

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suprecur 0,15 mg/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g nässpray innehåller buserelinacetat motsvarande 1,5 mg buserelin.

1 dos nässpray motsvarar 0,15 mg buserelin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

0,1 mg bensalkoniumklorid per ml nässpray, lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.

Klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomlindring vid endometrios.

Som förbehandling till *in vitro*-fertilisering för att hämma endogen hormonpåverkan.

4.2 Dosering och administreringsätt

För att säkerställa den önskade effekten, är det mycket viktigt att individuella doser administreras i ungefär lika intervall. Patienterna måste följa dessa intervall noggrant.

Dosering

Huvudet ska böjas lätt framåt vid administreringen. Buserelin absorberas från slemhinnorna i näsan även om patienten har en övre luftvägsinfektion. Näsgångarna måste befrias från slem före administrering.

Symtomlindring vid endometrios

Oberoende av kroppsvikt, är den normala dygnsdosen 0,9 mg, uppdelad på 3 dostillfällen.

En spraydos à 0,15 mg ges i vardera näsborren morgon, middag och kväll. Andra tidpunkter kan väljas under förutsättning att doseringstillfällena är jämnt fördelade över hela dygnet.

Behandlingen ska påbörjas under menstruationens första eller andra dag.

Behandlingstid: 6 månader.

Innan behandling med Suprecur påbörjas, ska hormonella antikonceptionsmedel utsättas.

Under behandlingen ska icke hormonella antikonceptionsmedel användas.

Förbehandling till in vitro-fertilisering

Behandlingen bör starta dag 1 eller dag 2 i follikelfasen, eller mitt i lutealfasen (ca dag 21 i cykeln), i de fall graviditet kan uteslutas.

Normal dygnsdos är 0,6 mg, uppdelad på fyra dostillfällen (ges alternerande mellan näsborrarna) i ungefär lika intervall. En spraydos à 0,15 mg 4 gånger per dygn. En spraydos ges i en näsborre vid förlagsvis följande tidpunkter: kl 7, kl 12, kl 17 och kl 22.

Vissa patienter kräver högre doser: En spraydos ges i vardera näsborren 4 gånger per dygn (totalt 1,2 mg buserelin) i ungefär lika intervall, förlagsvis vid följande tidpunkter: kl 7, kl 12, kl 17 och kl 22.

Ovariell stimulering med gonadotropin bör startas först när estradiolnivåerna är menopausala och eventuellt förhöjda LH-nivåer sjunkit. Hos de flesta patienter tar detta 2-3 veckor.

Fortsatt behandlingen med Suprecur under stimulering med exogen gonadotropintillförsel tills induktion av ovulation med hCG planeras, då behandling med Suprecur ska avbrytas.

Pediatrisk population

Suprecur ska inte användas hos barn. Säkerhet och effekt för Suprecur för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

Suprecur 0,15 mg/dos är avsedd för nasal användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, GnRH-analoger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Suprecur ska inte ges till gravida kvinnor, se avsnitt 4.6.

Angående användning hos ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med hypertension rekommenderas regelbunden mätning av blodtrycket (risk för försämrad blodtryckskontroll).

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Suprecur påbörjas.

Användningen av LHRH-agonister kan associeras med minskad bentäthet och kan leda till osteoporos och en ökad risk för benfraktur (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med andra riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökare, långtidsbehandling med antikonvulsivt medel eller kortikosteroider eller vid förekomst av osteoporos i släkten). Det rekommenderas att periodvis mäta benmineraldensiteten (BMD) och att preventiva åtgärder används under behandlingen för att förhindra osteopeni/osteoporos.

Hos vissa patienter som behandlas med GnRH-agonister uppvisas en förändring i glukostolerans (se avsnitt 4.8). Hos diabetiker rekommenderas att blodglukosnivåerna mäts regelbundet (risk för försämrad metabolisk kontroll).

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-agonister, som buserelin. Patienterna bör informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Patienter med depression i anamnesen måste övervakas noggrant och om så är nödvändigt behandlas (risk för recidiv eller förvärrad depression).

Symtomlindring vid endometrios

Inför behandling av endometrios ska användning av hormonella antikonceptionsmedel avbrytas. Av säkerhetsskäl rekommenderas alternativa icke-hormonella antikonceptionsmedel.

För att undvika att behandling påbörjas under en redan påbörjad graviditet, rekommenderas att behandlingen startar under menstruationens första eller andra dag. Om tvekan råder, rekommenderas ett graviditetstest.

En graviditet kan ej förväntas under behandlingstiden vid regelbunden dosering. Om behandlingen däremot avbryts, om endast för några få dagar, kan ovulation och graviditet inträffa. Om graviditet inträffar måste behandlingen med buserelin avbrytas omedelbart och läkare informeras.

Negativa effekter på benmassan (bentäthetsminskning) kan uppkomma. Av detta skäl bör behandlingstidens längd begränsas till högst 6 månader. Upprepade behandlingsperioder bör endast genomföras efter noggrann bedömning av fördelar respektive nackdelar med behandlingen.

Förbehandling till in vitro-fertilisering

Kombination av gonadotropiner med buserelin medför en ökad risk för utveckling av ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS), än användningen av enbart gonadotropiner.

Hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom rekommenderas försiktighet, eftersom det finns en ökad tendens till ovariellt hyperstimuleringsyndrom i kombination med gonadotropiner.

Eventuella kliniska tecken på ovariellt hyperstimuleringsyndrom är: buksmärta, uppspändhet och obehag från buken, ovarialcystor, illamående, kräkningar, förstoring av äggstockarna, dyspné, diarré, oliguri, hemokoncentration, hyperkoagulation. Torsion och ruptur av ovariet kan leda till en akut buk. Allvarliga tromboemboliska biverkningar kan också uppstå. Utgången kan vara dödlig.

Varje stimuleringscykel måste kontrolleras noggrant för att drabbade patienter ska kunna identifieras i ett tidigt skede. Vid misstanke om överstimulering ska humant koriongonadotropin (hCG) inte ges.

Innan behandlingen påbörjas, rekommenderas att ett graviditetstest utförs.

Vid *in vitro-fertilisering*, måste ovulationsinduktion ske under noggrann medicinsk kontroll.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid per ml nässpray, lösning.

Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids

användning av läkemedlet. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktionsstudier har ej genomförts.

Då antidiabetika ges samtidigt kan effekten av dessa försvagas.

Vid samtidig behandling med gonadosteroider (östrogen/gestagen, "add back") kan dosanpassning av Suprecur behövas.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Suprecur med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I försök på råttor har fetala abnormiteter påvisats. Förändrad ossifikation av skelettet, lägre vikt och längd hos fostren observerades. Det är oklart vilken betydelse dessa effekter kan ha för människa. Suprecur ska inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Buserelin passerar över i modersmjölk i små mängder. Inga negativa effekter på det ammade barnet har setts, men det rekommenderas ändå att amning undviks under behandlingen med Suprecur för att undvika att barnet får i sig små mängder med bröstmjölken.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra och använda maskiner har utförts. Vissa biverkningar (t.ex. yrsel) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga och utgör därför en risk i situationer då denna förmåga är av särskild betydelse (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner eller i liknande situationer). Patienter ska därför varnas om eventuella biverkningars potentiella påverkan på förmåga att köra eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar är menopausala symtom, såsom blodvallningar (ca 8%) samt huvudvärk (ca 5%). Amenorré är en förväntad effekt av Suprecur.

Biverkningslista

De frekvenser som anges nedan definieras enligt följande MedDRA konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper):

Mycket sällsynta: Fall av tillväxt av hypofysadenom har rapporterats vid behandling med LHRH-agonister, inklusive buserelin.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukocytopeni.

Immunsystemet:

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner såsom hudrodnad, klåda, hudutslag (inklusive urtikaria).

Sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner i form av bronkospasm och allergisk astma med dyspné vilka i enstaka fall kan leda till anafylaktisk/anafylaktoid chock.

Metabolism och nutrition:

Mindre vanliga: Ökad törst, förändrad aptit.

Mycket sällsynta: Minskad glukostolerans (kan hos diabetiker leda till försämrad metabolisk kontroll).

Psykiska störningar:

Vanliga: Sömnrubbingar, minskad libido, nervositet, humörförändringar, depression (långtidsbehandling).

Mindre vanliga: humörförändringar, depression (korttidsbehandling), ångestkänslor.

Sällsynta: Emotionell instabilitet, ångslan.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk, dåsighet, yrsel. Lukt- och smakförändringar.

Mindre vanliga: Minnes- och koncentrationsstörningar. Parestesi.

Ögon:

Mindre vanliga: Torra ögon. Synnedsättning (t.ex. dimsyn) och känsla av tryck bakom ögonen.

Öron och balansorgan:

Sällsynta: Tinnitus, hörselstörning.

Hjärtat:

Vanliga: Palpitationer.

Ingen känd frekvens: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Blodkärl:

Vanliga: Blodvallningar.

Sällsynta: Försämrat blodtryck hos patienter med hypertension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: Irritation av nässlemhinnan, epistaxis.

Sällsynta: Dyspné, bronkospasm.

Magtarmkanalen:

Vanliga: Illamående, kräkning, diarré, obstipation, buksmärta.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Torr hud, akne, exantem, ökad eller minskad huvudbehåring.

Mindre vanliga: Spruckna naglar, ökad eller minskad kroppsbehåring.

Muskuloskeletal systemet och bindväv:

Vanliga: Ryggsmärta, arm- och bensmärta, smärta i nedre abdomen, ledbesvär, muskelstelhet i axel.

Mycket sällsynta: Obehag och smärta i muskler och skelett.

Användandet av LHRH-agonister kan kopplas till minskad bentäthet och kan leda till osteoporos samt en ökad risk för frakturer. Risken för frakturer i skelettet ökar med behandlingstidens längd.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Vanliga: Menstruationsliknande blödning, torr vagina, vaginalflytning, ovarialcystor, bröstömhet, ökning eller minskning av bröststorlek, dyspareuni.

Mindre vanliga: Laktation, vaginit.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Trötthet, svettningar.

Mindre vanliga: Ansiktsödem. Ödem (milda) runt anklarna och i benens nedre delar.

Mycket sällsynta: Försämring av allmänt välbefinnande.

Undersökningar:

Vanliga: Viktökning eller viktminskning.

Mindre vanliga: Stegring av leverenzymmer (t.ex. transaminaser) i serum. Ökning av serumbilirubin.

Sällsynta: Förändringar av blodlipider.

Behandling med buserelin hämmar östrogenproduktionen. Utöver avsedd effekt, kan detta även leda till biverkningar (dosberoende), d v s när buserelin används i låga doser som förbehandling till *in vitro*-fertilisering förekommer dessa effekter mindre frekvent och är mindre uttalade än vid behandling av endometrios.

Som ett tecken på hämmad östrogenproduktion, inträffar i de flesta fallen en uterin blödning (menstruation) de första veckorna av behandlingen. Uterin blödning kan också tillfälligt förekomma under fortsatt behandling.

Som ytterligare tecken på hämmad östrogenproduktion, kan symtom liknande klimakteriebesvär också förekomma, såsom värmevallningar, ökad svettning, torrhet i slidan, dyspareuni, minskad libido, och efter flera månaders behandling, en minskning av benmassan.

Följande biverkningar anses inte helt kunna hänföras till hormondeprivation: ökning eller minskning av bröststorlek med bröstömhet, spruckna naglar, akne, torr hud, vaginalflytning (tillfällig), ansikts- och extremitetödem (tillfällig).

Dessutom kan laktation, magont, smärta i nedre buken, parestesi (särskilt i armar eller ben) uppträda, liksom torrhet i ögon (kan leda till ögonirritation hos användare av kontaktlinser).

I början av behandlingen med buserelin, kan ovarialcystor utvecklas. Vid förbehandling av *in vitro*-fertilisering har inga negativa effekter på förloppet av stimuleringen hittills rapporterats.

In vitro-fertilisering och liknande reproduktionsstimulerande åtgärder medför risker, t.ex. ökad frekvens av utomkvedshavandeskap, missfall eller multipla graviditeter. Detta gäller även när buserelin används som kompletterande behandling. En ökad rekrytering av folliklar under buserelinbehandling (särskilt i fallet polycystiska ovarier) kan hos vissa patienter vara en önskad effekt.

Kombinerad användning av buserelin och gonadotropiner kan öka risken för ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) än användningen av enbart gonadotropiner (se avsnitt 4.4). Degeneration av uterina fibroider hos kvinnor med uterina fibroider förekommer med okänd frekvens.

Nasal administrering kan irritera slemhinnan i nasofarynx. Detta kan leda till näsblod och heshet samt lukt- och smakstörningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Rapporterade effekter vid överdosering av buserelin skiljer sig inte från de biverkningar som rapporterats vid normal användning. Tecken och symtom på överdosering: asteni, huvudvärk, oro, värmevallningar, yrsel, illamående, buksmärta, ankelödem och mastodyn.

Behandling

Om behandling vid överdosering är nödvändig bör denna vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

ATC-kod: L02AE01

Verkningsmekanism

Buserelin är en syntetisk analog till det kroppsegna gonadotropinfrisättande hormonet, GnRH med förstärkt biologisk aktivitet. Buserelin har hög affinitet till hypofysens GnRH-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Efter upprepad dosering erhålls en hämning av sekretionen av gonadotropin och gonadosteroider. Den farmakologiska effekten tillskrivs en nedreglering av hypofysens LH-RH receptorer. Hos kvinnor ger elimineringen av pulsatil gonadotropinfrisättning en hämning av östrogenutsöndringen. Den hämmande effekten är beroende av dygnsdos, doseringsfrekvens och behandlingstid.

I samband med *in vitro*-fertilisering utnyttjas principen för att undvika prematur luteinisering och spontan ovulation.

Effekten av buserelin är reversibel. Vid långtidsbehandling påverkar buserelin inte direkt sekretionen av andra hypofyshormoner (tillväxthormon, prolaktin, ACTH, TSH).

Östrogenbrist kan dock ge minskad frisättning av tillväxthormon och prolaktin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den nasala absorptionen av buserelin är 1-3 %.

Distribution

Buserelin cirkulerar i serum huvudsakligen i oförändrad form. Proteinbindningen är ca 15 %. Baserat på prekliniska data, ackumuleras buserelin företrädesvis i lever, njurar och hypofysens framlob, som är det biologiska målorganet.

Metabolism

In vitro studier har visat att buserelin inaktiveras av peptidaser (pyroglutamylpeptidas och chymotrypsinliknande endopeptidaser) i lever och njurar. I hypofysen inaktiveras receptorbundet buserelin av membranbundna enzymer.

Eliminering

Buserelin och dess inaktiva metaboliter utsöndras via njurarna och djurstudier tyder också på utsöndring via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska fynd kan härledas till för buserelinacetatet kända farmakologiska och endokrinologiska effekter. Genotoxicitet har ej påvisats i etablerade *in vitro* eller *in vivo* tester. Djurstudier har visat att den lokala toleransen är god efter applikation av buserelin på nasalmucosa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, natriumklorid, bensalkoniumklorid (konserveringsmedel) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Öppnad flaska ska användas inom 5 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller 2 bruna glasflaskor à 10 ml lösning samt 2 doseringspumpar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Symtomlindring vid endometrios: En flaska à 10 ml (100 doser) räcker till 2 veckors behandling (0,9 mg/dygn) och ska därefter kasseras.

Förbehandling till in vitro-fertilisering: En flaska à 10 ml räcker till 3 veckors behandling med normaldos (0,6 mg/dag), eller 1,5 vecka med högre dos (1,2 mg/dag) och ska därefter kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11729

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 januari 1993
Datum för den senaste förnyelsen: 21 januari 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-18