

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suprefact 100 microgramos/pulsación solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada pulverización contiene 105 microgramos de acetato de buserelina, equivalente a 100 microgramos de buserelina.

Cada frasco de 10 ml de solución para pulverización nasal contiene 100 pulverizaciones.

Excipientes con efecto conocido: cada pulverización contiene 10 microgramos de cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

Suprefact solución para pulverización nasal es una solución transparente envasada en un frasco de vidrio provisto de un dispositivo pulverizador para su aplicación local vía nasal

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del carcinoma prostático hormono-dependiente avanzado; sin embargo, no es aplicable después de orquiectomía bilateral (puesto que no se obtendría ninguna reducción ulterior de los niveles de testosterona).

4.2 Posología y forma de administración

Para una mayor eficacia, se debe recomendar a los pacientes que distribuyan las dosis en intervalos regulares a lo largo del día.

Suprefact solución para pulverización nasal está indicado para continuar la terapia de supresión hormonal iniciada por Suprefact solución inyectable, comenzando su administración a partir del octavo día de tratamiento con la solución inyectable.

La dosis es de 1,2 mg de buserelina al día, independientemente del peso corporal, lo que equivale a 12 pulverizaciones al día de 100 microgramos cada una. La dosis diaria debe administrarse en 2 pulverizaciones (cada una en una fosa nasal), 6 veces al día, distribuidas en intervalos de tiempo regulares.

En el cáncer de próstata, se recomendará que se administre un antiandrógeno como terapia coadyuvante, 5 días antes de comenzar el tratamiento con Suprefact solución inyectable. Esta medicación adicional debe continuar en paralelo con buserelina durante las 3-4 primeras semanas de tratamiento.

Después de este periodo de tiempo, los niveles de testosterona han disminuido hasta el nivel deseado a causa de la buserelina.

La absorción del principio activo a través de la mucosa nasal también se produce si el paciente se encuentra resfriado, siempre y cuando se administre correctamente. En estos casos se debe recomendar que se suene la nariz antes de la administración.

Se recomienda la administración de un antiandrógeno cinco días antes del inicio del tratamiento con Suprefact para pulverización nasal. Esta medicación adicional se debe mantener durante las 3-4 primeras semanas de tratamiento, momento en el que puede esperarse que los valores de testosterona hayan alcanzado los límites de castración.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No se debe administrar a mujeres
- No se debe administrar a pacientes con enfermedad tumoral con insensibilidad hormonal demostrada
- No se debe administrar a pacientes que han sufrido una orquiectomía bilateral puesto que no se obtendría ninguna reducción ulterior de los niveles de testosterona.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han publicado estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre el tratamiento con agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) y un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (tales como infarto de miocardio, muerte súbita cardiaca, e ictus) y diabetes mellitus. Debe evaluarse estos riesgos antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, y debe controlarse y tratarse a los pacientes, en consecuencia.

En los pacientes con hipertensión se debe controlar regularmente la tensión arterial (se puede producir alteraciones de los valores de la presión arterial).

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Suprefact solución para pulverización nasal.

Existe un aumento del riesgo de incidencia de depresión (que podría ser grave) en pacientes en tratamiento con agonistas GnRH, como la buserelina. Debe informarse a los pacientes de forma adecuada y tratar apropiadamente si aparecieran los síntomas. Los pacientes con antecedentes de depresión o depresión activa deben ser estrechamente controlados y tratados adecuadamente (por riesgo de recurrencia o de empeoramiento).

Se han observado cambios en la tolerancia a la glucosa en algunos pacientes tratados con agonistas GnRH (ver sección 4.8). En pacientes diabéticos se debe controlar regularmente la glucemia (riesgo de deterioro del control metabólico).

Debido a la supresión de testosterona, el tratamiento con agonistas GnRH podría incrementar el riesgo de anemia. Debe evaluarse este riesgo en los pacientes y ser controlados en consecuencia.

El uso de agonistas LHRH podría estar asociado con una disminución de la densidad ósea y podría dar lugar a osteoporosis y a un incremento de fracturas óseas (ver sección 4.8). Es necesario tomar precauciones especiales en pacientes con factores de riesgo adicionales para osteoporosis (ej.: abuso crónico de alcohol, fumadores, pacientes con tratamiento de larga duración con anticonvulsivantes o corticoides o con historia familiar de osteoporosis). Se recomienda controlar periódicamente la densidad mineral ósea (DMO) y utilizar medidas preventivas durante el tratamiento para prevenir la osteopenia/osteoporosis.

Se recomienda enérgicamente que se administre un antiandrógeno como medicación adicional, 5 días antes de comenzar el tratamiento.

La respuesta al tratamiento se puede controlar mediante la determinación de los niveles de testosterona y antígeno-prostático-específico (PSA) en suero. Los niveles de testosterona aumentan al comienzo del tratamiento y a continuación disminuyen progresivamente, durante un período de 2 semanas hasta alcanzar, transcurridas de 2 a 4 semanas, los niveles de castración

Esta medicación adicional debe mantenerse en paralelo de 3 a 4 semanas. Después de este tiempo, los niveles de testosterona normalmente han descendido hasta los valores deseados en respuesta a la busserelina.

Como otros agonistas de la LH-RH, Buserelina puede aumentar inicialmente la testosterona sérica, por lo tanto, al comenzar el tratamiento con este grupo de fármacos, debería considerarse el uso de anti-androgénico, ya que se ha comunicado que previene el efecto del aumento inicial del nivel de testosterona sérica.

Los ensayos clínicos con busserelina y otros agonistas han demostrado que, sin medicación antiandrogénica concomitante, cerca del 10 % de los pacientes con metástasis óseas pueden experimentar la aparición o el incremento del dolor óseo.

La terapia antiandrogénica coadyuvante es también indispensable en pacientes con metástasis conocidas, por ejemplo de médula espinal, para prevenir las complicaciones iniciales debidas a la activación transitoria del tumor y sus metástasis, como pueden ser compresión medular y parálisis (ver también sección 4.8).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene cloruro de benzalconio. Puede producir inflamación de la mucosa nasal, especialmente con tratamientos de larga duración. Si se sospecha tal reacción (congestión nasal persistente), siempre que sea posible, se debería utilizar un producto de uso nasal que no contenga este excipiente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con busserelina, el efecto de los antidiabéticos puede verse atenuado (ver también sección 4.8).

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Suprefact Nasal con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No aplicable.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ciertos acontecimientos adversos (por ej. vértigo) pueden alterar la capacidad de reacción o de concentración del paciente y, por consiguiente, constituyen un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (por ej. a la hora de conducir vehículos y utilizar máquinas). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Clasificación de frecuencias esperadas de reacciones adversas: muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes), raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes), muy raras (pueden afectar hasta e 1 de cada 10.000 pacientes), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. En los casos en los que no se cita frecuencia se trata de frecuencia no conocida.

Lista de reacciones adversas

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Muy raras: durante el tratamiento con agonistas de la LHRH, incluida la busserelina, se han notificado casos de adenoma pituitario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: trombocitopenia y leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad. Éstas pueden manifestarse como, por ej. enrojecimiento de la piel, picor, erupción cutánea (incluyendo urticaria).

Raros: asma alérgico con disnea y, en casos aislados, puede llevar a shock anafiláctico/anafilactoide.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: aumento de la sed, cambios en el apetito, reducción de la tolerancia a la glucosa. Esto puede conducir, en pacientes diabéticos, a un deterioro del control metabólico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: cambios de humor y depresión (tratamiento a largo plazo).

Poco frecuentes: cambios de humor y depresión (tratamiento a corto plazo).

Raros: nerviosismo, inestabilidad emocional, sensación de ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza (en mujeres en raras ocasiones de tipo migrañoso).

Poco frecuentes: somnolencia, vértigos.

Raros: alteraciones del sueño, alteraciones de la memoria y la concentración.

Trastornos oculares

Muy raros: trastornos de la visión (p.ej. visión borrosa), sensación de presión detrás de los ojos.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raros: tinnitus, alteraciones de la audición.

Trastornos cardiacos

Raros: palpitaciones.

Frecuencia no conocida: en experiencia post-comercialización, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos vasculares

Raros: deterioro de los valores de presión arterial en pacientes hipertensos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: estreñimiento.

Raros: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: aumento o disminución del cabello y del vello corporal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: molestias musculoesqueléticas y dolor.

El uso de agonistas de la LHRH puede relacionarse con densidad ósea reducida y puede llevar a osteoporosis y a un riesgo aumentado de fractura de huesos. El riesgo de fractura esquelética se incrementa con la duración de la terapia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: cansancio.

Exploraciones complementarias

Cambios en los lípidos séricos, aumento de la bilirrubina.

Poco frecuentes: aumento en suero de los niveles de enzimas hepáticas (por ej. transaminasas), cambios en el peso (aumento o disminución).

Al comienzo del tratamiento para el carcinoma de próstata, por lo general, se produce una elevación transitoria de los niveles séricos de testosterona que puede dar lugar a una activación temporal del tumor con reacciones adversas como son:

- la aparición o exacerbación del dolor óseo, en pacientes con metástasis óseas,
- signos de déficit neurológico debidos a la compresión del tumor que se pueden manifestar p. ej. por debilidad muscular en las piernas,
- alteraciones en la micción, hidronefrosis o linfostasis,
- trombosis con embolia pulmonar.

Estas reacciones se pueden evitar en gran medida con la administración concomitante de un antiandrogéno en la fase inicial del tratamiento con buserelina (ver también sección 4.4).

Sin embargo, incluso cuando se combina con terapia antiandrogénica, algunos pacientes pueden desarrollar un incremento leve pero transitorio de los dolores tumorales, así como un deterioro en el bienestar del paciente.

Además, puede aparecer sofocos, atrofia testicular, impotencia y pérdida de la libido (en la mayor parte de los pacientes es un resultado de la supresión hormonal), generalmente ginecomastia indolora (ocasionalmente) así como edema leve en los tobillos y parte distal de las extremidades inferiores.

La administración nasal podría irritar la mucosa nasofaríngea. Esto puede conducir a hemorragias nasales y ronqueras así como a alteraciones del gusto y olfato.

La mayoría de los efectos se encuentran directa o indirectamente relacionados con la supresión de testosterona por la buserelina (síntomas de déficit androgénico).

La información farmacoepidemiológica indica que la privación androgénica podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y anemia (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En caso de sobredosis podría aparecer: astenia, cefalea, nerviosismo, sofocos, mareos, náuseas, dolor abdominal, edemas en extremidades inferiores y mastodinia.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de hormonas liberadoras de gonadotropinas.

Código ATC: L02A E01

Mecanismo de acción

Buserelina es un análogo de la hormona natural liberadora de gonadotropinas (gonadorrelina; GnRH, LHRH), con una marcada actividad biológica. El efecto farmacológico inicial de la buserelina consiste en la estimulación de la liberación de gonadotropinas y de la secreción de testosterona. Ello va seguido de un descenso progresivo de la testosterona hasta niveles de castración.

En el hombre, la eliminación de la liberación de gonadotropinas trae como consecuencia una reducción en la síntesis y secreción de testosterona, mientras que en la mujer se produce una inhibición de la secreción de estrógenos.

El efecto supresor de la buserelina depende de la dosis diaria, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Incluso cuando los niveles séricos de buserelina se encuentran por debajo del límite de detección, la liberación de gonadotropina se encuentra limitada por la unión sostenida a los receptores del lóbulo anterior de la hipófisis (unas 3 horas aproximadamente).

Aunque durante el tratamiento continuado con buserelina resulta inhibida la liberación de gonadotropina, la secreción de otras hormonas hipofisarias (hormona del crecimiento, prolactina, ACTH, TSH) no se ve influenciada directamente. La secreción de esteroides adrenales permanece inalterada.

En términos de supresión de la estimulación del tejido tumoral por la testosterona, la buserelina es tan eficaz como la orquiectomía, en el tratamiento del carcinoma prostático, tratándose además de un proceso reversible.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La buserelina es soluble en agua. Se absorbe bien cuando se administra por vía subcutánea.

Con la administración en la forma nasal tiene lugar una absorción segura del principio activo a través de la mucosa nasal. Se absorbe incluso si el paciente sufre catarro nasal. Estudios de inducción de rinitis mediada por histamina en individuos reflejan que no se ve afectada la actividad biológica de la buserelina.

La absorción nasal de la solución de buserelina es del 1-3%, mientras que una inyección subcutánea de 200 microgramos, muestra una biodisponibilidad del 70%. Sin embargo, buserelina no es eficaz tras la administración por vía oral.

Distribución

La buserelina circula en el suero predominantemente en forma inalterada. La unión a proteínas es aproximadamente del 15%.

La buserelina se acumula preferentemente en hígado, riñones y lóbulo anterior de la hipófisis, que constituye el órgano diana.

Biotransformación

Los estudios han demostrado que buserelina es inactivada mediante peptidasas (piroglutamil peptidasa y endopeptidasas de tipo quimotripsina) en el hígado y los riñones, así como en el tracto gastrointestinal. En la hipófisis la buserelina unida al receptor se inactiva mediante enzimas localizados en la membrana.

Eliminación

La buserelina y sus metabolitos inactivos se excretan por vía renal y por la bilis. La concentración sérica y la excreción urinaria muestran un perfil temporal similar. En el hombre, aproximadamente el 50% de la buserelina se excreta por orina en forma inalterada.

La semivida de eliminación se encuentra entre 50 y 80 minutos después de la administración intravenosa, 80 minutos después de la subcutánea y entre 1 y 2 horas después de la aplicación intranasal.

Hay una pequeña parte de la dosis de buserelina secretada junto con la leche materna. Según los datos clínicos actuales dicha cantidad no ejerce ningún efecto hormonal sobre el lactante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha encontrado toxicidad o cambios histopatológicos a largo plazo en estudios farmacológicos y toxicológicos realizados en animales. Los efectos endocrinológicos observados se limitan a las gónadas. El adenoma pituitario se ha detectado únicamente en ratas con tratamiento a largo plazo, no observándose en perros o monos.

La buserelina no posee efectos embriotóxicos o teratogénicos. En los estudios con animales no se han demostrado toxicidad materno-fetal o efectos fetotóxicos significativos para humanos.

Tanto en animales como en el hombre, no se ha puesto de manifiesto formación de anticuerpos frente a buserelina, incluso en tratamiento a largo plazo.

No se ha evidenciado potencial mutagénico ni carcinogénico en los ensayos realizados.

La tolerancia local de la buserelina después de su inyección o después de la aplicación a la mucosa en soluciones acuosas es excelente. Los implantes de acetato de buserelina han demostrado buena tolerancia local y las reacciones en el punto de inyección son mínimas.

Datos preclínicos sugieren que el cloruro de benzalconio puede producir un efecto ciliar tóxico, incluyendo inmovilidad irreversible, dependiente de la concentración y del tiempo de exposición, y puede producir cambios histopatológicos en la mucosa nasal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio,
Ácido cítrico monohidratado,
Citrato de sodio dihidratado,
Cloruro de sodio y
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

36 meses.

Periodo de validez después de haber abierto el envase: 4 semanas a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio, transparente de clase hidrolítica III, con tapón de etileno/vinilacetato y cápsula de aluminio, acompañado de pulverizador dosificador.

1 frasco con 10 ml de solución acuosa contiene 10 mg de busrelina y administra 100 pulverizaciones de 100 microgramos de busrelina cada una.

Cada caja contiene 2 frascos y 2 pulverizadores dosificadores.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Desenroscar el tapón del frasco de vidrio.
2. Sacar el pulverizador dosificador de su contenedor de plástico transparente y retirar los capuchones protectores (uno blanco y otro transparente).
3. Enroscar el pulverizador dosificador al frasco de vidrio.
4. Antes de la primera utilización, bombear enérgicamente unas 10 veces, con el fin de llenar el sistema y obtener una nebulización uniforme. Para ello, debe sostener el frasco en posición vertical.
5. Nebulizar la solución en la nariz manteniendo la cabeza ligeramente inclinada hacia adelante y sosteniendo el frasco en posición vertical. En caso necesario, el paciente deberá sonarse la nariz previamente.
6. Después de la administración, el pulverizador dosificador debe permanecer siempre colocado en el frasco de vidrio y se debe sustituir el capuchón protector.

Nota: El bombeo previo se debe realizar sólo antes de la primera administración y no después. El contenido del frasco se perdería si se repitiera el bombeo.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 – Barcelona
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57037

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 1986

Fecha de la última revalidación: 26 de febrero de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016