



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Multosin 140  
Multosin 280

Wirkstoff: Estramustinphosphat

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

1 Kapsel Multosin 140 enthält:  
Estramustin-17beta-dihydrogenphosphat,  
Dinatriumsalz 151,8 mg (entsprechend Estramustin-17beta-dihydrogenphosphat 140 mg)

1 Kapsel Multosin 280 enthält:  
Estramustin-17beta-dihydrogenphosphat,  
Dinatriumsalz 303,6 mg (entsprechend Estramustin-17beta-dihydrogenphosphat 280 mg)

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

## 3. Darreichungsform

Kapseln.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Initialdosierung:

**Multosin 140:**

3 x 2 Kapseln/Tag über 4 Wochen

Bei subjektiver Besserung nach 4 Wochen wird die Therapie fortgesetzt.

**Multosin 280:**

3 x 1 Kapsel/Tag über 4 Wochen

Bei subjektiver Besserung nach 4 Wochen wird die Therapie fortgesetzt.

Erhaltungsdosierung:

**Multosin 140:**

2 x 2 Kapseln/Tag, bei Bedarf bis zu 3 x 2 Kapseln/Tag

**Multosin 280:**

2 x 1 Kapsel/Tag, bei Bedarf bis zu 3 x 1 Kapsel/Tag

Multosin-Kapseln sollten zusammen mit Wasser mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden. Dies gilt insbesondere für calciumreiche Nahrung wie Milch oder Milchprodukte, Calciumpräparate sowie Mineralwasser mit einem Ca-Gehalt über 200 mg/l. Die Behandlung mit Multosin muss bei Erfolg der Initialtherapie bis zum Auftreten einer objektiv messbaren Progression fortgesetzt werden, da ein Absetzen ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zur Folge haben kann.

### 4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Multosin bei Frauen ist kontraindiziert (siehe 4.6).

Multosin sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Östradiol oder N-Lost nicht angewendet werden. Bei Patienten mit schweren Herz- oder Lebererkrankungen, Magengeschwür, Herpes zoster sowie bei thromboembolischen Störungen (z. B. tiefe oder oberflächliche Venen-

entzündung) sollte Multosin nicht angewendet werden.

**Hinweis:** Bei Patienten mit zerebrovaskulären oder koronaren Erkrankungen sowie bei Patienten mit vorausgegangener Thrombophlebitis, Thrombose oder thromboembolischen Störungen ist Vorsicht empfohlen, vor allem wenn diese im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie stehen. Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion müssen regelmäßig überwacht werden. Multosin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die unter Ossifikationsstörungen leiden, insbesondere wenn gleichzeitig eine Niereninsuffizienz und Hypercalcämie vorliegen, da es den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel beeinflussen kann.

### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Estramustinphosphat und dessen Metaboliten können erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Multosin 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 Multosin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Da nicht bekannt ist, ob Estramustinphosphat oder dessen Metaboliten mit dem Ejakulat ausgeschieden werden, sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr verwendet werden.

Blutbild und Leberfunktion sollten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Patienten mit Erkrankungen, die durch Wasserretention negativ beeinflusst werden können, wie z. B. Epilepsie, Migräne oder Nierenfunktionsstörungen, müssen sorgfältig überwacht werden. Eine ständige Kontrolle der Diabetes-Patienten wird empfohlen, da es zu einer Einschränkung der Glucosetoleranz kommen kann. Bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wie z. B. zerebraler vaskulärer Insuffizienz oder Koronararterienerkrankungen, ist besondere Vorsicht angezeigt. Bei Patienten, bei denen es unter Multosin zu einer Hypertonie kommt, sollten in regelmäßigen Abständen Blutdruckkontrollen durchgeführt werden. Als Gynäkomastieprophylaxe wird vor Therapiebeginn eine Mamillenbestrahlung empfohlen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Multosin-Kapseln sind calciumreiche Nahrung wie Milch oder Milchprodukte, Calciumpräparate sowie Mineralwasser mit einem Ca-Gehalt über 200 mg/l zu vermeiden, da sie zu einem Wirkungsverlust führen können. Bei einer Kombination mit trizyklischen Antidepressiva ist aufgrund der hohen Östrogenspiegel nach Multosin-Gabe mit einer Abschwächung der antidepressiven Wirkung und einer Verstärkung der Nebenwirkungen des Antidepressivums (Blutdrucksteigerung und weitere kardiovaskuläre Effekte) zu rechnen.

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

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Multosin bei Frauen ist kontraindiziert (siehe 4.3 und 5.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Durch gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen kann es zu einer Beeinträchtigung beim Führen von Kraftfahrzeugen und der Bedienung von Maschinen kommen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn der Therapie können gastrointestinale Störungen (gelegentlich vorübergehende Übelkeit, manchmal Erbrechen, selten Durchfall) auftreten. Empfehlenswert ist die Gabe von Antiemetika oder eine kurzfristige (1–2 Wochen) Dosisreduzierung. Sollte keine Besserung erfolgen, hat der Arzt über einen Therapieabbruch zu entscheiden. Bei einzelnen Patienten wurden eine Verringerung der Zahl der Thrombozyten und der weißen Blutkörperchen (Thrombopenie, Leukopenie) und eine Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachtet. Weiterhin kommt es häufig zu kardiovaskulären Beschwerden, vorwiegend Thromboembolien, Ödemen, Herzinsuffizienz sowie ischämischen Erkrankungen. Nach Dosisreduzierung auf die Hälfte bzw. nach kurzzeitigem Absetzen des Präparates waren diese Nebenwirkungen aber in der Regel reversibel. Nach Abklingen der Symptome sollte wieder die volle Dosis verabreicht werden. Vereinzelt wurde über allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Quincke-Ödem berichtet. Das Risiko eines Quincke-Ödems scheint bei gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers erhöht. Bedingt durch die östrogenen Bestandteile können in einzelnen Fällen Ödeme, Gynäkomastie, pektanginöse Beschwerden und thromboembolische Komplikationen auftreten. Libido und Potenz können vermindert sein.

### 4.9 Überdosierung

Berichte über eine akute Überdosierung liegen nicht vor. Eine symptomatische Behandlung wird empfohlen. Die hämatologischen und hepatischen Parameter sollten mindestens sechs Wochen lang kontrolliert werden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: Zytostatika, Metastasenhemmer  
ATC-Code: L01XX11

Estramustinphosphat ist eine Verbindung aus in 17beta-Stellung phosphoryliertem Östradiol und Norstickstoff-Lost. Sie zeigt eine ausgeprägte zytotoxische Wirkung beim Prostatakarzinom. Durch die vollständige Dephosphorylierung von Estramustinphosphat im Gastrointestinaltrakt entstehen die zytotoxisch aktiven Metaboliten Estramustin und Estromustin im Verhältnis 1 : 10. Etwa 10–15% dieser Metaboliten werden durch Esterasen zu Östradiol und

Östron gespalten. Zur weiteren Metabolisierung des dabei freiwerdenden Norstickstoff-Lost liegen keine Daten vor. Östradiol und Östron wirken über die Hypophysen-Gonadenachse durch Senkung von LH und FSH auf die Testes. Sie reduzieren die Androgenproduktion und senken den Testosteronspiegel innerhalb einer Woche auf Kastrationsniveau. Durch die Hemmung der 5-alpha-Reduktase wirken sie zusätzlich zytotoxisch.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Einnahme von Estramustinphosphat wird bereits während der Resorption der Phosphatrest abgespalten. Das dabei gebildete Estramustin wird in der 17-Position zu Estromustin oxidiert, wobei das Reaktionsgleichgewicht auf der Seite von Estromustin liegt. Zwischen der Dosis von Estramustinphosphat und den Plasmakonzentrationen von Estramustin und Estromustin besteht eine lineare Korrelation. Die Pharmakokinetik von Estramustinphosphat ändert sich auch unter Langzeitbehandlung nicht. Die Verstoffwechselung von Estramustin und Estromustin findet vorwiegend in der Leber statt. Die renale Elimination von Estramustin und Estromustin ist vernachlässigbar, so dass bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit einer Kumulation zu rechnen ist.

Nach oraler Gabe wird Estramustinphosphat bereits im Gastrointestinaltrakt dephosphoryliert. Maximale Plasmakonzentrationen der Metaboliten Estramustin und Estromustin werden bereits nach ca. 2-3 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 50 %.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In reproduktionstoxikologischen Studien traten bereits in Dosierungen, die unterhalb 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 (aneugenes Potential). Anders als Nor-Stickstoff-Lost zeigt Estramustinphosphat dagegen kein mutagenes und klastogenes Potential.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Hilfsstoffe

Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Gelatine

Multosin 280 zusätzlich:  
Erythrosin (E 127), Indigokarmin (E 132), Eisenoxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Entfällt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

## 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren. Direkte Sonneneinstrahlung vermeiden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Multosin 140 mit 100 Kapseln  
Multosin 280 mit 30 Kapseln  
Multosin 280 mit 100 Kapseln

## 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Arzneimittel nicht über den Hausmüll, sondern nur über eine Apotheke entsorgen!

## 7. Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Tel.: 0800 825 332 5  
Fax: 0800 825 332 9  
Internet: <http://www.takeda.de>  
E-mail: [medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

## 8. Zulassungsnummern

Multosin 140 6147737.01.00  
Multosin 280 6147737.00.00

## 9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. September 2003

## 10. Stand der Information

November 2012

## 11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin