

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUPREFACT 1 mg/ ml soluzione iniettabile

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile

Un ml di soluzione contiene:

Principio attivo: buserelin acetato 1,05 mg corrispondente a buserelin 1 mg.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

Il flacone contiene:

Principio attivo: buserelin acetato 10,5 mg corrispondente a buserelin 10 mg.

La singola erogazione è dosata a 0,1 mg di buserelin.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORME FARMACEUTICHE

Soluzione iniettabile. Spray nasale, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della prostata in cui risulti indicata la soppressione della produzione di testosterone.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

SUPREFACT 1 mg/ ml soluzione iniettabile

Il Suprefact soluzione iniettabile va somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,5 ml (= 0,5 mg di buserelin) 3 volte al giorno, qualunque sia il peso corporeo, per il periodo di 7 giorni; le singole dosi devono essere intervallate di 8 ore.

Per la somministrazione sottocutanea si stringe delicatamente la cute nel punto d'iniezione (ad esempio coscia) in modo che si formi una plica; si introduce l'ago sotto la cute, accertandosi che non abbia invaso un capillare; così che se compare sangue nella siringa, si prova in altra zona; in caso contrario si inietta **lentamente** la soluzione. Dopo l'iniezione si rimuove l'ago e si tiene per breve tempo il batuffolo di cotone sul punto d'iniezione.

Il Suprefact soluzione iniettabile va somministrato per 7 giorni; dall'8° giorno in poi si prosegue la terapia con la preparazione di Suprefact spray nasale.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

La terapia soppressiva, avviata nei primi 7 giorni con Suprefact soluzione iniettabile, prosegue dall'8° giorno in poi con l'impiego di Suprefact spray nasale alla dose giornaliera di 1,2 mg di buserelin, qualunque sia il peso corporeo.

La singola erogazione di 0,1 mg deve essere ripetuta nel corso della giornata 6 volte, in ciascuna narice, secondo il seguente schema:

	narice sinistra	narice destra
1 ^a applicazione prima di colazione	1 spruzzata	1 spruzzata
2 ^a applicazione dopo colazione	1 spruzzata	1 spruzzata
3 ^a applicazione prima di pranzo	1 spruzzata	1 spruzzata
4 ^a applicazione dopo pranzo	1 spruzzata	1 spruzzata

5 ^a applicazione prima di cena	1 spruzzata	1 spruzzata
6 ^a applicazione dopo cena	1 spruzzata	1 spruzzata

Il Suprefact spray nasale può essere somministrato in altri momenti della giornata, purché gli intervalli fra le applicazioni siano mantenuti costanti.

La durata del trattamento è stabilita dal medico curante.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tumori che si è accertato non essere sensibili alla terapia ormonale oppure dopo orchietomia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento iniettabile con Suprefact è destinato alla terapia d'inizio; dall'8° giorno in poi si prosegue con la somministrazione intranasale.

Poiché la testosteronemia non si abbassa immediatamente dopo l'inizio del trattamento, a causa dell'iniziale stimolazione, l'efficacia clinica comincia a manifestarsi successivamente; inoltre, l'iniziale stimolazione può accompagnarsi in numero limitato di pazienti ad accentuazione della sintomatologia algica od urologica che, di solito, scompare spontaneamente con il proseguimento della terapia. Tale evenienza può essere evitata associando al Suprefact terapia antiandrogenica; pertanto si consiglia fortemente di somministrare un antiandrogeno a partire da circa 5 giorni prima dell'inizio del trattamento con Suprefact e quindi per le successive 3-4 settimane (periodo entro il quale in genere la testosteronemia si abbassa nel "range" da castrazione).

Nei pazienti con metastasi note (ad esempio alla colonna vertebrale) la terapia aggiuntiva con un antiandrogeno è indispensabile per prevenire complicazioni iniziali come la compressione dei nervi spinali e la paralisi, dovuti alla transitoria attivazione del tumore e delle sue metastasi (vedere anche paragrafo 4.8).

L'effetto può essere monitorato clinicamente e tramite determinazione dell'antigene specifico della prostata (PSA) e del testosterone nel siero. All'inizio del trattamento i livelli di testosterone aumentano e quindi diminuiscono durante due settimane. Dopo 2-4 settimane i livelli di testosterone diminuiscono fino al livello di castrazione.

Il successo della terapia con Suprefact spray nasale è strettamente legato al rigoroso rispetto della posologia indicata.

Allorché venga somministrato correttamente, l'assorbimento del principio attivo attraverso la mucosa nasale è garantito e non risulta compromesso nemmeno in caso di raffreddore.

Per valutare l'effetto endocrino del Suprefact spray nasale è consigliabile determinare la concentrazione plasmatica di testosterone, che dovrebbe rimanere nel "range" ritenuto da castrazione dal laboratorio. La testosteronemia dovrebbe essere determinata dopo 4-6 settimane e successivamente ad intervalli di 3 mesi; infatti il "range" terapeutico (da castrazione) viene raggiunto, al più tardi, dopo 4 settimane.

In caso contrario bisogna verificare il rispetto da parte del paziente dello schema posologico indicato e quindi ripetere, dopo altre 2-4 settimane, la determinazione della testosteronemia. Se i valori di questa non sono ancora nel "range" da castrazione, bisogna prendere in considerazione forme alternative di terapia.

Se la malattia progredisce nonostante il sufficiente abbassamento della testosteronemia, c'è da presumere che il carcinoma della prostata non sia sensibile agli ormoni. In tal caso non è indicato il proseguimento della terapia con Suprefact spray nasale.

Il contenuto del flacone spray è calcolato per il trattamento di una settimana alla posologia prescritta; l'eventuale minimo residuo non deve essere più utilizzato.

Vi è un aumentato rischio di episodi di depressione (che possono essere anche gravi) nei pazienti in trattamento con agonisti del GnRH come burselin. I pazienti devono essere informati in proposito e trattati adeguatamente se compaiono i sintomi.

I pazienti con anamnesi di depressione o di umore depresso devono essere tenuti sotto stretto controllo per individuare precocemente eventuali cambiamenti d'umore che vanno trattati di conseguenza (rischio di recidiva o di peggioramento della depressione).

Nei pazienti con ipertensione si deve controllare regolarmente la pressione sanguigna (rischio di peggioramento dei livelli di pressione sanguigna).

Nei pazienti trattati con GnRH-agonisti si osservano modifiche nella tolleranza al glucosio (vedere anche 4.8). Nei pazienti diabetici si devono controllare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue (rischio di peggioramento del controllo metabolico).

L'utilizzo di LH-RH-agonisti può essere associato ad una riduzione della densità ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumento del rischio di fratture ossee (vedere anche paragrafo 4.8). E' necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con fattori di rischio addizionali per l'osteoporosi (per esempio abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con anticonvulsivanti o corticosteroidi, anamnesi familiare di osteoporosi). Si raccomanda di monitorare periodicamente la densità minerale ossea (BMD) e di utilizzare misure preventive, durante la terapia, per prevenire osteopenia/osteoporosi.

Gli studi epidemiologici pubblicati suggeriscono una correlazione tra il trattamento con agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e aumento del rischio di malattie cardiovascolari (quali infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus) e di diabete mellito. Tali rischi devono essere valutati prima di iniziare la terapia e durante il trattamento ed i pazienti devono essere monitorati e trattati di conseguenza.

A causa della soppressione del testosterone, la terapia con agonisti del GnRH può aumentare il rischio di anemia. I pazienti devono essere valutati per tale rischio e gestiti di conseguenza.

Benzalconio cloruro (BAC) contenuto come conservante in Suprefact, specie quando usato per lunghi periodi, può provocare un rigonfiamento della mucosa nasale. Se si sospetta tale reazione (congestione nasale persistente), deve essere usato, se possibile, un medicinale per uso nasale senza BAC. Se tali medicinali per uso nasale senza BAC non fossero disponibili, dovrà essere considerata un'altra forma farmaceutica.

Può causare broncospasmo.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Suprefact i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante la terapia con busserelin, l'effetto dei farmaci antidiabetici può ridursi (vedere anche paragrafo 4.8).

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Suprefact con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4)

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni effetti indesiderati (come ad esempio i capogiri), possono diminuire le capacità di concentrazione e di reazione del paziente e, quindi, costituire un rischio in tutte le situazioni in cui tali capacità siano indispensabili (come guidare veicoli e usare macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio il trattamento determina un transitorio aumento della testosteronemia che può indurre una temporanea attivazione del tumore con reazioni collaterali come:

- dolore osseo o sua esacerbazione nei pazienti con metastasi ossee;
- sintomi di disturbi neurologici da compressione determinata dal tumore (ad esempio debolezza muscolare degli arti inferiori);
- minzione difficoltosa, ritenzione urinaria o stasi linfatica;
- trombosi con embolia polmonare.

Tali reazioni possono essere in gran parte evitate somministrando contemporaneamente un antiandrogeno all'inizio del trattamento con buserelin (vedere paragrafo 4.4).

Alcuni pazienti possono ciò nonostante presentare lieve, anche se transitorio, aumento del dolore e/o peggioramento dello stato di benessere.

A seguito della soppressione della sintesi degli ormoni sessuali nella maggior parte dei pazienti si manifestano, in aggiunta, vampate di calore, atrofia dei testicoli e perdita della potenza sessuale o della libido. Occasionalmente ginecomastia non dolorosa così come edema delle caviglie e dei polpacci.

Il trattamento con buserelin può provocare:

Esami diagnostici:

modifiche della lipidemia, aumento degli enzimi epatici sierici (ad esempio le transaminasi), aumento della bilirubinemia, variazioni ponderali (aumento o riduzione);

Patologie cardiache:

palpitazioni

prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) (frequenza non nota)

Patologie del sistema emolinfopoietico:

piastrinopenia e leucopenia

Patologie del sistema nervoso:

cefalea, disturbi del sonno, sonnolenza, disturbi della memoria e della concentrazione, capogiri.

Patologie dell'occhio:

disturbi della visione (visione sfuocata), sensazione di pressione dietro agli occhi;

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

tinnito, disturbi dell'udito.

Patologie gastrointestinali:

nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

modificazione dei capelli e dei peli cutanei (aumento o diminuzione);

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

disturbi e dolori muscoloscheletrici. L'utilizzo di LH-RH-agonisti può essere associato ad una riduzione della densità ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee. Il rischio di fratture ossee aumenta con la durata della terapia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

aumento della sete, variazioni dell'appetito, ridotta tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici ciò può portare ad un peggioramento del controllo metabolico.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

sono stati riportati casi molto rari di adenomi ipofisari durante il trattamento con LHRH-agonisti, compreso il buserelin.

Patologie vascolari:

peggioramento nei livelli della pressione arteriosa in pazienti ipertesi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

spossatezza.

Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità come, ad esempio, arrossamento, prurito, rash cutaneo (inclusa l'orticaria) e asma allergica con dispnea che in rari casi può progredire sino allo shock anafilattico o anafilattoide.

Disturbi psichiatrici

nervosismo, instabilità emotiva, ansia.

Cambiamenti di umore e depressione (comune: per trattamenti a lungo termine, non comune: per trattamenti a breve termine)

Si possono verificare dolore o reazioni locali al sito d'iniezione.

La somministrazione nasale può irritare la mucosa nasofaringea. Ciò può determinare epistassi e raucedine nonché alterazioni del gusto e dell'olfatto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un eventuale sovradosaggio provoca astenia, mal di testa, nervosismo, vampate di calore, capogiri, nausea, dolori addominali, edemi agli arti inferiori, mastodinia.

Con la preparazione iniettabile si possono verificare reazioni locali al sito d'iniezione quali dolore, emorragie ed indurimento.

In caso di sovradosaggio la terapia è sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina - Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine.

Codice A.T.C. : L02AE01

Il buserelin è un analogo dell'ormone naturale gonadorelina (GnRH), dotato di potenza biologica molto aumentata.

Dopo somministrazioni ripetute il buserelin inibisce la funzionalità ipofisaria, ossia la secrezione delle gonadotropine (FSH e LH) e quella gonadica.

Il suo effetto farmacodinamico è attribuibile alla "down regulation" dei recettori LH-RH dell'ipofisi.

Nell'uomo la soppressione del rilascio delle gonadotropine si traduce in una riduzione duratura della sintesi e della secrezione di testosterone.

Nella donna l'eliminazione del ciclico rilascio delle gonadotropine inibisce la secrezione degli estrogeni. L'effetto soppressivo del buserelin sulla secrezione di testosterone e degli estrogeni dipende dalla dose giornaliera, dalla frequenza di assunzione e dalla durata del trattamento.

Anche se le concentrazioni di buserelin risultano inferiori ai limiti analitici, il rilascio delle gonadotropine continua per circa altre 3 ore, tempo durante il quale il buserelin rimane ancora legato ai recettori della ipofisi anteriore.

Durante il trattamento a lungo termine con buserelin, mentre viene inibito il rilascio di gonadotropine, non è direttamente influenzata la secrezione degli altri ormoni ipofisari (ormone della crescita, prolattina, ACTH, TSH). Tuttavia la deficienza di estrogeni può determinare una ridotta secrezione dell'ormone della crescita e della prolattina. La secrezione degli steroidi surrenalici si mantiene invariata.

Nel trattamento del carcinoma prostatico il buserelin, relativamente all'inibizione della sintesi di testosterone testicolare, risulta efficace al pari di una orchietomia. Rispetto a questa il buserelin offre il vantaggio della reversibilità e di minore stress psicologico per il paziente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il buserelin è solubile in acqua; somministrato per via sottocutanea viene assorbito in maniera adeguata.

Per via nasale, se somministrato correttamente, viene assorbito in quantità sufficiente a garantire elevati livelli plasmatici. L'attività biologica di buserelin, in prove sperimentali, non viene ridotta neppure a seguito di rinite provocata con istamina.

L'assorbimento nasale di buserelin applicando la soluzione nasale è pari all'1-3%. Dopo iniezione sottocutanea di 200 mcg, il buserelin è biodisponibile per il 70%; al contrario, per via orale il buserelin

non è efficace.

Il buserelin si accumula preferibilmente nel fegato e nei reni così come nel lobo anteriore dell'ipofisi, suo organo bersaglio biologico.

La sua emivita di eliminazione è all'incirca di 50-80 minuti per via endovenosa, di 80-120 minuti per via sottocutanea e di circa 1-2 ore per via intranasale.

Il buserelin si trova nel siero prevalentemente in forma attiva. Per il 15% circa si trova legato alle proteine plasmatiche. Insieme ai suoi metaboliti inattivi esso viene eliminato per via renale e biliare. I profili temporali della concentrazione nel siero e della eliminazione urinaria sono praticamente uguali. Nell'uomo il buserelin eliminato con le urine è per il 50% immodificato.

Il buserelin viene metabolizzato dalle peptidasi (la piroglutamil peptidasi e le endopeptidasi chimotripsina-simili) presenti nel fegato, nei reni e anche nell'intestino dove, per questo motivo, esso viene inattivato. Nell'ipofisi, il buserelin legato ai recettori viene inattivato dagli enzimi presenti nella membrana dei recettori stessi.

Il buserelin viene escreto in piccole quantità nel latte materno, che, stando alle attuali conoscenze, non provocano effetti ormonali nel bambino allattato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi a lungo termine di farmacologia e di tossicologia condotti sul ratto, sul cane e sulla scimmia, non sono stati rilevati segni o sintomi tossici, né modificazioni istopatologiche; gli effetti endocrini osservati erano limitati alle gonadi.

Nel ratto trattato a lungo termine si sono evidenziati adenomi all'ipofisi; ciò non si è verificato nel cane e nella scimmia.

Tossicità riproduttiva

Il buserelin non ha provocato effetti né embriotossici né teratogeni. In nessuno degli studi nell'animale sono stati osservati segni di tossicità materna e fetale, rilevanti per l'uomo.

Immunotossicologia

Nell'animale e nell'uomo non è stata osservata formazione di anticorpi specifici per il buserelin, anche a seguito di trattamenti a lungo termine.

Potere mutageno

Il buserelin non ha manifestato attività mutagena in nessuno degli studi eseguiti.

Potere cancerogeno

Il buserelin non ha manifestato attività cancerogena in nessuno degli studi eseguiti.

Tollerabilità locale

La tollerabilità locale di buserelin in soluzione acquosa è eccellente sia dopo iniezione che dopo applicazione sulla mucosa nasale. La tollerabilità dell'impianto sottocute è buona; le reazioni tissutali nel luogo di iniezione sono minime.

Dati preclinici suggeriscono che benzalconio cloruro è in grado di produrre un effetto tossico-concentrazione e tempo dipendente-sulle ciglia vibranti dell'epitelio della mucosa nasale, compresa immobilità irreversibile e può indurre cambiamenti istopatologici della mucosa nasale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile

alcol benzilico, sodio cloruro, sodio fosfato monosodico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

sodio cloruro, sodio citrato, acido citrico monoidrato, benzalconio cloruro ed acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile.

Conservare a temperatura inferiore a +25°C. Non congelare. Conservare al riparo dalla luce.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

Conservare a temperatura inferiore a +25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile

Flacone di vetro tipo I con tappo in gomma; flacone da 5,5 ml.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

Flacone di vetro tipo III colorato, con erogatore e tappo a vite in polietilene ad alta densità; flacone da 10 g con erogatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile

Prima di prelevare la soluzione dal flacone si pulisce con alcool al 70% il tappo di gomma.

Una volta aperto, il flacone va conservato adeguatamente; la data del primo prelievo va indicata sull'etichetta ai fini del calcolo esatto del periodo di trattamento.

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione

1. Svitare il tappo del flacone di vetro.
2. Prelevare l'erogatore e togliere il cappuccio protettivo.
3. Liberare il tubicino dalla sua posizione, evitando di toccarlo; avvitare l'erogatore sul flacone di vetro.
4. Solo in occasione del primo impiego, per il corretto funzionamento, spingere più volte l'erogatore verso il basso fino alla fuoriuscita di una erogazione uniforme, tenendo il flacone in posizione verticale.
5. Con il flacone sempre in posizione verticale, erogare la soluzione nella narice tenendo il capo leggermente piegato in avanti. Se necessario, prima della somministrazione, pulire il naso.
6. Dopo l'uso riapplicare il cappuccio sull'erogatore e conservare la confezione in posizione verticale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SUPREFACT 1 mg/ml soluzione iniettabile AIC n.: 025540016

SUPREFACT 0,1 mg/erogazione spray nasale, soluzione AIC n.: 025540028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 1985 / Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUPREFACT 6,3 mg impianto a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un impianto, composto da 2 barrette cilindriche a cessione regolata, contiene:

Principio attivo: buserelin acetato 6,6 mg corrispondente a buserelin 6,3 mg.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto biodegradabile composto da 2 barrette cilindriche a cessione regolata. L'impianto è contenuto in una siringa sterile, monouso, per iniezione sottocutanea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della prostata ormono-dipendente in fase avanzata; in ogni caso non dopo orchietomia bilaterale, non potendo buserelin provocare ulteriore riduzione di testosterone.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato va somministrato per via sottocutanea a livello della parete addominale anteriore, alla dose di un impianto (costituito da due barrette cilindriche per complessivi 6,6 mg di buserelin acetato) ogni due mesi.

Per l'iniezione sottocutanea dell'impianto, la siringa deve essere mantenuta orizzontale.

E' importante osservare la regolare cadenza bimestrale nella somministrazione di Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato.

L'intervallo di somministrazione può essere accorciato o prolungato di alcuni giorni.

A giudizio del medico o a richiesta del paziente, prima dell'iniezione sottocutanea può essere utilizzato un anestetico locale.

La durata del trattamento è stabilita dal medico.

L'efficacia del trattamento può essere accertata misurando il livello sierico del testosterone, della fosfatasi acida e dell'antigene prostatico specifico (PSA). La testosteronemia aumenta all'inizio del trattamento per poi abbassarsi durante le successive due settimane. Dopo 4 settimane la testosteronemia si abbassa nel *range* da castrazione e rimane a questi livelli per tutta la durata del trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A partire da circa 5 giorni prima dell'inizio del trattamento con il Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato e per le successive 3-4 settimane (periodo entro il quale in genere la testosteronemia si abbassa nel range da castrazione), si consiglia fortemente di somministrare un antiandrogeno secondo le modalità d'impiego indicate dal fabbricante.

Nel corso degli studi clinici con Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato sono stati utilizzati efficacemente il ciproterone acetato (150 mg/die), la flutamide (750 mg/die) e la nilutamide (300 mg/die).

Nei pazienti con metastasi note (ad esempio alla colonna vertebrale) questa terapia aggiuntiva di un antiandrogeno è indispensabile per prevenire complicazioni iniziali come la compressione dei nervi

spinali e la paralisi, dovuti alla transitoria attivazione del tumore e delle sue metastasi (vedere anche paragrafo 4.8).

L'effetto può essere monitorato clinicamente e tramite determinazione dell'antigene specifico della prostata (PSA) e del testosterone nel siero. All'inizio del trattamento i livelli di testosterone aumentano e quindi diminuiscono durante due settimane. Dopo 2-4 settimane i livelli di testosterone diminuiscono fino al livello di castrazione.

Vi è un aumentato rischio di episodi di depressione (che possono essere anche gravi) nei pazienti in trattamento con agonisti del GnRH come buserelin. I pazienti devono essere informati in proposito e trattati adeguatamente se compaiono i sintomi.

I pazienti con anamnesi di depressione o di umore depresso devono essere tenuti sotto stretto controllo per individuare precocemente eventuali cambiamenti d'umore che vanno trattati di conseguenza (rischio di recidiva o di peggioramento della depressione).

Nei pazienti con ipertensione si deve controllare regolarmente la pressione sanguigna (rischio di peggioramento dei livelli di pressione sanguigna).

Nei pazienti trattati con GnRH-agonisti si osservano modifiche nella tolleranza al glucosio (vedere anche paragrafo 4.8). Nei pazienti diabetici si devono controllare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue (rischio di peggioramento del controllo metabolico).

L'utilizzo di LH-RH-agonisti può essere associato ad una riduzione della densità ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumento del rischio di fratture ossee (vedere anche paragrafo 4.8). E' necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con fattori di rischio addizionali per l'osteoporosi (per esempio abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con anticonvulsivanti o corticosteroidi, anamnesi familiare di osteoporosi). Si raccomanda di monitorare periodicamente la densità minerale ossea (BMD) e di utilizzare misure preventive, durante la terapia, per prevenire osteopenia/osteoporosi.

Gli studi epidemiologici pubblicati suggeriscono una correlazione tra il trattamento con agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e aumento del rischio di malattie cardiovascolari (quali infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus) e di diabete mellito. Tali rischi devono essere valutati prima di iniziare la terapia e durante il trattamento ed i pazienti devono essere monitorati e trattati di conseguenza.

A causa della soppressione del testosterone, la terapia con agonisti del GnRH può aumentare il rischio di anemia. I pazienti devono essere valutati per tale rischio e gestiti di conseguenza.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Suprefact i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante la terapia con buserelin, l'efficacia degli antidiabetici può ridursi (vedere anche paragrafo 4.8).

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Suprefact con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni effetti indesiderati (come ad esempio i capogiri) possono diminuire le capacità di reazione e di concentrazione del paziente e quindi costituire un rischio in tutte le situazioni in cui tali capacità siano indispensabili (come guidare veicoli e usare macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio il trattamento determina un transitorio aumento della testosteronemia che può indurre una temporanea attivazione del tumore con reazioni collaterali come:

- dolore osseo o sua esacerbazione nei pazienti con metastasi ossee;
- sintomi di disturbi neurologici da compressione del tumore (ad esempio debolezza muscolare degli arti inferiori);
- minzione difficoltosa, ritenzione urinaria o stasi linfatica;
- trombosi con embolia polmonare.

Tali reazioni possono essere largamente evitate somministrando contemporaneamente un antiandrogeno all'inizio del trattamento con Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato (vedere anche paragrafo 4.4).

Alcuni pazienti possono ciò nonostante presentare lieve, anche se transitorio, aumento del dolore e/o peggioramento dello stato di benessere.

A seguito della soppressione della sintesi degli ormoni sessuali nella maggior parte dei pazienti si manifestano, in aggiunta, vampate di calore, atrofia dei testicoli e perdita della potenza sessuale o della libido. Occasionalmente ginecomastia non dolorosa così come edema delle caviglie e dei polpacci.

Il trattamento con buserelin può provocare:

Esami diagnostici:

modifiche della lipidemia, aumento degli enzimi epatici sierici (ad esempio le transaminasi), aumento della bilirubinemia, variazioni ponderali (aumento o riduzione);

Patologie cardiache:

palpitazioni

prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) (frequenza non nota)

Patologie del sistema emolinfopoietico:

piastrinopenia e leucopenia.

Patologie del sistema nervoso:

cefalea, disturbi del sonno, sonnolenza, disturbi della memoria e della concentrazione, capogiri;

Patologie dell'occhio:

disturbi della visione (visione sfuocata), sensazione di pressione dietro agli occhi;

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

tinnito, disturbi dell'udito.

Patologie gastrointestinali:

nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

modificazione dei capelli e dei peli cutanei (aumento o diminuzione);

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

disturbi e dolori muscoloscheletrici. L'utilizzo di LH-RH-agonisti può essere associato ad una riduzione della densità ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture. Il rischio di fratture ossee aumenta con la durata della terapia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

aumento della sete, variazioni dell'appetito, ridotta tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici ciò può portare ad un peggioramento del controllo metabolico.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

sono stati riportati casi molto rari di adenomi ipofisari durante il trattamento con LHRH-agonisti, compreso il buserelin.

Patologie vascolari:

peggioramento nei livelli della pressione arteriosa in pazienti ipertesi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

sposatezza.

Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità come, ad esempio, arrossamento, prurito, rash cutaneo (inclusa l'orticaria) e asma allergica con dispnea che in rari casi può progredire sino allo shock anafilattico o anafilattoide.; in caso di reazioni anafilattiche/anafilattoidi può essere necessario rimuovere chirurgicamente l'impianto, secondo la normale prassi.

Disturbi psichiatrici

nervosismo, instabilità emotiva, ansia.

Cambiamento d'umore, depressione (comune: per trattamenti a lungo termine, non comune : per trattamenti a breve termine)

Il 3% dei pazienti cui è stato somministrato l'impianto ha lamentato dolore o reazione locale nel sito dell'iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un eventuale sovradosaggio provoca astenia, mal di testa, nervosismo, vampate di calore, capogiri, nausea, dolori addominali, edemi agli arti inferiori, mastodinia.

In caso di sovradosaggio la terapia è sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina; codice A.T.C.: L02AE01

Il buserelin è un analogo dell'ormone naturale gonadorelina (GnRH), dotato di potenza biologica molto aumentata.

Dopo somministrazioni ripetute il buserelin inibisce la funzionalità ipofisaria, ossia la secrezione delle gonadotropine (FSH e LH) e quella gonadica

Il suo effetto farmacodinamico è attribuibile alla "down regulation" dei recettori LH-RH dell'ipofisi.

Nell'uomo la soppressione del rilascio delle gonadotropine si traduce in una riduzione duratura della sintesi e della secrezione di testosterone.

Nella donna l'eliminazione del ciclico rilascio delle gonadotropine inibisce la secrezione degli estrogeni. L'effetto soppressivo del buserelin sulla secrezione di testosterone e degli estrogeni dipende dalla dose giornaliera, dalla frequenza di assunzione e dalla durata del trattamento.

Anche se le concentrazioni di buserelin risultano inferiori ai limiti analitici, il rilascio delle gonadotropine continua per circa altre 3 ore, tempo durante il quale il buserelin rimane ancora legato ai recettori dell'ipofisi anteriore.

Durante il trattamento a lungo termine con buserelin, mentre viene inibito il rilascio di gonadotropine, non è direttamente influenzata la secrezione degli altri ormoni ipofisari (ormone della crescita, prolattina, ACTH, TSH). Tuttavia la deficienza di estrogeni può determinare una ridotta secrezione dell'ormone della crescita e della prolattina. La secrezione degli steroidi surrenalici si mantiene invariata.

Nel trattamento del carcinoma prostatico il buserelin, relativamente all'inibizione della sintesi di testosterone testicolare, risulta efficace al pari di una orchietomia. Rispetto a questa il buserelin offre il vantaggio della reversibilità e di minore stress psicologico per il paziente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il buserelin è solubile in acqua; somministrato per via sottocutanea viene assorbito in maniera adeguata.

Per via nasale, se somministrato correttamente, viene assorbito in quantità sufficiente a garantire elevati livelli plasmatici. L'attività biologica di buserelin, in prove sperimentali, non viene ridotta neppure a seguito di rinite provocata con istamina.

L'assorbimento nasale di buserelin applicando la soluzione nasale è pari all'1-3%. Dopo iniezione sottocutanea di 200 mcg, il buserelin è biodisponibile per il 70%; al contrario, per via orale il buserelin non è efficace.

Il buserelin si accumula preferibilmente nel fegato e nei reni così come nel lobo anteriore dell'ipofisi, suo organo bersaglio biologico.

La sua emivita di eliminazione è all'incirca di 50-80 minuti per via endovenosa, di 80-120 minuti per via sottocutanea e di circa 1-2 ore per via intranasale.

Il buserelin si trova nel siero prevalentemente in forma attiva. Per il 15% circa si trova legato alle proteine plasmatiche. Insieme ai suoi metaboliti inattivi esso viene eliminato per via renale e biliare. I profili temporali della concentrazione nel siero e della eliminazione urinaria sono praticamente uguali. Nell'uomo il buserelin eliminato con le urine è per il 50% immodificato.

Il buserelin viene metabolizzato dalle peptidasi (la piroglutamil peptidasi e le endopeptidasi chimotripsina-simili) presenti nel fegato, nei reni e anche nell'intestino dove, per questo motivo, esso viene inattivato. Nell'ipofisi, il buserelin legato ai recettori viene inattivato dagli enzimi presenti nella membrana dei recettori stessi.

Il buserelin viene escreto in piccole quantità nel latte materno, che, stando alle attuali conoscenze, non provocano effetti ormonali nel bambino allattato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi a lungo termine di farmacologia e di tossicologia condotti sul ratto, sul cane e sulla scimmia, non sono stati rilevati segni o sintomi tossici, né modificazioni istopatologiche; gli effetti endocrini osservati erano limitati alle gonadi.

Nel ratto trattato a lungo termine si sono evidenziati adenomi all'ipofisi; ciò non si è verificato nel cane e nella scimmia.

Tossicità riproduttiva

Il buserelin non ha provocato effetti né embriotossici né teratogeni. In nessuno degli studi nell'animale sono stati osservati segni di tossicità materna e fetale, rilevanti per l'uomo.

Immunotossicologia

Nell'animale e nell'uomo non è stata osservata formazione di anticorpi specifici per il buserelin, anche a seguito di trattamenti a lungo termine.

Potere mutageno

Il buserelin non ha manifestato attività mutagenica in nessuno degli studi eseguiti.

Potere cancerogeno

Il buserelin non ha manifestato attività cancerogena in nessuno degli studi eseguiti.

Tollerabilità locale

La tollerabilità locale di buserelin in soluzione acquosa è eccellente sia dopo iniezione che dopo applicazione sulla mucosa nasale. La tollerabilità dell'impianto sottocute è buona; le reazioni tessutali nel luogo di iniezione sono minime.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acidi poliglicolico e polilattico nel rapporto 25:75.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa formata da corpo e cappucci protettivi di propionato di cellulosa, ago da iniezione di 1,7 mm di acciaio inox, pulsante di polietilene bianco, pistone di acciaio inox; sterilizzata con raggi gamma.

6.6 Precauzioni particolari per l'impiego e la manipolazione

Attenzione. Per evitare la fuoriuscita dell'impianto dall'ago, mantenere la siringa in posizione verticale fino ad un momento prima della puntura, con l'ago puntato verso l'alto.

1. Estrarre la siringa dall'imballaggio e assicurarsi che le due barrette che formano l'impianto siano visibili nel loro alloggiamento alla base dell'ago. Se necessario dare un colpo leggero sul cappuccio protettore dell'ago per ricollocare le barrette nel loro alloggiamento.
2. Disinfettare il punto di iniezione che sarà scelto nella parete addominale laterale. Quindi togliere la protezione del pistone e poi quella dell'ago.
3. Procedere quindi all'iniezione tenendo la siringa in posizione orizzontale o con la punta dell'ago leggermente verso l'alto; introdurre l'ago in una plica cutanea spingendolo fino a circa 3 centimetri in profondità nel tessuto sottocutaneo. Prima di iniettare, far retrarre la siringa di circa 1 o 2 centimetri.
4. Spingere il pistone fino in fondo per iniettare i bastoncini nel tessuto sottocutaneo. Premere sul punto di iniezione mentre si estrae l'ago per permettere all'impianto di rimanere nel tessuto.
5. Per assicurarsi che entrambi i bastoncini siano stati iniettati, verificare che la punta del pistone sia visibile sulla punta dell'ago.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Suprefact 6,3 mg impianto a rilascio prolungato, 1 siringa preriempita: A.I.C.n. 025540030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 1993 / Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: