

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Estracyt® 140 mg Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 140 mg Estramustinphosphat als Dinatriumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Hartgelatine-Kapseln zum Einnehmen

### 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) und bei parenteraler Applikation als Infusion oder Injektion 450 mg (siehe Estracyt 300 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel).

##### 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**

### Zum Einnehmen

Die Kapseln werden mindestens 1 Stunde **vor** oder 2 Stunden **nach** den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen.

Kalziumreiche Nahrung, wie Milch oder Milchprodukte, sowie Kalzium/Magnesium/Aluminiumpräparate (z. B. kalzium/magnesiumhaltige Antacida) und Mineralwässer mit einem  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalt über 200 mg/ml sollten nicht zusammen mit Estracyt Kapseln eingenommen werden. Milch und Milchprodukte sind als Mahlzeit einzustufen und unterliegen daher denselben Karenzzeiten (siehe Abschnitt 4.5).

## **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.
- 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 östrogenhaltige 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.

### **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.

Mahlzeiten oder kalziumreiche Nahrungsmittel (Milch und Milchprodukte) und Arzneimittel, die Kalzium, Magnesium oder Aluminium enthalten, können die Resorption von Estracyt hemmen und sollten daher vermieden werden. Diese Wechselwirkung entsteht dadurch, dass Estramustin unlösliche Salze mit polyvalenten Metallionen bildet (siehe Abschnitt 4.2).

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 kalzium-/magnesiumfreien Antacida, sowie vorübergehende Dosisreduktion für einige Tage oder ein Wechsel von der oralen zur parenteralen Form, können 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
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Anämie Leukopenie	Thrombozytopenie				
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					Dyspnoe Pleuraerguss interstitielle Lungen- erkrankung	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>						Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Flüssigkeitsretention					
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						Verwirrtheit Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Lethargie Kopfschmerzen				
<b>Herzerkrankungen</b>	stauungsbedingte Herz- erkrankung (kongestive)	Myokardinfarkt Myokardischämie				
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Embolie Hypertonie				
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit und Erbrechen* Diarrhoe*					
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Leberfunktionsstörung					
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					allergische Exantheme	Angioödeme** allergische Dermatitis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>						Muskelschwäche
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gynäkomastie	Impotenz (erektile Dysfunktion)				

\* 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.

## 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 Magenspülung und/oder 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  $\beta$ -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  $\alpha$ -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*

Estramustinphosphat wird nach oraler Verabreichung zu 75 % im Vergleich zur intravenösen Gabe absorbiert und bereits im Gastrointestinaltrakt vollständig dephosphoryliert.

#### *Verteilung, Biotransformation und Elimination*

Das Ausmaß der Proteinbindung von Estramustinphosphat liegt bei 99 %. Der bei der Dephosphorylierung entstehende Metabolit Estramustin wird anschließend zu Estromustin oxidiert. Im Plasma liegen die beiden aktiven Metaboliten Estramustin/Estromustin im Verhältnis 1:10 vor. 10 - 15 % der beiden zytotoxischen Metaboliten werden durch Esterasen zu Östradiol bzw. Östron gespalten. 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 hämolympopoetische 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 estrogenen 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 antimetabolische Substanzen – als toxisch für die Fortpflanzungsorgane und potentiell mutagen und karzinogen eingestuft werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt*

Talkum, Natriumdodecylsulfat, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

#### *Kapselhülle*

Hartgelatine, Titandioxid (E 171)

#### *Drucktinte*

Schellack modifiziert, schwarzes Eisenoxid (E 172), Propylenglycol

#### *Alternative Drucktinte*

Schellack modifiziert, Propylenglycol, Ammoniaklösung, Kaliumhydroxid, schwarzes Eisenoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Ausfällung von Estramustinphosphat in Gegenwart von Kalzium-, Magnesium- oder Aluminiumsalzen

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflaschen (Typ III) mit HDPE Schraubverschluss zu 40 und 100 Kapseln

### **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**

Z. Nr.: 15.971

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.12.1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.11.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2015

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten