

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUPREFACT® nasal solüsyon 1.05 mg/g

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Buserelin asetat 1.05 mg

1 püskürtme nazal solüsyon dozunda 0.1 mg busereline eşdeğerde 0.105 mg buserelin asetat vardır.

Yardımcı maddeler:

	<u>1 g nazal solüsyonda</u>
Sodyum sitrat dihidrat	2.4 mg
Sodyum klorür	8.0 mg
Benzalkolyum klorür	0.1 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bakınız bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Solüsyon

Berrak, renksiz ve partikülsüz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Testislerin hormon yapımının inhibe edilmesi gereken prostat kansinomu olgularında kullanılır.

Buserelin hipofiz bezinden salgılanan LHRH (Luteinleyici Hormon Salıverici Hormon) reseptörü sentezinin blokajı ve aşağı regülasyonu ile etkisini gösterir. Buna bağlı olarak gonadotropin sentezi inhibe olur. Bu inhibisyon sonucunda testosteron salgısında azalma olur ve serum testosteron düzeyleri kastrasyon düzeyine iner. İnhibisyon oluşmadan önce, testosteron düzeylerinin yükselebileceği kısa bir stimülasyon dönemi gözlenebilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SUPREFACT, hormon-supresif tedavinin idame tedavisini amaçlar.

SUPREFACT proinjectione ile 7 günlük bir başlangıç tedavisi uygulanmasından sonra 8. günden itibaren intranazal uygulamaya geçilir. Günlük intranazal doz, vücut ağırlığı ne olursa olsun 1.2 mg buserelinden ibarettir (her biri 0.1 mg olan 12 püskürtme nazal solüsyon dozuna eşittir.). Bunun için her iki burun deliğine eşit zaman aralıkları ile günde 6 defa birer doz, yani toplam 12 püskürtme nazal solüsyon dozu uygulanır.

Tedaviye yanıt, serumda testosteron, asit fosfataz ve prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyleri ölçülerek takip edilmelidir. Testosteron konsantrasyonu, tedavinin başlangıcında artar ve 2 haftalık bir periyotta azalır, 2-4 hafta sonra kastrasyon seviyelerine ulaşır ve tedavi süresince bu seviyede kalır.

Uygulama şekli

İntranazal olarak uygulanır.

SUPREFACT, doğru biçimde uygulandığında nezlesi olan kişilerde bile burun mukozasından tamamen emilebilir. Böyle bir durumda burun iyice temizlendikten sonra püskürtülerek nazal solüsyon uygulanmalıdır.

Süpresyon tedavisinin uygulanması ve idamesi:

Başlangıç tedavisi: Hastanede yapılması uygundur. 0,5 ml Suprefact enjeksiyon solüsyonu, 8 saatlik aralıklarla 7 gün boyunca deri altına enjekte edilir.

İdame tedavisi: Tedavinin 8. gününde intranazal Suprefact tedavisine geçilir. Suprefact nazal solüsyon buruna püskürtülür. 1 şişenin içeriği 1 haftalık tedaviyi karşılar; şayet şişede buna rağmen bakiye kalırsa, bu fazlalık, doldurma tekniğinden ileri gelen bir husustur. Uygulamanın süresi tedavi eden doktor tarafından tayin edilir.

Püskürtülerek kullanılan nazal solüsyon flakonunun kullanılışı:

Bu ilaç ancak kullanılış şekline tam bir şekilde riayet edildiği takdirde etkinlik sağlar. Bunun için bütün ayrıntılara dikkat edilmelidir.

1. Cam şişenin vidalı kapağı çıkarılır.
2. Dozaj pompası saydam plastik kabından alınıp turuncu renkli ve renksiz iki koruyucu başlık çıkarılır.
3. Dozaj pompası cam şişeye vidalanır.
4. Sadece ilk uygulamadan önce sistemin dolmasını ve homojen bir solüsyonun oluşmasını sağlamak için 10 defa kuvvetle pompalanır. Bu sırada şişe dik tutulmalıdır. Artık pompa dolmuştur ve bundan sonraki uygulamalarda deneme yapılmasına gerek kalmaz.
5. Baş hafifçe öne doğru eğilerek solüsyon burun deliğinin içine püskürtülmeli ve bu sırada şişe dik tutulmalıdır. Uygulamadan önce şayet gerek varsa burun silinmelidir.
6. Uygulamadan sonra dozaj pompası şişeye takılı kalmalıdır. Nazal solüsyon şişesi, en iyisi üzerine koruyucu turuncu renkli başlık geçirildikten sonra saydam kabında saklanmalıdır.

Dikkat:

Pompalama denemesi sadece ilk kullanıştan önce yapılmalıdır, daha sonra buna gerek kalmaz, aksi takdirde şişenin içeriği çabuk tükenir.

Eğer nazal dekonjestanlar aynı zamanda kullanılacaksa, buserelinden en az 30 dakika sonra uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer hastalarında kullanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda kullanımı uygun değildir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Buserelin asetata, LHRH'a veya formülündeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda bu ilaç kullanılmamalıdır.

- Tümörün hormon tedavisine duyarız olduğu saptandığında veya testisler cerrahi yolla çıkarıldıktan sonra kullanılmamalıdır.

- Hamilelik veya emzirme (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon) sırasında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi başlangıcında hastalıkta alevlenme (hastanın durumunda geçici bozulma) bildirilmiştir. İnsidans değişebilirse de %10 civarındadır. Semptomlar genellikle ağrıda geçici bir artış ile sınırlı olmakla birlikte, semptomların asıl niteliği lezyonların yerine göre değişir.

Hastalıkta alevlenme durumunun önlenmesi amacıyla, tedaviye başlamadan yaklaşık 5 gün önce ek tedavi olarak bir antiandrojen uygulanması önerilmelidir.

Bu tedavi, buserelin tedavisi ile beraber 3-4 hafta sürdürülmelidir. Bu süreden sonra, testosteron seviyeleri genellikle istenilen seviyelere düşer.

Sekonder depozitlerin omurilik veya merkezi sinir sistemini etkilemesine bağlı nörolojik sekeller bildirilmiştir. Metastazı olduğu bilinen hastalarda (örn. vertebral kolonda), bir antiandrojenle bu ek tedavi tümör ve metastazlarının geçici aktivasyonundan kaynaklanan, spinal kompresyon ve paralizye varan başlangıç komplikasyonlarının önlenmesi için zorunludur (bkz. bölüm 4.8).

Etki klinik olarak takip edilmeli ve serum prostat spesifik antijen (PSA) ve testosteron seviyesi belirlenmelidir. Tedavinin başlarında testosteron seviyesi yükselir ve sonraki 2 hafta içinde düşer, 2-4 hafta sonra, testosteron seviyesi kastrasyon seviyesine düşer.

Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalar, gonadotropin salıverici hormonun (GnRH) agonisti ile tedavi ile kardiyovasküler hastalık (miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm ve inme gibi) riskinin artması ve diabetes mellitus arasında bir ilişkiyi göstermektedir. Bu riskler tedaviden önce ve tedavi sırasında değerlendirilmeli ve hastalar buna göre izlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Hipertansif hastalarda, kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir (kan basıncı değişiklikleri riski).

QT Uzaması

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığının uzamasına neden olabilir. Hekimler, QT uzaması için risk faktörleri hikayesi olan hastalarda ve eş zamanlı olarak QT aralığını uzatabilecek ilaçlar kullanan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) SUPREFACT tedavisini başlatmadan önce potansiyel Torsades de pointes dahil fayda risk oranını değerlendirmelidir.

Testosteronun bastırılması nedeniyle, GnRH agonisti ile tedavi anemi riskini artırabilir. Hastalar bu risk için değerlendirilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir.

LHRH (Luteinleyici Hormon Salıverici Hormon) agonistlerinin kullanımı, kemik yoğunluğunda azalmaya yol açabilir ve osteoporoz ve kemik kırığı riskinde artışa sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum özellikle osteoporoz için ek risk faktörleri taşıyan hastalarda (kronik alkol suiistimali, sigara/puro/pipo içenlerde, uzun süre antikönvülzanlarla veya kortikosteroidlerle tedavi edilen veya osteoporoz anamnezi olan) özel dikkat gerektirir. Osteopeni/osteoporoz (osteoporoz ve kemik kırığı oluşma riskinin artmasına sebep olabilen azalmış kemik yoğunluğu riski) koruyucu tedavisi süresince, özellikle osteoporoz için bilinen

risk faktörlü hastalarda, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) periyodik olarak izlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması tavsiye edilir.

GnRH (Gonadotropin Salıverici Hormon) agonistleri ile tedavi edilen bazı hastalarda, glukoz-toleransında değişiklik meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Diyabetik hastalarda, kan şekeri düzeyi düzenli olarak kontrol edilmelidir (metabolik kontrolün bozulması riski).

Buserelin gibi GnRH antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda, (ağır olabilen) depresyon riskinde artış kaydedilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, semptomların ortaya çıkması halinde gerektiği şekilde tedavi edilmelidirler. Anamnezinde depresyon olan hastalar, SUPREFACT tedavisi sırasında dikkatle izlenmeli ve gerekliyse tedavi edilmelidir (depresyonun tekrarlaması veya kötüleşmesi riski).

Testosteron düzeyleri bazal konsantrasyonun altına düşmeye başladığı zaman, klinik iyileşme görünür olmaya başlamalıdır. Eğer testosteron seviyesi 4 hafta (en geç 6 hafta) içinde terapötik aralığa ulaşmazsa, doz takviminin tam olarak takip edildiğinden emin olmak için kontrol edilmelidir. Aksine, terapötik aralıkta tam doz alan bir hasta için testosteron baskılanması görülmeyebilir. Bu durumda, alternatif tedavi düşünülmelidir.

Başlangıç tedavisinden sonra, testosteron seviyeleri 3 aylık aralıklarla izlenmelidir. Hastaların hormon tedavisine duyarlı olmayanlarında tümörler oluşacaktır. Yeterli testosteron bastırılması karşısında klinik iyileşmenin olmaması, buserelin ile yapılan tedavinin daha fazla yararı olmayacağını düşündürür.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyum içermediği kabul edilebilir.

SUPREFACT her dozunda 0,01 mg benzalkonyum klorür içermektedir. Bu, nefes alma zorluğu, hırıltılı solunum veya bronkospazma neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Buserelin ile tedavi sırasında, antidiyabetik ajanların etkisi azalabilir (bkz. bölüm 4.8).
- Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığının uzamasına neden olabileceğinden, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar veya sınıf IA (ör. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (ör. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik ilaçlar, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler vb. Torsades de pointesi indükleyebilen ilaçlar ile SUPREFACT'in eş zamanlı kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

İlacın kullanımı süresince hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

SUPREFACT gebelik döneminde kontrendikedir. Bu ilaç, ilerlemiş prostat kansinomunun tedavisine yöneliktir ve gebe emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

Buserelin anne sütüne düşük miktarda geçer. Bebekler üzerinde olumsuz etkileri gözlenmemiş olmakla birlikte, bebeğin anne sütüyle az miktarda da olsa buserelin almasını önlemek amacıyla, SUPREFACT ile tedavi sırasında emzirmeden kaçınılması önerilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Buserelin, embriyotoksik veya teratojenik etkilere sahip değildir. Hayvan çalışmalarında maternal toksisite veya fetotoksik etkiler gözlenmemiştir

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı istenmeyen etkiler (örn. baş dönmesi), konsantrasyon ve reaksiyon kabiliyetini etkileyebilir. Bundan dolayı araç veya makinelerin kullanımı gibi bu özelliklerin önemli olduğu durumlar risk taşır.

4.8. İstenmeyen etkiler

SUPREFACT, aşağıdaki istenmeyen etkilere yol açabilir;

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Ciltte kızarıklık, kaşıntı, deri döküntüleri (ürtikeri içeren) ve dispnenin eşlik ettiği alerjik astım.

Çok seyrek: Anaflaktik/Anaflaktoid şok

Anafilaktik şokla karşılaşıldığında genellikle aşağıdaki acil önlemlerin alınması önerilir:

Terleme, bulantı, siyanoz gibi ilk belirtiler ortaya çıktığında venaya uygun bir kanül yerleştirilir. Mutad olarak alınan diğer önlemlerle birlikte hasta başı aşağıya gelecek şekilde yatırılır ve solunum yolları açık tutulur.

Derhal uygulanması gereken ilaçlar:

i.v. yoldan derhal epinefrin (adrenalin) uygulanır: Piyasada mevcut 1/1000 lik epinefrin çözeltisinin 1 ml si 10 ml ye seyreltilir ve bunun önce 1 ml si (0.1 ml epinefrin) nabız ve kan basıncı kontrol edilerek yavaş şekilde zerk edilir (kalp ritim bozukluklarına dikkat!). Epinefrin enjeksiyonları gerekirse tekrarlanabilir.

Sonra i.v. yoldan glukokortikoidler, mesela 250-1000 mg metilprednisolon uygulanır. Gerekirse glukokortikoid dozları tekrarlanır.

Bunu müteakip i.v. volüm substitüsyonuna geçilir: Örneğin plazma genişleticiler, insan albumini, tam elektrolit çözeltisi gibi solüsyonlar kullanılır.

Diğer tedavi önlemleri: Suni solunum, oksijen inhalasyonu ve antihistaminiklerin uygulanmasıdır.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Çok seyrek: Buserelin de içeren LHRH agonistleri ile tedavi süresince hipofiz adenoması rapor edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kilo alma veya kilo verme.

Seyrek: Susuzluk hissinde artış, iştahta değişiklik. Kan lipid düzeylerinde azalma veya yükselme.

Çok seyrek: Glukoz toleransında azalma. Bu durum diyabet hastalarında metabolik kontrolün bozulmasına neden olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Sinirlilik, emosyonel dengesizlik.

Seyrek: Anksiyete.

Uzun süreli kullanımda yaygın, kısa süreli kullanımda yaygın olmayan: Depresyon gelişimi veya var olan depresyonda kötüleşme.

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Parestezi (özellikle kollarda veya bacaklarda), hafıza ve konsantrasyon problemleri.

Bilinmiyor: Baş ağrısı, uyku bozuklukları, halsizlik, baş dönmesi.

Göz hastalıkları:

Seyrek: Kuru göz (kontakt lens kullananlarda gözde tahrişe neden olabilir), görme bozukluğu (ör: bulanık görüş), gözlerin arkasında basınç hissi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Kulak çınlaması (tinnitus), duyma bozuklukları.

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Çarpıntı.

Bilinmiyor: QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Ödem (yüzde, kollarda ve bacaklarda) ve sıcak basması.

Çok seyrek: Hipertansiyon hastalarında kan basıncı seviyelerinde bozulma.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Alt karın ağrısı, mide ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon

Hepato-bilier hastalıklar:

Seyrek: Serum karaciğer enzimi (transaminaz) düzeylerinde artış, serum bilirübininde artış.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Ciltte kuruma, akne, saçlarda dökülme veya artma (alopeci, hirsutizm).

Seyrek: Vücut kıllarında değişiklikler (artış ya da azalma), tırnak kırılmaları.

Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Kas-iskelet sistemi rahatsızlığı ve ağrısı (omuz ağrısı, tutkluluğu dahil). LHRH-agonistlerinin kullanımı kemik yoğunluğunda azalmayla ve osteoporozu hızlandırmayla ilişkilendirilebilir. Tedavi süresince kemiklerde kırılma riski artar.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Seyrek: Genellikle ağrısız jinekomasti (memelerde büyüme), testis atrofisi, libidoda azalma, iktidarsızlık (hastaların çoğunda hormon azalmasına bağlı).

Yukarıda sayılan istenmeyen etkilerin çoğu, doğrudan veya dolaylı olarak, buserelinin testosteronu baskılamasıyla ilişkilidir.

SUPREFACT tedavisinin başında, serum testosteron seviyelerinde genellikle, geçici bir artış gelişir ve tümörün geçici aktivasyonu ile aşağıdaki reaksiyonlara yol açabilir:

- Kemik metastazı olan hastalarda kemik ağrılarının ortaya çıkması veya ağırlaşması,
- Tümör basısına bağlı olarak bacaklarda kas güçsüzlüğü gibi nörolojik hasarın işaretleri,
- Miksiyon bozuklukları, hidronefroz veya lenfostaz,
- Pulmoner emboli ile tromboz.

Buserelin tedavisinin başlangıcında ilave bir antiandrojen kullanıldığında, bu reaksiyonlar büyük ölçüde önlenir (bkz. bölüm 4.4).

Ancak ilave bir antiandrojen kullanıldığında bile, bazı hastalarda, genel iyilik durumunda bozulmalar ve tümör ağrılarında hafif ancak geçici artış görülebilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin reaksiyonlar:

Bilinmiyor: Nazal ve farengial kavite mukozasının iritasyonu; bu burun kanamasına, boğuk sesliliğe veya koku ve tat bozukluklarına yol açabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Asteni, baş ağrısı, sinirlilik, sıcak basması, baş dönmesi, bulantı, abdominal ağrı, bacaklarda ödem gibi belirti ve semptomlar ve mastodini.

Tedavi: Semptomatik olmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropin salıverici hormon analogları
ATC kodu: L02AE01

SUPREFACT'ın etken maddesi buserelin, gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH) aktif bir analogudur. Buserelin'in düzenli alınımı sonucu gonadotropinlerin ve gonad steroidlerinin sekresyonu belirgin bir şekilde inhibe edilir.

Hipofiz-gonad fonksiyonu üzerindeki inhibisyon etkisi hipofizdeki LH-RH reseptörlerinin desensitizasyonu ile açıklanır.

Erkeklerde gonadotropin sekresyonunun inhibe edilmesi sonucu testosteron sentezi ve sekresyonunda sürekli bir azalma elde edilir. Kadınlarda, pulsatil gonadotropin salıverilmesinin eliminasyonu östrojen sekresyonunu inhibe eder.

Buserelin'in gonad steroidleri üzerindeki supresif etkisi hem uygulanan günlük doza, hem de uygulamanın sıklığına ve tedavi süresine bağlıdır.

Buserelin'in serum seviyesi tespit edilebilme limitlerinin altında bile olsa, hipofiz bezinin ön lobundaki reseptörlere güçlü bağlanması nedeniyle, gonadotropinin salıverilmesi etkisi devam eder (yaklaşık 3 saat).

Uzun süreli Buserelin tedavisi sırasında sadece gonadotropinlerin sekresyonu inhibe olur, diğer hipofiz hormonlarının (prolaktin, büyüme hormonu, ACTH, TSH) sekresyonu ise bundan direkt olarak etkilenmez. Ancak, östrojen eksikliği, büyüme hormonu ve prolaktinin salgılanmasında azalmaya sebep olabilir. Adrenal steroidlerin salgılanması etkilenmez.

Prostat karsinomunun tedavisinde buserelin, testisteki testosteron sentezinin tam inhibisyonu bakımından orşiektomi ile eşdeğerdedir. Buserelin'in orşiektomiye nazaran avantajı, etkisinin reversibl oluşu ve psikolojik strese daha az sebep olmasıdır. Orşiektomiden farklı olarak, aynı zamanda hipofizden gonadotropin salgılanmasını inhibe eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Buserelin suda erir. Nazal yoldan usulüne uygun olarak kullanıldığında burun mukozasından güvenli bir şekilde rezorbe olur; böylece yeterli derecede yüksek plazma seviyeleri sağlanabilir.

Buserelin nazal solüsyondan, nazal emilim %1-3'dür. 200µg'ın subkütan enjeksiyonunda, biyoyararlanım % 70'dir. Oral uygulamada, buserelin etkisizdir.

Dağılım: Buserelin öncelikli olarak biyolojik hedef organı olan hipofiz ön lobunda biriktiği gibi karaciğerde ve böbreklerde de birikir.

Buserelin, serumda ağırlıklı olarak bozulmadan aktif formunda dolaşır. Proteinlere %15 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon: Buserelin, peptidazlar tarafından (piroglutamil peptidaz ve kimotripsin benzeri endopeptidazlar), gastrointestinal sistemde metabolize olduğu gibi, böbrek ve karaciğerde de metabolize olur ve böylece inaktif hale getirilir. Hipofiz bezinde, reseptöre bağlı buserelin, membranda yer alan enzimler tarafından inaktive edilir.

Buserelin dozunun küçük bir kısmı anne sütüne geçer. Mevcut klinik deneyimlere göre bu miktarın bebeklerde hormonal bir etkisi yoktur.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak intravenöz uygulama sonrası 50 ila 80 dakika, subkutan uygulama sonrası 80 dakika ve intranazal uygulama sonrası 1 ila 2 saattir.

Buserelin ve inaktif metabolitleri böbrek ve safra yoluyla vücuttan atılırlar. Serum konsantrasyonu ve idrardaki buserelin miktarı, aynı zaman profilini göstermiştir. Erkeklerde, idrarda metabolize olmamış buserelin miktarı yaklaşık %50'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kronik toksisite:

Sıçanlar, köpekler ve maymunlar üzerinde yapılan uzun süreli farmakoloji ve toksikoloji çalışmalarında toksisite veya histopatolojik değişikliklerin bulguları saptanmamış, gözlenen endokrin etkiler gonadlarda sınırlı kalmıştır.

Sıçanlardaki uzun süreli tedavide, hipofiz adenomu ortaya çıkmış, köpekler ve maymunlarda ise bu fenomen saptanmamıştır.

Karsinojenite:

Buserelin, yürütülen çalışmaların herhangi birinde karsinojenik potansiyel göstermemiştir.

Mutajenite

Buserelin, yürütülen çalışmaların herhangi birinde mutajenik potansiyel göstermemiştir.

Teratojenite:

Sıçanlarda yüksek dozlardan sonra fetal malformasyonlar gözlenmiştir. Buserelin, embriyotoksik veya teratojenik etkilere sahip değildir. Hayvan çalışmalarında maternal toksisite veya fetotoksik etkiler gözlenmemiştir.

İmmünotoksikoloji

Hayvanlarda ve insanlarda, uzun süreli tedavi sırasında bile buserelin'e karşı antikor oluşmamıştır.

Lokal tolerans

Buserelinin enjeksiyon sonrası veya aköz solüsyonlar şeklinde mukozaya uygulama sonrası lokal toleransı yüksek düzeydedir. Buserelin implantlarının lokal toleransı iyi ve enjeksiyon yerindeki doku reaksiyonu azdır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Donmasına izin vermeyiniz.

Kullanılmaya başlanan flakonlar 25°C'nin altında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SUPREFACT, 10 g çözelti içeren 1 flakon ve birlikte 1 dozaj pompası Şeklinde ambalajlanmıŐtır.

Pompalanarak püskürtölen nazal solüsyon 1 haftalık tedaviden sonra biter. Bu süre sonunda arta kalan solüsyon olmuŐsa atılmalıdır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Őti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 ŐiŐli-İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

110/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.05.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ