**VALMISTEYHTEENVETO**

1. **LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ESTRADURIN 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1. **VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Polyestradiolifosfaatti 80 mg, mepivakaiinihydrokloridi 5 mg.

Apuaineet, ks. 6.1.

1. **LÄÄKEMUOTO**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

*Valmisteen kuvaus.* Kylmäkuivattu vaalea jauhe.

1. **KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

*Urologiassa.* Prostatasyöpä.

*Gynekologiassa.* Korvaushoito, klimakteeriset vaivat.

**4.2 Annostus ja antotapa**

Estradurin on pitkävaikutteinen estradiolivalmiste, joka injisoidaan syvälle lihakseen.

*Prostatasyöpä.* Aluksi injisoidaan 160 - 320 mg syvälle lihakseen joka 4. viikko kolmen kuukauden

ajan. Sitten annos pienennetään 80 - 240 mg:aan kuukaudessa.

*Korvaushoito.* 40 mg syvälle lihakseen kerran kuukaudessa.

*Klimakteeriset vaivat.* 80 mg syvälle lihakseen. Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

**4.3 Vasta-aiheet**

Aktiivisessa vaiheessa oleva tromboflebiitti tai tromboembolinen sairaus, sydäninfarkti, hypertensio,

aivoverenkierron häiriöt, vaikeat rasva-aineenvaihdunnan muutokset.

Vaikeat maksan toimintahäiriöt ja/tai keltaisuus (esim. Dubin-Johnsonin tai Rotorin oireyhtymä,

sirppisoluanemia).

Kohtusyöpä, munasarjasyöpä, rintasyöpä nuoremmilla naisilla, postklimakteeriset vuodot.

Tunnettu yliherkkyys estradiolille tai mepivakaiinille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut tromboottisia tai tromboembolisia

sairauksia (kuten tromboflebiitti, sepelvaltimon ahtauma, mesenteriaalinen tromboosi, retinaalinen

tromboosi, keuhkoembolia, aivoverenkierron häiriöitä) tai hyperlipoproteinemia.

Koska estrogeenihoidon aikana voi esiintyä hypertensiota, verenpainetta on seurattava koko hoidon’

ajan.

Estradurin saattaa aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön; siksi sellaisia potilaita, joille tästä saattaa

olla erityistä haittaa (potilaat, joilla on astma, kouristustiloja, migreeni, sydämen, maksan tai

munuaisten vajaatoiminta), on seurattava tarkoin.

Estrogeenien metabolia saattaa olla hidastunut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Siksi

varovaisuutta on noudatettava Estradurinin annossa tällaisille potilaille. Maksan toimintaa on

seurattava hoidon aikana säännöllisesti.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Estradurinia käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien

estrogeenien kanssa, koska tämä suurentaa maksatoksisuusriskiä.

Koska glukoosin sietokyky saattaa olla heikentynyt, erityisesti diabeetikoita on tarkkailtava

Estradurin-hoidon aikana.

Koska estrogeenit vaikuttavat kalsiumin ja fosforin metaboliaan, niiden käytössä on noudatettava

varovaisuutta potilailla, joilla on aineenvaihdunnallisia luustosairauksia, joihin liittyy hyperkalsemia,

ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Estradurin-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee:

- tromboflebiitti tai tromboembolinen häiriö

- näköhäiriöitä (mahdollinen verkkokalvon verisuonitukkeuma)

- verenpaineen nousua

- migreenipäänsärkyä

- kolestaattinen hepatiitti.

Hoito on keskeytettävä myös 6 viikkoa ennen leikkausta, jos on olemassa tromboembolian vaara tai

jos potilas joutuu pitkään vuodelepoon.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen hoito lääkkeillä, joiden tiedetään indusoivan maksan mikrosomaalisia entsyymejä

(kuten barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ym.), saattaa vähentää

Estradurinin estrogeenivaikutusta.

Estradurin voi vähentää diabeteslääkkeiden tehoa, koska se vaikuttaa glukoosin sietokykyyn.

Estradurin saattaa vähentää antikoagulanttien vaikutusta.

Tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuus saattaa olla kohonnut, mikä johtaa seerumin

kokonaistyroksiinipitoisuuden kohoamiseen. Siksi varovaisuutta on noudatettava kilpirauhasen

toimintakokeiden tulkinnassa.

Muutamilla potilailla, jotka ovat saaneet Estradurinia yhdessä suun kautta annettavien estrogeenien

kanssa, on esiintynyt maksatoksisuutta. Varovaisuutta on siis noudatettava sellaisten potilaiden

hoidossa, jotka käyttävät suun kautta annettavia estrogeenejä.

**4.6 Raskaus ja imetys**

Estradurinia ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei vaikutusta.

**4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Estradurin-hoidon yhteydessä:

*Maha-suolikanava:* Pahoinvointi, oksentelu, sappikivitauti, kolestaattinen keltaisuus.

*Sydän ja verisuonet:* Hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti, tromboembolia, sydämen vajaatoiminta

ja sydäninfarkti.

*Keskushermosto:* päänsärky, migreeni, mielialan muutokset (iloisuus tai masentuneisuus).

*Aineenvaihdunta:* Natriumin ja nesteen kertyminen, heikentynyt glukoosin sietokyky,

painonmuutokset.

*Hormonaaliset vaikutukset:* Gynekomastia, feminisaatio, kivesten surkastuminen.

*Käyttäytyminen:* Sukupuolivietin tai potenssin muutokset.

*Iho:* Eryteema.

Estradurinin lihaksensisäisessä annossa pistokohtaan voi muodostua paikallisia leesioita, kuten

steriilejä paiseita tai tulehduksellisia infiltraatteja.

Mepivakaiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita (kuten ihoreaktioita, astmakohtauksen ja anafylaktisen

sokin).

**4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta seuraa todennäköisimmin korjaantuva feminisaatio. Spesifistä antidoottia ei ole,

hoito on oireidenmukaista.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: L02AA02

Estradurin on vesiliukoinen, suurimolekyylinen fosforihapon ja 17- -estradiolin polyesteri. Lihakseen

injisoituna se vaikuttaa pitkävaikutteisena estradiolina. Valmiste sisältää paikallispuudutetta

(mepivakaiini), joka estää kivun pistokohdassa.

Estradurinin kestovaikutus johtuu polymeerin hitaasta hajoamisesta *in vivo*. Koska Estradurin estää

polymeeriä hajottavia fosfataaseja, se hajoaa hyvin hitaasti, ja siksi kertainjektion estrogeenivaikutus

kestää pitkään, neljä viikkoa. Tästä seuraa, että plasman testosteronipitoisuus pienenee annoksen

mukaan. Estradurinin pitkäaikaiskäytössä (160 mg/kk) testosteronipitoisuudet ovat pienentyneet

10 - 20 prosenttiin hoitoa edeltäneistä pitoisuuksista.

Estradurinilla ei ole alkureitin metaboliaa. Siksi vaskulaarisia ja tromboembolisia komplikaatioita,

joita ilmenee suun kautta annon jälkeen (maksassa tapahtuvan lisääntyneen synteettisen aktiivisuuden

seurauksena), esiintyy lihaksensisäisessä annossa merkitsevästi vähemmän.

**5.2 Farmakokinetiikka**

Estradurinin sisältämä estradioli imeytyy nopeasti elimistöön lihaksensisäisessä annossa. Tämä

suurentaa havaittavasti plasman estradiolipitoisuutta, joka on suoraan verrannollinen annoksen

suuruuteen. Estradiolipitoisuus plasmassa säilyy vakaana ja testosteronipitoisuus pienenä, kun

lihaksensisäinen Estradurin-injektio annetaan kerran kuukaudessa. Elimistöön imeytynyt estradioli

jakautuu laajalti kudoksiin.

Estradurin eliminoituu endogeenisen hormonin tavoin pääasiassa metaboloitumalla maksassa sekä

vähäisemmässä määrin munuaisissa, sukupuolirauhasissa ja lihaskudoksessa.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Laskimoon annetun Estradurinin LD50 oli uroshiirillä 240 mg/kg. Parenteraalista (i.m. ja s.c.) antoa

koskevia pitkäaikaisia toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Niillä pääasialliset

kohde-elimet/-järjestelmät olivat hematopoieettinen ja umpieritysjärjestelmä sekä lisääntymiselimet.

Havaitut muutokset olivat samanlaisia kuin estradiolilla ja muilla estrogeeniyhdisteillä. Ainoa havaittu

lisävaikutus oli makrofagien lisääntyminen pistokohdassa; se viittaa makrofagien osallisuuteen

polymeerisen lääkeaineen imeytymisessä.

Mutageenisuus-, onkogeenisuus- tai lisääntymistutkimuksia ei ole tehty. Estradurinia on kuitenkin

estradiolin ja muiden estrogeenien tavoin pidettävä toksisena lisääntymiselimille, karsinogeenisena

sekä mahdollisesti mutageenisena.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

I. Nikotiiniamidi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Natriumhydroksidi

II. Injektionesteisiin käytettävä vesi

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

**6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

Mikrobiologisista syistä johtuen käyttövalmis Estradurin-injektioliuos voidaan säilyttää 12 tuntia alle

25 C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa 2-8 C:ssa.

**6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Käyttövalmis injektioliuos; ks. kohta *6.3 Kestoaika*.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Injektiokuiva-aine 80 mg värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa kumikorkki + 2 ml aq. ad

iniect. (I+II) värittömässä lasiampullissa.

**6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Estradurin-injektioneste saatetaan käyttövalmiiksi vasta juuri ennen käyttöä. Lisää kuiva-ainepulloon 2

ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Ravista pulloa, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Valmis

injektioliuos on tarkoitettu yhteen kerta-annokseen. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Injektionesteen mahdollinen punakeltainen väri ei vaikuta valmisteen tehoon.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmanovia A/S

Jægersborg Allé 164

DK-2820 Gentofte

Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

3996

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.8.1966 / 18.7.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01 07 2013