

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suprefact, neusspray 1 mg/g

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flesje neusspray bevat 10,5 mg busereline-acetaat, hetgeen overeenkomt met 10 mg busereline. Eén dosering neusspray bevat 0,105 mg busereline-acetaat (= 0,1 mg busereline).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

neusspray, oplossing

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suprefact neusspray is geïndiceerd voor behandeling van gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom. Suprefact neusspray is niet bestemd voor de behandeling na bilaterale orchiectomie, aangezien geen verdere reductie van de testosteronwaarden wordt bereikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Na een aanvangsbehandeling met Suprefact injecties gedurende 7 dagen schakelt de patiënt over op Suprefact neusspray. De totale dagdosis Suprefact neusspray is onafhankelijk van het lichaamsgewicht en bedraagt 1,2 mg per dag (overeenkomend met 12 doseringen).

Wijze van toediening

De dagdosis wordt verdeeld over de dag in 3 doses toegediend, bij voorkeur elke 8 uur. Elke dosis bestaat uit 4 snuifjes, volgens onderstaand schema

	linker neusgat	rechter neusgat
1e dosering	2x	2x
2e dosering	2x	2x
3e dosering	2x	2x

N.B. Indien gewenst kunnen de 4 snuifjes worden verdeeld in tweemaal 2 snuifjes, 1x links, 1x rechts, met een half uur tussenpauze.

Een flesje neusspray is voldoende voor een week; het restant, dat dan nog achterblijft in het flesje is over het algemeen te weinig voor verdere behandeling en dient daarom niet te worden gebruikt.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, LHRH analogen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt aanbevolen om de toediening van een anti-androgeen ongeveer 5 dagen voor de start van de behandeling met Suprefact te beginnen. Deze aanvullende behandeling moet parallel aan de behandeling met busereline gedurende 3-4 weken worden voortgezet.

Na deze periode zijn de testosteronwaarden meestal binnen het gewenste bereik gedaald als gevolg van de toediening van busereline.

Bij patiënten van wie bekend is dat zij metastasen hebben, bijv. in de wervelkolom, is deze aanvullende anti-androgeen behandeling essentieel om initiële complicaties te voorkomen, zoals compressie van de wervelkolom en paralyse, welke veroorzaakt worden door een voorbijgaande activering van de tumor en de metastasen (zie ook rubriek 4.8).

Het effect van de behandeling kan worden gevolgd door het meten van de serumwaarden voor prostaat-specifiek antigeen (PSA) en testosteron. De serum testosteronwaarden nemen bij het begin van de behandeling toe en dalen daarna over een periode van twee weken. Na 2 tot 4 weken zijn de bereikte testosteronwaarden op het castratieniveau. Het uitblijven van klinische verbetering of van veranderingen in PSA terwijl wel een adequate testosteronsuppressie wordt bereikt, geeft aan dat de tumor hormoonongevoelig is.

Patiënten van wie bekend is dat zij metastasen hebben in de wervelkolom of degenen die het risico lopen van neurologische complicaties of van obstructie van de urinewegen, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden in de eerste weken van de behandeling, als het begin van de behandeling niet gecombineerd wordt met een gelijktijdige behandeling met een anti-androgeen.

Gepubliceerde epidemiologische studies suggereren een verband tussen Gonadotrofine-stimulerend hormoon (GnRH) -agonist behandeling en een verhoogde kans op hart- en vaatziekten (zoals myocard infarct, acute hartstilstand en beroerte) en diabetes. Deze risico's dienen te worden geëvalueerd voor het starten van en tijdens de therapie. Patiënten dienen, indien nodig, te worden gecontroleerd en behandeld.

QT verlenging

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of met risicofactoren op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), moeten artsen voorafgaand aan de start van de behandeling met Suprefact neusspray de balans tussen voor- en nadelen inclusief de mogelijkheid van Torsade de Pointes beoordelen.

Bij patiënten met hypertensie dient de bloeddruk regelmatig te worden gecontroleerd (risico op verslechtering van de bloeddrukregulatie).

In sommige patiënten die behandeld zijn met GnRH-agonisten, werd een verandering in de glucosetolerantie waargenomen (zie rubriek 4.8). Bij diabetespatiënten dient de bloedglucosespiegel regelmatig te worden bepaald (risico op verslechtering van de metabole regulatie).

Als gevolg van de suppressie van testosteron aanmaak, kan GnRH-agonist therapie een verhoogd risico geven op anemie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op dit risico en, indien nodig, te worden behandeld.

Het gebruik van LHRH-agonisten kan in verband gebracht worden met een verlaagde botdichtheid en kan leiden tot osteoporose en een verhoogd risico op botbreuken (zie rubriek 4.8).

In het bijzonder is voorzichtigheid geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (zoals chronisch misbruik van alcohol, roken, langdurig gebruik van anti-epileptica of corticosteroïden of osteoporose in de familie).

Het wordt aanbevolen om periodiek de botmineraaldichtheid (BMD) te meten en preventieve maatregelen te treffen tijdens de behandeling om osteopenie/osteoporose te voorkomen.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals buserelin, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet. Patiënten die depressief zijn of zijn geweest dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en, indien nodig, behandeld (risico op terugkeer of verergering van de depressie).

Het gewenste effect van Suprefact neusspray kan slechts bereikt worden indien het doseringsschema nauwkeurig wordt aangehouden.

Indien de neusspray volgens voorschrift wordt gebruikt vindt een betrouwbare absorptie van de actieve substantie door het neusslijmvlies plaats. Zelfs als de patiënt verkouden is, wordt Suprefact neusspray goed opgenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

Tijdens de behandeling met busereline kan het effect van anti-diabetes middelen verminderd zijn (zie ook rubriek 4.8).

Omdat behandeling met androgeen deprivatie het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van Suprefact neusspray met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen of met geneesmiddelen die Torsade de Pointes kunnen veroorzaken zoals klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) of anti-aritmische geneesmiddelen methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vanwege de indicatie mag Suprefact neusspray niet worden toegepast bij vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bepaalde bijwerkingen (b.v. duizeligheid) zouden de concentratie en het reactievermogen kunnen beïnvloeden en een risico opleveren in situaties waarbij dit vermogen in het bijzonder van belang is (b.v. bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines of in vergelijkbare situaties).

4.8 Bijwerkingen

Bij het begin van de behandeling, treedt over het algemeen een voorbijgaande stijging van het serum testosterongehalte op, hetgeen kan leiden tot een tijdelijke activering van de tumor met secundaire reacties zoals:

- optreden of verergering van botpijn bij patiënten met metastasen
- tekenen van neurologische uitval ten gevolge van tumorcompressie met b.v. spierzwakte in de benen
- problemen bij het urineren, hydronefrose of lymfostase
- trombose met longembolie

Deze reacties kunnen grotendeels worden voorkomen door gelijktijdige behandeling met een anti-androgeen bij het begin van de buserelinebehandeling (zie ook onder Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De frequentie is gedefinieerd volgens de volgende MedDRA conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zeer zelden: milde voorbijgaande toename van de tumorpijn. Behandeling met LH-RH agonisten, waaronder busereline, kan leiden tot vergroting van de hypofyse adenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheidsreacties, zoals rood worden van de huid, jeuk, rashes (inclusief urticaria).

Zelden: ernstige overgevoeligheidsreacties met bronchospasmen en dyspnoe.

Zeer zelden: ernstige overgevoeligheidsreacties met shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: toename van dorst, toename of afname van de eetlust.

Psychische stoornissen

Vaak: verlies van libido, stemmingswisselingen, depressie bij langdurig gebruik.

Soms: stemmingswisselingen, depressie bij kortdurend gebruik.

Depressie kan zich ontwikkelen of verergeren.

Zelden: nervositeit, emotionele labiliteit, angst.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: sufheid, duizeligheid.

Zelden: slaapstoornissen, stoornissen van geheugen en concentratie.

Zeer zelden: tinnitus, gehoorstoornissen. In incidentele gevallen werd paresthesie waargenomen bij gebruik van andere presentaties van busereline.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: gezichtsstoornissen (b.v. wazig zien), gevoel van druk achter de ogen.

Hartaandoeningen

Zelden: hartkloppingen

Niet bekend: QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers.

Zelden: verhoging van de bloeddruk bij hypertensiepatiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: obstipatie.

Zelden: misselijkheid, overgeven, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: toename of afname van hoofdhaar of lichaamsbehaarung.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: ongemak en pijn in de spieren en het skelet.

Het gebruik van LHRH agonisten kan in verband gebracht worden met een afname in botdichtheid en kan tot osteoporose en een verhoogde kans op botbreuken leiden. Het risico van botbreuken neemt toe met het voortduren van de behandeling.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: impotentie, atrofie van de testes.

Soms: gynaecomastie (pijnloos).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: oedeem (mild) rond de enkels en de kuiten: vermoeidheid.

Zeer zelden: verslechtering van het algemeen welbevinden.

Irritatie van de neus kan optreden, mogelijk resulterend in epistaxis en heesheid en verandering van smaak en reuk.

Onderzoeken

Soms: toename van leverenzymen (b.v. transaminasen), gewichtstoename of –afname.

Zelden: verhoging of verlaging van de bloedlipiden, toename van bilirubine in serum.

Zeer zelden: verlaging van de glucosetolerantie (hetgeen in diabetespatiënten kan leiden tot ontregeling).

De meeste van deze effecten zijn direct of indirect gerelateerd aan de onderdrukking van de testosteronproductie door buserelina (symptomen van androgeendeficiëntie).

Nasale toediening kan leiden tot irritatie van het neusslijmvlies. Dit kan leiden tot een bloedneus en heesheid alsmede een verstoring van de smaak-en tastzin.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Intoxicatie of overdosering is met Suprefact neusspray niet waargenomen. De effecten welke zijn gemeld bij overdosering verschillen niet van de bijwerkingen welke zijn gemeld na normaal gebruik, zoals asthenie, hoofdpijn, nervositeit, opvliegers, duizeligheid, nausea, buikpijn, oedeem in de onderbenen en mastodynie en lokale reactie op de plaats van injectie (zie rubriek 4.8). Indien behandeling bij overdosering nodig is, dient dit te geschieden op geleide van de symptomen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine-releasing hormoon analogen, ATC-code L02AE01

Busereline is een zeer actief analogon van het natuurlijke gonadotropine-releasing hormoon (gonadoreline; GnRH, LHRH). Het initiële farmacologische effect van busereline is de stimulering van de gonadotropinevrijgifte en de testosteronsecretie. Dit wordt gevolgd door een geleidelijke afname van testosteron tot het castratieniveau.

Terwijl de vrijgifte van gonadotrofinen wordt geremd bij voortgezette behandeling, wordt de secretie van andere hypofysehormonen (groeihormoon, prolactine, ACTH en TSH) niet direct beïnvloed. De secretie van steroïden uit de bijnier blijft onveranderd.

Met betrekking tot het tegengaan van de testosteronstimulatie op tumorweefsel, is busereline even effectief als orchiectomie bij de behandeling van prostaatacarcinoom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Busereline circuleert in het serum voornamelijk in de onveranderde vorm. Na intraveneuze, subcutane en intranasale toediening was de serumhalfwaardetijd ongeveer 80 minuten. Na intranasale toediening kan busereline gedurende meer dan acht uur worden aangetoond in de urine. De gemiddelde absorptie van intranasaal toegediende busereline bedraagt ca. 3 %. De eiwitbinding bedraagt ongeveer 15 %. Uit preklinische gegevens blijkt dat busereline voornamelijk accumuleert in de lever, de nieren en de voorkwab van de hypofyse, het biologische doelorgaan. Busereline en de inactieve metabolieten worden renaal uitgescheiden en dierstudies geven ook uitscheiding via de gal aan. In vitro studies hebben aangetoond dat busereline wordt geïnactiveerd door peptidasen (pyroglutamylpeptidase en chymotrypsine-achtige endopeptidasen) in de lever en de nieren. In de hypofyse wordt het aan de receptor gebonden busereline geïnactiveerd door in de membraan aanwezige enzymen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische resultaten zijn terug te voeren op de bekende farmacologische en endocrinologische effecten van busereline-acetaat. Er werd geen genotoxiciteit vastgesteld in in vitro en in vivo testen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

benzalkonium chloride, citroenzuur monohydraat (E330), natriumcitraat dihydraat (E331), natriumchloride en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar. Na openen is Suprefact neusspray 5 weken houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruin glas en schroefdop met stop (E/VA/LDPE of LDPE).

De verpakking bestaat uit 1 glazen flesje met 10 g oplossing en 1 doseerpompje van plastic en roestvrijstaal verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik van de neusspray:

- 1) Verwijder de schroefdop van de flacon.
- 2) Haal het doseerpompje uit de doorzichtige plastic houder en verwijder de beide beschermkapjes van de boven en onderkant.
- 3) Draai het doseerpompje op de flacon.
- 4) Voordat de neusspray de eerste keer wordt gebruikt, dient men enige malen in de lucht te sprayen totdat een gelijkmatige nevel ontstaat. Hierbij de flacon rechtop houden. Na de eerste spray blijft de pomp gevuld, derhalve is het niet nodig om de volgende dagen voor gebruik de pompwerking te testen.
- 5) Houdt de flacon rechtop, buig het hoofd enigszins voorover en spuit de oplossing in de neus. Eventueel voor de toediening de neus snuiten, speciaal bij verkoudheid.
- 6) Laat, na gebruik, het doseerpompje op de flacon. De flacon kan, voorzien van het beschermkapje, het beste worden bewaard in de doorzichtige plastic houder.

Bij verkoudheid dient, vóór gebruik van Suprefact neusspray, de neus krachtig gesnoten te worden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald, Duitsland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 10873

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 1985

Datum van laatste hernieuwing: 12 juni 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 11 maart 2020.