

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Suprefact Depot 6,3 mg implantat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld Suprefact Depot-spruta med två identiska stavformade implantat innehåller 6,6 mg buserelinacetat som aktiv beståndsdel, vilket motsvarar 6,3 mg buserelin. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Implantat.

Varje implantat innehåller två krämfärgade stavformade implantat.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Suprefact Depot används hos vuxna för behandling av avancerad hormonberoende prostatacancer. Suprefact Depot är dock ej indicerat efter bilateral orkidektomi, eftersom en ytterligare sänkning av testosteronnivåerna ej erhålles.

Suprefact Depot används för behandling av central pubertas praecox.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Suprefact Depot är avsedd för långtidsbehandling av avancerad prostatacancer. Sprutans innehåll (2 implantat, motsvarande 6,3 mg buserelin) injiceras subkutant i bukväggen varannan månad. Det är viktigt att doseringsintervallet två månader bibehålles.

Som kompletterande behandling rekommenderas starkt att administrering av en antiandrogen påbörjas ca 5 dagar innan behandling med Suprefact Depot inleds (se även avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Suprefact Depot är avsedd för långtidsbehandling av pubertas praecox. Behandling under 3-4 år kan vara nödvändig. Sprutans innehåll (2 implantat, motsvarande 6,3 mg buserelin) injiceras subkutant i bukväggen varannan månad.

Administreringssätt

Injiceras subkutant i bukväggen.

Före injektionen kan ett lokalanestetikum ges.

4.3 Kontraindikationer

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

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 förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Suprefact Depot 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).

Prostatacancer:

Som kompletterande behandling rekommenderas starkt att administrering av en antiandrogen påbörjas ca 5 dagar innan behandling med Suprefact Depot inleds. Denna tilläggsterapi ska fortsätta parallellt med buserelinbehandlingen i 3-4 veckor. Efter denna tidsperiod har testosteronnivåerna vanligtvis sjunkit till önskad nivå som svar på buserelinbehandlingen.

Hos patienter med kända metastaser, t ex i ryggraden, är denna kompletterande tillförsel av en antiandrogen väsentlig för att undvika initiala komplikationer såsom spinal kompression och paralyt som uppkommer genom en övergående aktivering av tumören och dess metastaser (se även avsnitt 4.8).

Patienter med kända metastaser i ryggraden eller de som riskerar neurologiska komplikationer eller urinvägsobstruktion ska följas noggrant under de första veckorna av behandlingen. Detta gäller såvida inte samtidig administrering av antiandrogen sker.

Publicerade epidemiologiska studier tyder på ett samband mellan behandling med gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-agonist och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (såsom hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke) samt diabetes mellitus. Dessa risker bör utvärderas innan behandling inleds och under behandling. Patienter ska följas upp och behandlas därefter.

På grund av testosteronsuppression, kan GnRH-agonistbehandling öka risken för anemi. Patienter bör bedömas för denna risk och behandlas därefter (se avsnitt 4.8).

Behandlingssvaret kan kontrolleras genom bestämning av serumnivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA) och testosteron. Testosteronnivåerna stiger i början av behandlingen och sjunker därefter under en period av 2 veckor. Efter 2-4 veckor har testosteronnivåerna sjunkit till kastrationsnivå. Frånvaro av kliniska förbättringar eller ändringar av PSA vid tillräcklig testosteronsuppression tyder på hormonokänslighet hos tumören.

Pubertas praecox:

En vaginal blödning är vanlig första tiden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under behandling med buserelin kan effekten av antidiabetika minska (se även avsnitt 4.8).

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Suprefact Depot 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

Ej tillämpligt.

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

I början av behandlingen erhålles vanligtvis en förhöjd nivå av testosteron i serum, vilket kan leda till en tillfällig aktivering av tumören med sekundära reaktioner såsom:

- skelettsmärta eller förvärrad skelettsmärta hos patienter med skelettmetastaser
- tecken på neurologiskt bortfall på grund av tumörkompression med t ex muskelsvaghet i benen
- försämrat urinflöde, hydronefros eller lymfstas
- trombos med lungemboli

Dessa reaktioner kan till stor del undvikas då en antiandrogen ges samtidigt i den initiala fasen av buserelinbehandlingen (se även avsnitt 4.4).

Även om behandling med en antiandrogen ges samtidig, kan en mild men övergående ökning av tumörsmärta samt en försämring av allmänt välbefinnande utvecklas hos vissa patienter.

Dessutom kan värmevallningar, testikelatrofi och impotens eller förlust av libido (hos de flesta patienter, ett resultat av hormondeprivation), vanligen smärtfri gynekomasti (tillfällig) samt milda ödem i anklar och underben förekomma.

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. Lätt övergående ökning av tumörrelaterad smärta, trots samtidig behandling med antiandrogen.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni.

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. I de fall där anafylaktisk/anafylaktoid chock utvecklas kan det bli aktuellt att kirurgiskt avlägsna implantaten.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta: Ökad törst, förändrad aptit, minskad glukostolerans (kan hos diabetiker leda till försämrad metabolisk kontroll).

Psykiska störningar:

Vanliga: Förlust av libido, humörförändringar, depression (långtidsbehandling).

Mindre vanliga: humörförändringar, depression (korttidsbehandling).

Sällsynta: Oro, emotionell instabilitet, ängslan.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk.

Mindre vanliga: Dåsighet, yrsel.

Sällsynta: Sömnrubbingar, minnes- och koncentrationsstörningar.

Ingen känd frekvens: I enstaka fall har parestesi observerats i samband med andra buserelinberedningar.

Ögon:

Mycket sällsynta: Synnedsättning (t ex dimsyn) och känsla av tryck bakom ögonen.

Öron och balansorgan:

Mycket sällsynta: Tinnitus, hörselstörningar.

Hjärtat:

Sällsynta: Palpitationer.

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

Blodkärl:

Vanliga: Värmevallning.

Sällsynta: Försämrat blodtryck hos patienter med hypertension.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Obstipation.

Sällsynta: Illamående, kräkning, diarré.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Ökad eller minskad huvud- eller kroppsbehåring.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

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: Impotens, testikelatrofi.

Mindre vanliga: Gynekomasti (ej smärtsam).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Smärta eller andra lokala reaktioner (t ex rodnad, svullnad) vid injektionsstället.

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

Mycket sällsynta: Försämring av allmänt välbefinnande.

Undersökningar:

Mindre vanliga: Stegning av leverenzymmer (t ex transaminaser) i serum, viktninskning eller viktökning.

Sällsynta: Förändringar av blodlipider, ökning av serumbilirubin.

De flesta av de ovan nämnda effekterna är direkt eller indirekt relaterade till den genom buserelin minskade testosteronproduktionen (symtom på androgenbrist).

Pubertas praecox:

I kliniska studier har 36 flickor med pubertas praecox behandlats med Suprefact Depot under 47 behandlingsår. Utöver ett fall a lokal rodnad rapporterades inga biverkningar.

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Intoxikation har hittills ej observerats med buserelin. Rapporterade effekter vid överdosering av buserelin skiljer sig ej från de biverkningar som rapporterats vid normal användning. Tecken och symtom på överdosering: asteni, huvudvärk, oro, värmevallningar, yrsel, illamående, buksmärta, ankelödem och mastodyn, liksom lokala reaktioner vid injektionsområdet såsom smärta, blödning och förhårdnad av vävnad.

Behandling

Om behandling vid överdosering är nödvändig riktas denna mot symtomen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormonanaloger
ATC-kod: L02AE01

Verkningsmekanism

Buserelin är en mycket aktiv analog till naturligt gonadotropinfrisättande hormon (Gonadorelin; GnRH, LHRH). Den initiala farmakologiska effekten av buserelin är stimulering av gonadotropinfrisättning med ökad sekretion av gonadala hormoner.

Vid upprepad administrering av buserelin hämmas sekretionen av gonadotropiner och gonadala steroider (könshormoner) signifikant.

Den farmakologiska effekten är att hänföra till nedreglering av hypofysens LH-RH-receptorer.

Hos manliga individer resulterar den eliminerade gonadotropinfrisättningen i långvarig minskad syntes och sekretion av testosteron.

Hos kvinnliga individer leder elimineringen av den pulsatila gonadotropinfrisättningen till hämmad östrogensekretion.

Den suppressiva effekten av buserelin på sekretionen av gonadala steroider beror på dagsdos, doseringsfrekvens och behandlingslängd.

Medan gonadotropinfrisättningen hämmas under fortsatt behandling med buserelin, påverkas ej sekretionen av andra hypofyshormoner (tillväxthormon, prolaktin, ACTH, TSH) direkt. Östrogenbrist kan emellertid leda till minskad sekretion av tillväxthormon och prolaktin. Sekretionen av binjuresteroider förblir oförändrad.

Med avseende på förmåga att eliminera den stimulerande effekten av testosteron på tumörvävnad, är buserelin lika effektivt som orkidektomi vid behandling av prostatacancer.

Pubertas praecox:

Buserelin hämmar kliniska symtom på pubertas praecox. Efter en initial kortvarig stimulation avstannar eller regredierar bröstutveckling hos flickor. Efter en eventuell initial blödning

upphör eventuella menstruationsblödningar parallellt med att FSH, LH och estradiol sjunker. Hos pojkar avstannar testikeltillväxt och övriga pubertetstecken på motsvarande sätt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Frisättningen av buserelin från implantaten kontrolleras genom nedbrytning av den polymera matrisen. Frisättningsprofilen är bifasisk; den initiala frisättningen ($t_{max} < 1$ dag) följs av en fas med en långsam, jämn frisättning inom dosintervallet på 2 månader (6,6 mg).

Biotillgängligheten efter subkutan injektion av 200 µg buserelin är 50 %. Den erhållna systemexponeringen för buserelin är tillräcklig för att ge suppression av testosteron eller östradiol till kastrationsnivå under hela doseringsintervallet.

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 även på utsöndring via gallan. Serumkoncentrationen och utsöndringen av buserelin i urinen visar samma tidsprofil. Hos människa är ca 50% av i urinen utsöndrat buserelin oförändrat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska fynd kan härledas till för buserelinacetatet kända farmakologiska och endokrinologiska effekter. Genotoxicitet har ej påvistats i etablerade *in vitro* eller *in vivo* tester. Den lokala toleransen för buserelinacetatimplantat har visat sig vara god i djurstudier.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poly (D,L-laktid-co-glykolid) med en molär kvot för laktid:glykolid av 75:25.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt, eftersom produkten föreligger i en speciell applikator.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

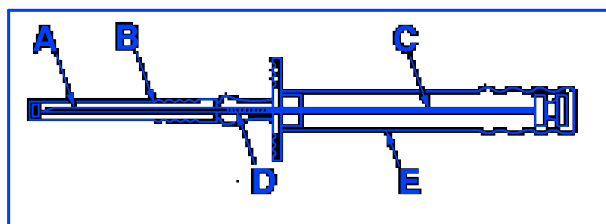
Förfylld spruta innehållande implantat bestående av två stavar i en engångsapplikator tillverkad av cellulosapropionat och rostfritt stål förseglad i en påse gjord av polyetylenteraftalataluminium, LDPE-folie.

Förpackningsstorlek: 1 förfylld spruta per förpackning.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar

Observera: För att förhindra att implantatstavararna faller ut ur kanylen (A), håll applikatorn lodrätt med kanylen riktad uppåt till omedelbart före injektionen.



- A. Injektionskanyl
- B. Skyddskåpa
- C. Kolvstång
- D. Implantat
- E. Skyddshylsa

1. Efter att ha öppnat förpackningen och tagit fram applikatorn ur höljet, kontrollera att implantaten befinner sig i fönstret på handtaget. Om nödvändigt, slå lätt med fingret på skyddskåpan vid kanylen för att återplacera implantaten i fönstret. Applikatorn ska användas omedelbart efter att förpackningen öppnats.
2. Desinficera injektionsstället i området vid sidan om bukväggen. Avlägsna först kolvstångens skyddshylsa (E), avlägsna därefter injektionskanylens skyddskåpa (B).
3. Lyft upp huden och för in kanylen ca 3 cm i underhudsvävnaden, håll applikatorn i horisontalläge eller med spetsen lätt pekande uppåt ända till omedelbart före injektionen. Dra tillbaka applikatorn 1-2 cm före injektionen av implantaten.
4. För in implantaten i underhudsvävnaden genom att helt skjuta in kolvstången. Tryck ihop injektionskanalen, samtidigt som kanylen dras tillbaka så att implantaten hålls på plats i vävnaden.
5. För att förvissa sig om att de två implantaten har injicerats, kontrollera att kolvstången syns på kanylens spets.

Destruktion

6. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24

17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11730

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

2020-04-01