinogen eingestuft werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trockenstechampulle: Meglumin und Mannit
Lösungsmittelampulle: 8 ml Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Estracyt - Infusionen sind nur mit 250 ml Glukose 5% zuzubereiten, da sonst Ausfällungen auftreten können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

60 Monate.
Um das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu vermeiden, sollte die vorbereitete Lösung innerhalb von 12 Stunden bei Lagerung bei Raumtemperatur (bis 25° C) bzw. innerhalb von 24 Stunden bei Kühlschranklagerung aufgebraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen (Typ I) (Nominalvolumen 14 ml) mit weißem Pulver
10 Trockenstechampullen + 10 Lösungsmittelampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die für Zytostatika vorgesehenen Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.,
Wien

8. Zulassungsnummer

14.881

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. September 1971 / 25. November 2013

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.