



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
Estramustin 140 mg HEXAL®, Hartkapseln
Estramustin 280 mg HEXAL®, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estramustin 140 mg HEXAL

1 Hartkapsel enthält: 151,8 mg Dinatrium-(estramustin-17-phosphat), entsprechend 140 mg Estramustin-17-dihydrogenphosphat

Estramustin 280 mg HEXAL

1 Hartkapsel enthält: 303,6 mg Dinatrium-(estramustin-17-phosphat), entsprechend 280 mg Estramustin-17-dihydrogenphosphat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Estramustin 140 mg HEXAL

Weißer Hartkapseln

Estramustin 280 mg HEXAL

Hartkapseln mit hellblauem Ober- und weißem Unterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Estramustinphosphat sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind.

Dosierung

Estramustin 140 mg HEXAL

Initialdosierung

Über 4 Wochen 3-mal täglich 2 (bzw. 2-mal täglich 3) Hartkapseln.

Zeigt sich nach 4 Wochen eine subjektive Besserung, wird die Therapie fortgesetzt.

Erhaltungsdosierung

2-mal täglich 2 Hartkapseln, bei Bedarf (z. B. hohes Körpergewicht) 3-mal täglich 2 Hartkapseln.

Estramustin 280 mg HEXAL

Initialdosierung

Über 4 Wochen 3-mal täglich 1 Hartkapsel.

Zeigt sich nach 4 Wochen eine subjektive Besserung, wird die Therapie fortgesetzt.

Erhaltungsdosierung

2-mal täglich 1 Hartkapsel, bei Bedarf (z. B. hohes Körpergewicht) 3-mal täglich 1 Hartkapsel.

Art und Dauer der Anwendung

Hat die Initialtherapie Erfolg, so muss die Therapie mit Estramustinphosphat dauerhaft bis zum Auftreten einer objektiv messbaren Progression fortgesetzt werden. Therapieabbruch kann ein rasches Fortschreiten der Krankheit bewirken.

Estramustin HEXAL soll mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach dem Essen (dazu zählen auch Milch und Milchprodukte) eingenommen werden.

Estramustin HEXAL soll nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten, calcium-, magnesium- oder aluminiumhaltigen (z. B. Antacida) Präparaten und Mineralwässern mit einem Calciumgehalt über 200 mg/l eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Estradiol, N-Lost oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Herz- oder Lebererkrankungen
- aktive Thrombophlebitis oder thromboembolische Störungen (z. B. tiefe oder oberflächliche Venenentzündung)

Die Anwendung von Estramustin bei Frauen ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit vorangegangener Thrombophlebitis, Thrombose oder thromboembolischen Störungen, insbesondere wenn diese in Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie standen, sowie bei Patienten mit zerebrovaskulären oder koronaren Erkrankungen, peptischen Ulkuserkrankungen oder Herpes Zoster.

Estramustinphosphat kann den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel beeinflussen. Es darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, welche unter Ossifikationsstörungen leiden, insbesondere wenn gleichzeitig eine Niereninsuffizienz und Hypercalcämie vorliegen.

Estramustinphosphat wird von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion schlecht metabolisiert. Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion müssen regelmäßig überwacht werden.

Blutbild und Leberfunktionstests sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Patienten mit Erkrankungen, die durch eine Wasserretention negativ beeinflusst werden können (z. B. Epilepsie, Migräne oder Nierenfunktionsstörungen), bedürfen sorgfältiger Überwachung.

Da es zur Einschränkung der Glucosetoleranz kommen kann, wird eine ständige Kontrolle der Diabetespatienten während der Therapie mit Estramustin HEXAL empfohlen.

Bei Patienten, die während einer Therapie mit Estramustin HEXAL eine Hypertonie entwickeln, sollte in regelmäßigen Abständen der Blutdruck kontrolliert werden.

Zur Gynäkostieprophylaxe wird eine Mammilenbestrahlung empfohlen.

Zur Beachtung: Estrogenhaltige Arzneimittel beeinflussen das endokrine und hepatische System und können daher die entsprechenden Laborparameter verändern.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Infektanfälligkeit

Impfungen mit lebenden oder abgeschwächten lebenden Erregern bei Patienten, die durch Chemotherapie, einschließlich Estramustin, immunsupprimiert sind, können zu schweren oder fatalen Infekten führen. Bei Patienten, die Estramustin erhalten, müssen Impfungen mit lebenden Erregern vermieden werden.

Inaktivierte oder Tot-Impfstoffe können appliziert werden, die Impfantwort kann jedoch abgeschwächt sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Polyvalente Ionen können mit Estramustinphosphat schwerlösliche Salze bilden. Calciumreiche Nahrung wie Milch oder Milchprodukte sowie calcium-, magnesium- oder aluminiumhaltige Präparate und Mineralwässer mit einem Calciumgehalt über 200 mg/l können somit zu einem Wirkungsverlust von oral gegebenem Estramustinphosphat führen und sind im Zusammenhang mit der Einnahme von Estramustin HEXAL zu vermeiden.

Von Estrogenen weiß man, dass sie sowohl die therapeutische Wirksamkeit als auch die Toxizität von trizyklischen Antidepressiva, vermutlich durch eine Hemmung ihres Metabolismus, verstärken.

Das Risiko eines Quincke-Ödems scheint bei gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers erhöht.



**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft/Stillzeit**

Die Anwendung von Estramustin bei Frauen ist kontraindiziert.

Fertilität

Estramustin und dessen Metaboliten können erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Estramustin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Estramustin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Da nicht bekannt ist, ob Estramustin oder dessen Metaboliten mit dem Ejakulat ausgeschieden werden, sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr verwendet werden.

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

Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen können zu einer Beeinträchtigung beim Führen von Kraftfahrzeugen und der Bedienung von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf Seite 3.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über eine akute Überdosierung liegen nicht vor. Es ist eine Verstärkung der Nebenwirkungen, insbesondere der

gastrointestinalen Symptome, zu erwarten. Magenspülung und symptomatische Behandlung werden empfohlen. Die hämatologischen und hepatischen Parameter sollten mindestens 6 Wochen lang kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX11

Estramustinphosphat ist ein Zytostatikum. Bei der Verbindung handelt es sich um ein in 17β-Stellung phosphoryliertes Estradiol-derivat, das jedoch keine Affinität zum Estrogenrezeptor aufweist, da die phenolische OH-Gruppe mit Nor-Stickstoff-Lost zum Urethan verestert ist. Auch wirkt die Verbindung selbst, aufgrund der geringen Nucleophilie des Stickstoffes, nicht als Alkylans.

Estramustinphosphat wird vollständig dephosphoryliert. Dabei entstehen die zytotoxisch aktiven Substanzen Estramustin und durch Oxidation Estromustin.

Ca. 10-15 % der beiden zytotoxischen Metaboliten werden durch Esterasen zu Estradiol und Estron (Verhältnis 1:10) gespalten. Über den Verbleib und das weitere Schicksal des dabei freiwerdenden N-Lost ist wenig bekannt. Da Carbamidasen im tumorösen Prostatagewebe nachgewiesen werden können, ist nicht auszuschließen, dass N-Lost möglicherweise zum zytostatischen Effekt von Estramustinphosphat beiträgt. Untersuchungen hierüber liegen jedoch bisher nicht vor.

In vitro wirken Estramustinphosphat bzw. die aktiven Metaboliten Estra- und Estromustin zytotoxisch auf die Prostatakarzinom-Zelllinien PC-1013L, PC-3 und DU 145. Für Estramustinphosphat und Estramustin wurden antimetabolische und antimikrotubuläre Effekte festgestellt, die vermutlich durch nachgewiesene Interaktionen mit mikrotubuliassozierten und tau-Proteinen zustande kommen. Im Prostata-, Prostatakarzinom- und benignen Prostatahyperplasie-Gewebe werden Estra- und Estromustin an das so genannte Estramustin-bindende Protein gebunden, *in vivo* wurde jedoch lediglich eine Anreicherung von Estramustin im Prostatakarzinom beobachtet.

Estramustinphosphat zeigt eine wachstumshemmende Wirkung an den experimentellen Prostatakarzinomen PC 82, PCEW und R-3327, jedoch nicht am Prostata-schuppenszellkarzinom 11095 und am Prostataadenokarzinom Linie I.

Die estrogenen Komponenten wirken via Hypophysen-Gonaden-Achse durch Senkung der LH- und FSH-Produktion auf die Testes und reduzieren somit die Androgenproduktion. Die Folge ist ein Absinken des Testosteronspiegels auf Kastratniveau innerhalb einer Woche. Die estrogenen Komponenten wirken zusätzlich zytotoxisch durch Hemmung der 5α-Reduktase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Applikation von radioaktiv markiertem Estramustinphosphat beträgt die Resorptionsquote ca. 75 %.

Calciumionen und polyvalente Metallionen können mit oral verabreichtem Estramustinphosphat (EMP) schwerlösliche Salze bilden. Dadurch wird die Resorption von EMP vermindert und es kommt zu einem Wirkungsverlust.

EMP ist ein „Prodrug“ und wird nach oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt unter Bildung von Estramustin rasch dephosphoryliert. Unverändertes Estramustinphosphat ist im Plasma selbst nicht nachweisbar.

Estramustinphosphat ist zu 99 % an Plasmaproteine gebunden. Im weiteren Schritt wird Estramustin durch partielle Oxidation der 17β-Hydroxygruppe zum Hauptmetaboliten Estromustin metabolisiert. Estramustin und Estromustin haben eine hohe Eiweißbindung und wirken zytotoxisch. Die Eliminationshalbwertszeit des Hauptmetaboliten Estromustin beträgt ca. 80 Stunden. Beide Metaboliten werden durch Hydrolyse zu den Estrogenen Estradiol und Estron metabolisiert. Nach oraler oder intravenöser Gabe kommt es zu einem linearen Plasmaspiegelverlauf. Bei Langzeittherapie bleibt der Steady-State-Level unverändert.

Estramustin und Estromustin werden biliär ausgeschieden und erscheinen nicht im Urin. Estradiol und Estron unterliegen einer weiteren Metabolisierung und werden teilweise im Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Estramustin und Estromustin sind nach Gabe von EMP im Prostatagewebe nachweisbar. Bei Untersuchungen an Patienten wurden im Tumorgewebe höhere Estramustin- und Estromustinspiegel gefunden als im Plasma. Im Tumorgewebe konnte ein Protein nachgewiesen werden, welches möglicherweise dafür verantwortlich ist, dass Estramustin und Estromustin in das Prostatakarzinomgewebe aufgenommen werden.

Die Plasmaspiegel von Estradiol und Estron sind nach Applikation von Estramustinphosphat bis zu zwei oder drei Zehnerpotenzen höher als die physiologischen Spiegel.



Organklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, Quincke-Ödem, Larynx-Ödem ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Flüssigkeitseinlagerungen
Erkrankungen des Nervensystems			Depression, Kopfschmerzen, Verwirrung, Lethargie	
Herzerkrankungen	kardiovaskuläre Komplikationen, vorwiegend Thromboembolien, Ödeme, Herzinsuffizienz sowie ischämische Beschwerden bis hin zum Herzinfarkt ²			
Gefäßerkrankungen	Venenthrombosen		Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhö (häufig zu Beginn der Therapie) ³			
Leber- und Gallenerkrankungen		Beeinträchtigung der Leberfunktion und des biliären Systems ⁴		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreizungen, Ausschläge, Juckreiz, Allergien		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hypophosphatämie infolge gesteigerter renaler Phosphatausscheidung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust			kurz dauernde Schmerzen oder Missempfindungen (Hitzegefühl) im Bereich des Perineums und der Prostata

¹ In vielen berichteten Fällen, einschließlich einem mit fatalem Ausgang, erhielten diese Patienten ACE-Hemmer als Begleitmedikation. Beim Auftreten eines angioneurotischen Ödems muss die Therapie mit Estramustin sofort abgebrochen werden.

² Diese Nebenwirkungen sind zu einem hohen Prozentsatz schwerwiegend.

³ Die Gabe von Antiemetika oder eine vorübergehende Dosisreduktion (1-2 Wochen) können hier hilfreich sein.

⁴ Diese Nebenwirkungen waren aber in der Regel nach Reduktion der Dosis auf die Hälfte bzw. kurzzeitigem Absetzen des Präparates reversibel. Nach Abklingen der Symptome sollte die volle Dosis wieder verabreicht werden.

Die Estradiolspiegel liegen bei einer Behandlung mit Estramustinphosphat im gleichen Bereich wie bei einer Behandlung mit Polyestradiolphosphat, die Estronspiegel sind jedoch wesentlich höher. Die Estrogene können einerseits direkt zytotoxisch nach Bindung an die Estrogenrezeptoren der Prostata, andererseits systemisch wirken. Tatsächlich senkt Estramustinphosphat den Plasma-Testosteronspiegel auf

Werte wie bei konventioneller Estrogenbehandlung. Die noch einige Wochen nach Beendigung der Estramustinphosphat-Behandlung beobachteten erhöhten Estrogenspiegel sind auf eine Speicherung des Estramustins im Fettgewebe zurückzuführen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In reproduktionstoxikologischen Studien traten bereits in Dosierungen, die unter-

halb der humantherapeutischen Dosis lagen, Effekte auf die Fertilität, den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt sowie die prä- und postnatale Entwicklung der Nachkommen auf. Teratogene Effekte wurden bei Ratten beobachtet.

Estramustinphosphat induziert in geeigneten Modellsystemen numerische Chromosomenaberrationen (aneugesenes Poten-



zial). Anders als Nor-Stickstoff-Lost zeigt Estramustinphosphat dagegen kein mutagenes und klastogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Gelatine
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Natriumdodecylsulfat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Estramustin 280 mg HEXAL

- Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblister in einem Umkarton

Originalpackungen mit 30, 50 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Estramustin 140 mg HEXAL
 43816.00.00

Estramustin 280 mg HEXAL
 43816.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 17. Mai 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 13. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig