

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suprefact 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska innehåller 1,05 mg buserelinacetat som aktiv beståndsdel, vilket motsvarar 1 mg buserelin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

10 mg bensylalkohol per ml injektionsvätska, lösning.

För fullständig företeckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Initialt: 0,5 ml (0,5 mg) Suprefact ges subkutant var 8:e timme under de första sju dagarna. Denna del av behandlingsregimen bör om möjligt ske på sjukhus.

Behandlingskontroll

För kontroll av endokrin effekt bör testosteron bestämmas i serum efter ca 4-6 veckor och därefter var tredje månad. Initialt stiger koncentrationen av testosteron i serum och en klinisk effekt ses ej förrän denna börjar sjunka till kastrationsnivå. Om testosteron ej sjunkit till kastrationsnivå måste patientens doseringsföljsamhet noga kontrolleras. Om testosteron i serum efter ytterligare 2-4 veckor fortfarande är för högt vid förnyad kontroll bör alternativ terapi övervägas.

En eventuell symtomförsämring under behandlingens inledningsskede kan undvikas genom samtidig administrering av en antiandrogen (se även avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Suprefact 1 mg/ml är för subkutan injektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, LHRH-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 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).

Som kompletterande behandling rekommenderas starkt att administrering av en antiandrogen påbörjas ca 5 dagar innan behandling med Suprefact 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 paralyser 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 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.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol per ml [injektionsvätska, lösning](#). Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktionsstudier har ej genomförts. Då antidiabetika ges samtidigt kan effekten av dessa försvagas (se även avsnitt 4.8).

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

Suprefact ska 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 denna förmåga är av särskild betydelse (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner eller i liknande situationer). Patienter ska därför varnas om eventuella biverkningar 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 lymfostas
- 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 MeDRA 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, 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:

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: Sömnrubbningar, 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: Stegring 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).

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 Överdosing

Symtom

Intoxikation har hittills ej observerats med buserelin. Rapporterade effekter vid överdosing av buserelin skiljer sig ej från de biverkningar som rapporterats vid normal användning. Tecken och symtom på överdosing: asteni, huvudvärk, oro, värmevallningar, yrsel, illamående, buksmärta, ankelödem och mastodyn. Lokala reaktioner vid injektionsstället i form av smärta, blödning och förhårdnad av vävnad kan förekomma.

Behandling

Om behandling vid överdosing 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).

Klinisk effekt och säkerhet

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

Buserelin är vattenlöslig, och absorberas väl vid subkutan injektion.

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. I djurstudier har buserelinacetat visat sig tolereras väl lokalt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol, natriumhydroxid, natriumdivätefosfat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas med mörkgrå gummipropp, aluminiumlock och plastknapp.

Förpackning innehållande 2 injektionsflaskor à 5,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10763

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 mars 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 21 januari 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-04