

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Suprefact Depot 9,45 mg implantat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta med tre identiska stavformade implantat innehåller 9,9 mg buserelinacetat som aktiv beståndsdel, vilket motsvarar 9,45 mg buserelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Implantat

Varje implantat innehåller tre krämfärgade stavformade implantat.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Suprefact Depot är avsedd för långtidsbehandling av avancerad prostatacancer.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Sprutans innehåll (3 implantatstavar, motsvarande 9,45 mg buserelin) injiceras subkutant i bukväggen var tredje månad (se avsnitt 6.6). Tremånadersintervallet mellan injektionerna kan emellertid tillfälligtvis utökas med upp till 3 veckor.

Före injektionen ska implantatet nå rumstemperatur och ett lokalanestetikum kan ges.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, LHRH-analoger eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Som kompletterande behandling rekommenderas att administrering av en antiandrogen påbörjas ca 5 dagar innan behandling med Suprefact Depot inleds. Denna tilläggsterapi skall 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 paralytisk som uppkommer genom en övergående aktivering av tumören och dess metastaser (se även 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.

Patienter med kända metastaser i ryggraden eller de som riskerar neurologiska komplikationer eller urinvägsobstruktion skall 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 och behandlas därefter (se avsnitt 4.8).

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

QT-förlängning

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.

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).

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

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.

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).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktionsstudier har ej genomförts.

Under behandlingen 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 III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av indikationen ska Suprefact Depot ej ges till kvinnor.

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 dessa förmågor 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 erhålls vanligtvis en övergående 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 metastaser.
- tecken på neurologiskt bortfall på grund av tumörkompression med t ex muskelsvaghet i benen.
- försämrad vattenkastningsförmåga, 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).

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, ångslan

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Dåsighet, yrsel

Sällsynta: Sömnrubbningar, minnes- och koncentrationsstörningar

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

Erfarenheter efter marknadsföring, 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 leverenzymerna (t ex transaminaser) i serum, viktnedgång 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).

Farmakoepidemiologisk information tyder på att androgenbrist kan öka risken för kardiovaskulär sjukdom, diabetes mellitus och anemi (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Intoxikation eller överdosering har ej observerats med buserelin-. De potentiella effekterna vid överdosering av buserelin förväntas likna de biverkningar som observerats vid normal användning såsom asteni, huvudvärk, oro, värmevallningar, yrsel, illamående, buksmärta, ankelödem och mastodynli liksom lokala reaktioner vid injektionsområdet (se avsnitt 4.8).

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 och testosteronsekretion, vilken följs av en progressiv minskning av testosteron till kastrationsnivå.

Medan gonadotropinfrisättningen hämmas under fortsatt behandling med buserelin, påverkas ej sekretionen av andra hypofyshormoner (tillväxthormon, prolaktin, ACTH, TSH) nämnvärt. Sekretionen av binjuresteroider förblir oförändrad.

Buserelin är beträffande förmågan att eliminera testosteronets stimulerande effekt på tumörvävnad, lika effektivt som orkidektomi vid behandling av prostatacancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Frisättningen av buserelin från implantatet 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 3 månader (totaldos 9,9 mg). Biotillgängligheten för buserelinimplantatet är ca 50% vid subkutan injektion. Den erhållna systemexponeringen av buserelin är tillräcklig för att ge suppression av testosteron 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 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. I djurstudier har buserelinacetatimplantatet visat sig tolereras väl lokalt.

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

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Kan förvaras vid högst 25°C i upp till 7 dagar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta innehållande ett stavformat implantat bestående av tre stavar i en engångsapplikator tillverkad av cellulosapropionat och rostfritt stål förseglad i en påse gjord av polyetylenteraftalat, aluminium, LDPE-folie.

Förpackningsstorlek: 1 eller 2 förfyllda sprutor per förpackning.

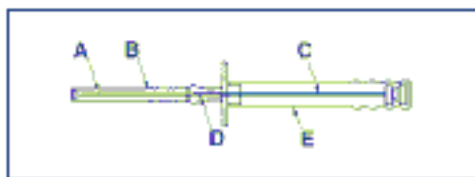
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar

Låt implantatet nå rumstemperatur före användning.

Observera: För att förhindra att implantatstavarna 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 tre implantaten har injicerats, kontrollera att kolvstången syns på kanylens spets.

Destruktion

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

13372

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 november 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 30 april 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-14

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se