

1. Bezeichnung des Arzneimittels

METRELEF® 0,15 mg Nasenspray, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Sprühstoß (entsprechend 100 mg Lösung) enthält 0,1575 mg Buserelinacetat, entsprechend 0,15 mg Buserelin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Nasenspray, Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****Endometriose**

Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.

Ovulationsinduktion

Blockade der Hypophysenfunktion zur Vorbereitung der Ovulationsinduktion als unterstützende Maßnahme zur Anwendung von Gonadotropinen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Endometriose**

Die Tagesdosis beträgt 0,9 mg Buserelin (entspr. 6 Sprühstößen zu je 0,15 mg Buserelin) unabhängig vom Körpergewicht, soweit nicht anders verordnet.

3 × täglich wird je 1 Sprühstoß in jedes Nasenloch verabreicht. Die einzelnen Anwendungen werden folgendermaßen über den Tag verteilt:

Aufteilung der Tagesdosis	linkes und rechtes Nasenloch	
morgens (6–8 Uhr)	1 ×	1 ×
nachmittags (14–16 Uhr)	1 ×	1 ×
abends (22–24 Uhr)	1 ×	1 ×

Gegebenenfalls kann vom Arzt die Dosis auf bis zu 1,8 mg Buserelin (6 × 2 Sprühstöße, z. B. alle 4 Stunden 2 Sprühstöße) täglich erhöht werden.

Je nach Dosierung ergibt sich für eine Flasche folgende Anwendungsdauer:

Tagesdosis 0,9 mg: 1 Flasche METRELEF reicht für 14 Tage.

Tagesdosis 1,8 mg: 1 Flasche METRELEF reicht für 7 Tage.

Blockade der Hypophysenfunktion zur Vorbereitung der Ovulationsinduktion

Die initiale Tagesdosis beträgt 0,6 mg Buserelin (entsprechend 4 Sprühstößen zu je 0,15 mg Buserelin) über den Tag verteilt. Einige Patientinnen benötigen wegen nicht ausreichender Suppression eine höhere Dosis von bis zu 1,2 mg Buserelin (entsprechend 8 Sprühstößen zu je 0,15 mg Buserelin) über den Tag verteilt.

Aufteilung der Tagesdosis	0,6 mg Buserelin	1,2 mg Buserelin	
	linkes oder rechtes Nasenloch	linkes und rechtes Nasenloch	
morgens (6–8 Uhr)	1 ×	1 ×	1 ×
mittags (11–13 Uhr)	1 ×	1 ×	1 ×
nachmittags (16–18 Uhr)	1 ×	1 ×	1 ×
abends (21–23 Uhr)	1 ×	1 ×	1 ×

Je nach Dosierung ergibt sich für eine Flasche folgende Anwendungsdauer:

Tagesdosis 0,6 mg: 1 Flasche METRELEF reicht für 21 Tage.

Tagesdosis 1,2 mg: 1 Flasche METRELEF reicht für 11 Tage.

Hinweise:

Damit der jeweils gewünschte Behandlungserfolg mit METRELEF eintreten kann, sollte die Dosierung gewissenhaft eingehalten werden. Daher wird empfohlen, METRELEF jeweils zu den Mahlzeiten vor oder nach dem Essen zu verabreichen. Es kann aber auch zu anderen Zeiten angewendet werden, sofern gleichmäßige Abstände (zur Vorbereitung der Ovulationsauslösung 4–6 Stunden, bei Endometriose 6–8 Stunden) zwischen den einzelnen Gaben eingehalten werden. Eine Unterbrechung der Nachtruhe ist nicht notwendig.

Auch wenn eine Blutung unter der Behandlung mit METRELEF auftritt, soll die Behandlung mit METRELEF unverändert weiter geführt werden.

Die Anwendung von METRELEF ist bei Kindern nicht indiziert.

Es wurden keine Studien bei Patientinnen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz durchgeführt.

Art der Anwendung**Endometriose**

METRELEF wird nach Dosierungsschema in die Nase gesprüht. Eine Flasche reicht je nach Dosierung für 7–14 Tage. Eine eventuell vorhandene Restmenge ist fülltechnisch bedingt.

Die Behandlung dauert in der Regel 6 Monate und sollte 9 Monate nicht überschreiten.

Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen, da additive Effekte bei der Abnahme der Knochenmasse nicht auszuschließen sind.

Hinweise:

Orale Kontrazeptiva sind vor Behandlungsbeginn mit METRELEF abzusetzen. Zur Sicherheit sollten während der Behandlung andere Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft durchgeführt werden (z.B. mechanische Verhütungsmittel wie Kondome). Die Behandlung sollte am ersten oder zweiten Tag der Menstruation beginnen, um eine bestehende Schwangerschaft weitgehend auszuschließen. Im Zweifelsfalle wird die Durchführung eines Schwangerschaftstests empfohlen. Bei regelmäßiger Anwen-

dung ist der Eintritt einer Schwangerschaft im späteren Verlauf der Behandlung nicht zu erwarten. Eine kurzfristige Unterbrechung von einigen Tagen kann jedoch einen Eisprung ermöglichen und damit zur Schwangerschaft führen. Falls eine Schwangerschaft eintritt, ist die Anwendung von METRELEF sofort abzubrechen und der Arzt aufzusuchen.

Blockade der Hypophysenfunktion zur Vorbereitung der Ovulationsinduktion

Die Behandlung sollte in der frühen Follikelphase (Tag 1 und 2 des Menstruationszyklus) beginnen. Sie kann auch – bei vorherigem Ausschluss einer Schwangerschaft – in der Mitte der Lutealphase (ca. Tag 21 des Menstruationszyklus) begonnen werden. Bevor Gonadotropine eingesetzt werden, sollte eine ausreichende Suppression der Östradiolfreisetzung durch METRELEF gesichert werden. Hiermit kann nach zwei- bis dreiwöchiger Applikation von METRELEF gerechnet werden. METRELEF ist mit dem ersten Tag der HCG-Gabe zur Ovulationsauslösung abzusetzen.

Allgemeiner Hinweis:

Bei ordnungsgemäßer Anwendung wird METRELEF auch bei Schnupfen zuverlässig über die Nasenschleimhaut aufgenommen. Vorsichtshalber sollte allerdings dann vor dem Sprühen die Nase kräftig geschnäuzt werden.

Wichtige Hinweise zur Handhabung der Sprühflasche:

1. Zuerst wird der Schraubverschluss von der Glasflasche entfernt.
2. Anschließend wird die Dosierpumpe aus dem Kunststoffbehälter entnommen und die beiden Schutzkappen – weiß und farblos – abgezogen.
3. Danach wird die Dosierpumpe auf die Glasflasche geschraubt.
4. Vor der ersten Anwendung muss etwa 10mal kräftig gepumpt werden, damit das System gefüllt ist und ein gleichmäßiger Nebel austritt.
5. Die Lösung wird bei leicht vornübergebeitem Kopf in die Nase eingesprüht. Die Flasche ist dabei senkrecht zu halten. Vor der Anwendung ist, falls nötig, die Nase zu putzen.
6. Nach der Anwendung bleibt die Dosierpumpe immer auf der Glasflasche und wird mit der Schutzkappe verschlossen.

Bitte beachten:

Nur vor der ersten Anwendung probepumpen, danach nicht mehr. Weiteres Probepumpen würde zu vorzeitigem Verbrauch des Flascheninhalts führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, LHRH-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patientinnen mit bekannten Depressionen sollten nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit METRELEF behandelt werden.

Das in METRELEF enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann, insbesondere bei längerer Anwendung, eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – soweit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Behandlung mit Sexualhormonen (add back) so auszurichten (Dosierung), dass der Behandlungserfolg insgesamt nicht beeinträchtigt wird.

Bei der Anwendung zur Ovulationsinduktion kann die Kombination mit Gonadotropinen zu einem ovariellen Überstimulierungssyndrom führen (Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms siehe unter „4.8 Nebenwirkungen“).

Um betroffene Patientinnen frühzeitig zu erkennen, ist jeder Stimulationszyklus sorgfältig zu überwachen. Gegebenenfalls muss

auf die Gabe von humanem Choriongonadotropin (HCG) verzichtet werden.

Unter Behandlung mit Buserelin kann die Wirkung von Antidiabetika abgeschwächt sein (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

METRELEF ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bestimmte unerwünschte Wirkungen (z.B. Schwindel) können die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen, Arbeiten ohne sicheren Halt), ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Behandlung mit METRELEF beruht darauf, die Produktion der Östrogene während der gesamten Behandlungsdauer zu hemmen. In den meisten Fällen kommt es in den ersten Wochen der Behandlung zu einer Blutung. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung kann es gelegentlich zum Auftreten von Blutungen kommen. Als Zeichen einer Hemmung der Östrogen-Produktion kann es zu Beschwerden wie in den Wechseljahren kommen, z.B.: Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Trockenheit der Scheide, Libidoabnahme, Dyspareunie und – nach mehrmonatiger Anwendung – Abnahme der Knochenmasse.

Siehe Tabelle

Dass unter Buserelin mehr Eizellen gewonnen werden können (insbesondere bei polyzystischen Ovarien), kann bei manchen Patientinnen einen erwünschten Effekt darstellen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

MedDRA Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Hypophysenadenom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Hautrötungen, Juckreiz, Hautausschlägen (einschl. nessel-suchtartige Hautveränderungen), Bronchospasmus, Atemnot, in Einzelfällen anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Reduktion der Glukosetoleranz, (kann bei zuckerkranken Patientinnen zu einer Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung führen), Appetitänderungen
Psychiatrische Erkrankungen			Auftreten von Depressionen bzw. Verschlechterung bestehender Depressionen		Nervosität, Schlafstörungen, emotionale Labilität, Angstgefühle
Erkrankungen des Nervensystems			migräneartige Kopfschmerzen		Benommenheit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien an Armen und Beinen
Augenerkrankungen					Trockenheit der Augen (kann bei Kontaktlinsenträgerinnen zu Reizerscheinungen der Augen führen, Sehstörungen (z.B. verschwommen sehen), Druckgefühl hinter den Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Ohrgeräusche (Tinnitus), Hörstörungen

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Herzerkrankungen					Herzklopfen
Gefäßerkrankungen					Verschlechterung des Blutdruckniveaus bei Patientinnen mit Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Reizung der Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes (Nasenbluten, Heiserkeit, Geruchs- und Geschmacksstörungen)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Unterbauschmerzen, Durchfall, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Rissige Nägel, Akne, Trockenheit der Haut, Abnahme der Kopf- und Körperbehaarung, Zunahme der Kopf- und Körperbehaarung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Beschwerden und Schmerzen des Bewegungsapparates (z.B. Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Gelenkbeschwerden, Muskelschmerzen), Abnahme der Knochendichte, Osteoporose, erhöhtes Risiko für Knochenbrüche (das Risiko von Frakturen am Skelettsystem steigt mit zunehmender Therapiedauer)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Bei in-vitro-Fertilisations-/Embryo-Transfer-Programmen und ähnlichen Reproduktionsverfahren: häufigeres Auftreten von ektopischen Schwangerschaften, Aborten, Mehrlingsschwangerschaften				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Ausfluss			Laktation, ovarielle Zysten in der Anfangsphase der Behandlung, Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (Schmerzen im Abdomen, Spannungsgefühl des Abdomens, Zunahme des Bauchumfangs, Auftreten von Ovarialzysten, Übelkeit, Erbrechen, massive Ovarvergrößerung, Atemnot, Diarrhoe, Oligurie, Hämokonzentration, Hyperkoagulabilität). Bei Stieldrehung oder Ruptur des Ovars akutes Abdomen; schwere thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Blutgefäßen durch Blutpfropfbildung), Todesfälle. Größenab- oder -zunahme der Brust mit Berührungsempfindlichkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Ödeme im Gesicht und an den Extremitäten, Müdigkeit, verstärkter Durst
Untersuchungen					Veränderung der Blutfettwerte, Erhöhung der Leberenzyme im Serum (z.B. Transaminasen), Bilirubinerhöhung, Gewichtsveränderungen (Ab- oder Zunahme)

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann sich z.B. äußern in Schwäche, Kopfschmerzen, Nervosität, Hitzeempfindungen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Ödemen der unteren Gliedmaßen und Mastodynie.
Die Behandlung einer Überdosierung richtet sich nach den Symptomen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga
ATC-Code: L02AE01

Wirksubstanz von METRELEF ist Buserelin, ein Analogon des natürlichen Gonadotropin-Releasing Hormons (Gonadorelin; GnRH) mit verstärkter biologischer Aktivität. Nach wiederholter Gabe von Buserelin 0,9 mg (3 × 0,3 mg pro die) kommt es zu einer Hemmung der Sekretion von Gonadotropinen und gonadalen Steroiden. Der pharmakologische Effekt ist durch den Abbau der hypophysären LH-RH-Rezeptoren zu erklären. Durch Ausschaltung der pulsatielen Gonadotropin-Sekretion wird die Östrogen-Sekretion zuverlässig gehemmt. Der suppressive Effekt von Buserelin auf die Sekretion der gonadalen Steroide hängt von der täglichen Dosis, der Häufigkeit der Applikationen und der Dauer der Behandlung ab.

Selbst wenn der Serumspiegel von Buserelin bereits unter die Nachweisgrenze gefallen ist, bleibt die Gonadotropinfreisetzung durch eine anhaltende Bindung an die Rezeptoren des Hypophysenvorderlappens erhalten (etwa drei Stunden).

Unter Therapie mit METRELEF wird die Freisetzung der Gonadotropine gehemmt, die Sekretion der anderen hypophysären Hormone (Wachstumshormon, Prolaktin, ACTH, TSH) wird nicht direkt beeinflusst. Der Östrogenentzug kann jedoch zu einer verminderten Sekretion von Wachstumshormonen und Prolaktin führen. Die Sekretion der Nebennierenrindensteroiden bleibt unverändert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

Die nasale Resorption von Buserelin aus der METRELEF-Nasallösung beträgt 1–3%. Nach subkutaner Injektion von 200 µg ist Buserelin zu 70% bioverfügbar, bei oraler Anwendung ist Buserelin dagegen unwirksam.

Bei ordnungsgemäßer nasaler Anwendung wird Buserelin durch die Nasenschleimhaut resorbiert, so dass ausreichend hohe Plasmaspiegel gewährleistet sind. Auch nach induzierter Histaminrhinitis bei Probanden

war die biologische Wirksamkeit von Buserelin nicht beeinträchtigt.

Buserelin reichert sich vorzugsweise in Leber und Nieren an sowie im Hypophysenvorderlappen, dem biologischen Zielorgan.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Gabe etwa 50–80 Minuten, nach subkutaner Gabe 80–120 Minuten und nach intranasaler Gabe etwa 1–2 Stunden.

Im Serum zirkuliert vorwiegend intaktes, aktives Buserelin. Die Proteinbindung beträgt etwa 15%. Buserelin und seine inaktiven Metabolite werden über Niere und Galle ausgeschieden. Die Serumkonzentration und die Ausscheidung von Buserelin im Urin zeigen den gleichen zeitlichen Verlauf. Beim Menschen wird im Urin zu etwa 50% intaktes Buserelin ausgeschieden.

Buserelin wird in Leber und Niere sowie im Gastrointestinaltrakt durch Peptidasen (Pyroglutamylpeptidase und chymotrypsinartige Endopeptidasen) abgebaut und damit inaktiviert. In der Hypophyse erfolgt die Inaktivierung des rezeptorgebundenen Buserelin durch membranständige Enzyme.

Ein geringer Dosisanteil von Buserelin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Nach bisherigen klinischen Beobachtungen zeigt diese Menge beim Säugling keine hormonale Wirkung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien zur Pharmakologie und Toxikologie des Wirkstoffes an Ratten, Hunden und Affen fanden sich keine Anzeichen für Toxizität oder histopathologische Veränderungen; die endokrinen Wirkungen waren auf die Gonaden beschränkt. Während der Langzeitbehandlung entstehen bei Ratten Hypophysenadenome; dieses Phänomen wurde bei Hunden und Affen nicht gefunden. Die präklinischen Daten zeigen sowohl in vitro als auch in vivo, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen toxischen Effekt auf die Zilien, bis hin zum irreversiblen Stillstand, ausübt. Des Weiteren wurden histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut induziert.

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit von Buserelin in wässriger Lösung nach Applikation auf die Schleimhäute ist sehr gut.

Teratogenität/Embryotoxizität

Buserelin hat keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen. In keiner Tierstudie wurden für den Menschen relevante mütterliche Toxizität oder fetotoxische Wirkungen beobachtet.

Mutagene Wirkung

Buserelin zeigte in keiner der durchgeführten Studien mutagenes Potential.

Kanzerogenität

Buserelin zeigte in keiner der durchgeführten Studien karzinogenes Potential.

Immuntoxikologie

Bei Tieren und Menschen gab es auch bei Langzeitbehandlung keine Antikörperbildung gegen Buserelin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Die geöffnete Flasche kann 5 Wochen bei Raumtemperatur, aber vor direkter Wärme einwirkung geschützt, aufbewahrt werden. Reste von METRELEF sind danach zu verworfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung:

2 Flaschen mit je 10 g Lösung und zwei Dosierpumpen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: (0431) 5852-0
Fax: (0431) 5852-74

8. Zulassungsnummer

27000.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29.07.1994/21.11.2011

10. Stand der Information

Oktober 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende e-mail Adresse: info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin