

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suprefact Depot 3 maanden, implantatiestift 9,45 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit met drie identieke implantatiestaafjes bevat als werkzame stof 9,9 mg busereline acetaat, wat overeenkomt met 9,45 mg busereline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantaat.

Elk implantaat bestaat uit 3 crèmekleurige implantatiestaafjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suprefact Depot 3 maanden is geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatacarcinoom bij volwassenen. Suprefact Depot 3 maanden is niet bestemd voor de behandeling na bilaterale orchietomie, aangezien geen verdere reductie van de testosteronwaarden wordt bereikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Suprefact Depot 3 maanden is bedoeld voor langdurige behandeling van gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Pediatrische patiënten

Suprefact Depot 3 maanden dient niet te worden gebruikt bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid van Suprefact Depot 3 maanden bij kinderen is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De inhoud van de spuit (3 implantatiestaafjes overeenkomend met 9,45 mg busereline) wordt om de drie maanden subcutaan toegediend in de buikwand (zie rubriek 6.6). Het driemaandeninterval mag echter incidenteel met maximaal 3 weken verlengd worden.

Vóór de injectie moet het implantaat op kamertemperatuur worden gebracht. De injectie kan, indien gewenst, onder lokale anesthesie worden gegeven.

Het wordt aanbevolen om de toediening van een anti-androgeen ongeveer 5 dagen vóór de start van de behandeling met Suprefact Depot 3 maanden te beginnen (zie ook rubriek 4.4).

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 Depot 3 maanden 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 myocardiaal infarct, acute hartstilstand en beroerte) en diabetes. Deze risico's dienen te worden geëvalueerd voor het starten van en tijdens de therapie en patiënten dienen dienovereenkomstig te worden gecontroleerd en behandeld (zie rubriek 4.8).

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

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 Depot 3 maanden de balans tussen voor- en nadelen inclusief de mogelijkheid van Torsade de Pointes beoordelen.

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 testosteron onderdrukking kan GnRH-agonist therapie een verhoogd risico geven op anaemie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op dit risico en dienovereenkomstig te worden behandeld (zie rubriek 4.8).

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 corticosteroiden 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 busereline, 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

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 Depot 3 maanden 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 Depot 3 maanden niet worden toegepast bij vrouwen.

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen (bijv. duizeligheid) kunnen de concentratie en het reactievermogen beïnvloeden en daardoor een risico opleveren in situaties waarbij dit vermogen in het bijzonder van belang is (bijv. bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines of in vergelijkbare situaties). Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het mogelijke effect van deze bijwerkingen op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Deze reacties kunnen grotendeels worden voorkomen door gelijktijdige behandeling met een anti-androgeen aan het begin van de buserelinebehandeling (zie ook rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen

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: vergroting van de hypofyse adenomen werd gerapporteerd tijdens de behandeling met LHRH agonisten, waaronder busereline, milde voorbijgaande toename van de tumorpijn bij een gelijktijdige anti-androgeenbehandeling.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombopenie, leucopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zelden: ernstige overgevoeligheidsreacties met bronchospasmen en allergische astma met dyspnoe wat in incidentele gevallen kan leiden tot anafylactische/anafylactoïde shock.

Als anafylactische/anafylactoïde reacties optreden kan het nodig zijn om het implantaat operatief te verwijderen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: toename van dorst, veranderde eetlust, verlaging van de glucosetolerantie (wat in diabetespatiënten kan leiden tot ontregeling van de bloedglucosespiegel).

Psychische stoornissen

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

Soms: stemmingswisselingen en depressie (bij kortdurend gebruik).

Zelden: nervositeit, emotionele labiliteit, angst.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: sufheid, duizeligheid.

Zelden: slaapstoornissen, geheugenstoornissen en concentratiestoornissen.

In incidentele gevallen werd paresthesie waargenomen bij gebruik van andere presentaties van busereline.

Oogaandoeningen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus, gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Zelden: hartkloppingen.

Uitkomst van post-marketing onderzoek met frequentie niet bekend: QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers.

Zelden: verslechtering van de bloeddruk bij hypertensiepatiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: obstipatie.

Zelden: misselijkheid, overgeven, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: toename of afname van hoofdhaar en 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 de botdichtheid en kan tot osteoporose en een verhoogde kans op botbreuken leiden. Het risico van botbreuken neemt toe naarmate de behandeling voortduurt.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: potentieverlies, atrofie van de testes.

Soms: gynaecomastie (pijnloos).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pijn en andere lokale reacties (bijv. rood worden en zwelling) op de plaats van de injectie.
Soms: oedeem (mild) rond de enkels en de onderbenen, vermoeidheid.
Zeer zelden: verslechtering van het algemeen welbevinden.

Onderzoeken

Soms: toename van serum leverenzymen (bijv. transaminasen), gewichtstoename of –afname.
Zelden: veranderingen in bloedlipiden, toename van bilirubine in serum.

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

Pharmacoepidemiologische informatie wijst erop dat een tekort aan androgeen een mogelijk verhoogd risico geeft op cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus en anemie (frequentie niet bekend) (zie rubriek 4.4).

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Intoxicatie of overdosering is met busereline 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).

Behandeling

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.

Werkingsmechanisme

Busereline is een zeer actief analoog 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 orchietomie bij de behandeling van prostaatcarcinoom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en Distributie

De vrijgifte van busereline uit het implantaat wordt bepaald door de afbraak van de polymere matrix. Het vrijgifteprofiel is bifasisch; de initiële vrijgifte ($T_{max} < 1$ dag) wordt gevolgd door een fase van langzame, gelijkmatige afgifte gedurende het doseringsinterval van drie maanden (totale dosis 9,9 mg). De biologische beschikbaarheid uit het implantaat na subcutane toediening is ongeveer 50 %. De systemische blootstelling aan busereline is voldoende om onderdrukking van het testosteron tot castratieniveau te veroorzaken gedurende het gehele doseringsinterval.

Busereline circuleert in het serum voornamelijk in de onveranderde vorm. 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.

Biotransformatie

In vitro studies hebben aangetoond dat busereline wordt geïnactiverd door peptidasen (pyroglutamylpeptidase en chymotrypsine-achtige endopeptidasen) in de lever en de nieren. In de hypofyse wordt het aan de receptor gebonden busereline geïnactiverd door in de membraan aanwezige enzymen.

Eliminatie

Busereline en de inactieve metabolieten worden renaal uitgescheiden en dierstudies geven ook uitscheiding via de gal aan.

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. De lokale verdraagzaamheid van de busereline-acetaat implantaten in dierstudies was goed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poly-(D,L lactide-co-glycolide) met een molaire lactide: glycolide verhouding van 75:25.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing, omdat het product in een speciale applicator wordt geleverd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Kan maximaal 7 dagen bij 25 °C bewaard worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voorgevulde spuit bevat een implantaat die uit drie staafjes bestaat in een wegwerpapplicator. De applicator is gemaakt van cellulose propionaat en roestvrijstaal en zit in een verzegelde zak gemaakt van polyethyleen terephthalaat, aluminium en lage dichtheid polyethyleen composiet folie.

Verpakkingsgrootten: 1 of 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

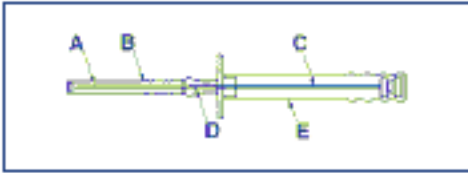
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

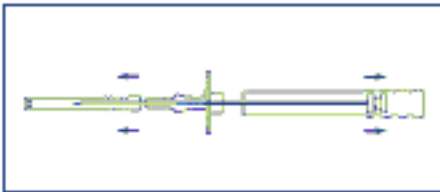
Laat het implantaat vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Let op: Om te voorkomen dat de implantaten uit de injectienaald (A) vallen, dient u de applicator verticaal te houden met de injectienaald naar boven gericht totdat u gaat injecteren.



- A Injectienaald
- B Beschermkapje
- C Zuiger
- D Implantaat
- E Beschermhuls

1. Na het openen van de verpakking en nadat u de applicator uit de verpakking hebt gehaald, dient u te controleren of de implantatiestaafjes zichtbaar zijn in het venster in het handvat. Indien nodig kunt u het beschermkapje (B) op de injectienaald zetten om de implantatiestaafjes opnieuw in het venster te plaatsen. De applicator dient direct te worden gebruikt nadat de applicator uit de verpakking is gehaald.



2. Desinfecteer het injectiegebied. Haal eerst de beschermhuls (E) van de zuiger en haal vervolgens het beschermkapje (B) van de injectienaald.



3. Haal een huidplooi omhoog en breng de injectienaald ongeveer 3 cm in het subcutane weefsel. Houd de applicator verticaal met de injectienaald naar boven gericht totdat u gaat injecteren. Trek, vóór het injecteren van de implantatiestaafjes, de applicator 1-2 cm terug.



4. Injecteer de implantatiestaafjes in het subcutane weefsel door de zuiger volledig in te drukken. Druk de injectieplaats dicht terwijl u de injectienaald terugtrekt, zodat de implantatiestaafjes in het weefsel blijven.



5. Om te controleren of de drie implantatiestaafjes zijn geïnjecteerd, moet de top van de zuiger zichtbaar zijn aan het uiteinde van de injectienaald.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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 21170

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 1998

Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 6.4 en 6.6: 27 november 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van www.cb-g-meb.nl.