

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutrelf 3,2 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 3,2 mg Gonadorelinacetat, entsprechend 2,91 mg Gonadorelin.

pH-Wert der rekonstituierten Lösung: 4,0 - 5,0.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes Pulver; die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei endogenem Gonadorelin (GnRH)-Mangel.

Gynäkologie:

Bei hypothalamischer Amenorrhoe Grad 2, 3a-c und zur Unterstützung der Lutealfunktion bis nach erfolgreicher Implantation einer befruchteten Eizelle.

Andrologie:

Idiopathischer hypothalamischer Hypogonadismus einschließlich Pubertas tarda.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Lutrelf 3,2 mg wird subkutan mittels des LutrePulse® Pods gegeben. Der LutrePulse® Pod wird durch den LutrePulse® Manager gesteuert.

Lutrelf 3,2 mg Pulver wird in 3,2 ml des Lösungsmittels gelöst. 2,0 ml (entsprechend 2 mg Gonadorelinacetat) der fertigen Lösung werden in den Pod gegeben und durch den Pod mittels eines Dauerkatheters im Unterhautgewebe injiziert. Der Pod kann am Unterbauch, Oberschenkel oder Oberarm positioniert werden.

Die im Pod eingestellte Dosis wird pulsatil gegeben. Dieser Vorgang wird alle 90 Minuten bei der Frau und alle 120 Minuten beim Mann wiederholt. Innerhalb des zugelassenen Dosisbereichs kann die Dosis erhöht oder verringert werden.

Der Inhalt eines Pods reicht für eine dreitägige Behandlung. Nach drei Behandlungstagen muss der Pod entsorgt werden. Für die Fortsetzung der Behandlung wird eine neue Lösung hergestellt und der Vorgang mit einem neuen Pod wiederholt. Die Stelle, an der der Pod am Körper angebracht wird, sollte mit jedem Wechsel des Pods gewechselt werden.

Der LutrePulse® Manager wird vom behandelnden Arzt programmiert.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

Allgemein:

Lutrelf 3,2 mg wird subkutan pulsatil in 90-minütigen (Frau) bzw. 120-minütigen (Mann) Intervallen mit einem empfohlenen Dosisbereich von 5 Mikrogramm bis 20 Mikrogramm pro Puls gegeben. Die Anfangsdosis beträgt 5 Mikrogramm. Eine stufenweise Anpassung der Dosis bis auf 20 Mikrogramm pro Puls an den Schweregrad der Störung ist möglich.

Gynäkologie:

Schweregradeinteilung der hypothalamischen Amenorrhoe:

<u>Grad</u>	<u>Testergebnis</u>
1	Clomiphen – positiv mit Blutung
2	Gestagen – positiv / Clomiphen – negativ
3	Gestagen – negativ; Reaktion nach GnRH:
3a	„adult“
3b	„präpuberal“
3c	fehlend

Bei den Schweregraden 2, 3a, 3b wird die Anwendung von Lutrelf 3,2 mg mit einem standardisierten Pulsintervall von 90 Minuten und einer Dosierung von 5 - 10 Mikrogramm pro Puls empfohlen.

Bei Schweregrad 3c wird eine Dosierung von 20 Mikrogramm pro Puls empfohlen.

Die individuelle Anpassung der Dosierung und die Überwachung der Therapie (Endometriumsmessung, transvaginale Sonographie, Messung des Serumöstradiols und Progesterons, Basaltemperaturbestimmung) soll in regelmäßigen Abständen durch den Arzt erfolgen.

Die pulsatile Therapie mit Lutrelf 3,2 mg wird grundsätzlich über die Zeit der Ovulation bis in die Lutealphase hinein fortgesetzt. Sie kann aber auch bis zum Auftreten einer Regelblutung, d.h. über die ganze Länge des Zyklus, oder bis nach erfolgreicher Implantation einer befruchteten Eizelle weitergeführt werden.

Andrologie:

Lutrelf 3,2 mg wird in Langzeittherapie subkutan verabreicht, bis eine normale Spermatogenese erreicht ist. Im Allgemeinen wird mit einer Dosis von 5 Mikrogramm GnRH und einem Pulsintervall von 120 Minuten begonnen.

Die individuelle Anpassung der Dosierung und die Überprüfung der Therapie (Einsetzen der Pubertät, Messung der Testosteronspiegel, Spermatogenese) sollen in regelmäßigen Abständen durch den Arzt erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Therapie wird ununterbrochen solange durchgeführt, bis der gewünschte Therapieerfolg (Pubertätsentwicklung, Spermatogenese oder Follikelreifung und Ovulation) eingetreten ist.

Nach erfolgter Ovulation sollte die Therapie vorzugsweise zur Unterstützung der Corpus luteum-Funktion bis in die späte Lutealphase fortgesetzt werden, bis endogenes hCG des implantierten Trophoblasten die weitere Funktion des Gelbkörpers unterhält.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

Für Jugendliche gibt es keine besonderen Dosisempfehlungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Hypophysenadenome;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Lutrelf 3,2 mg dient zur Stimulierung der Produktion und Freisetzung von Sexualhormonen.

Daher ist jeder Zustand, der durch Sexualhormone verschlechtert werden kann, eine Kontraindikation für die Anwendung von Lutrelef 3,2 mg. Dazu zählen:

- hormonabhängige Tumore
- ovarielle Zysten
- Ursachen von Anovulation, die nicht hypothalamischen Ursprungs sind.

Lutrelef 3,2 mg ist kontraindiziert bei Frauen mit Erkrankungen, die durch eine Schwangerschaft verschlimmert werden könnten (z.B. Prolaktinom).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung ist es wichtig, die Ursache der Infertilität genau zu überprüfen und mögliche Gegenanzeigen (siehe 4.3.) auszuschließen. Bei Vorliegen von unbehandelten Funktionsstörungen der Schilddrüse und Nebennierenrinde, bei Hyperprolaktinämie und bei Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus sollten die Patienten dahingehend untersucht und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist ein bekanntes Risiko bei einer Stimulation des Follikelwachstums, tritt aber selten bei pulsatiler GnRH-Therapie auf. OHSS unterscheidet sich wesentlich von einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien. Das OHSS kann sich in ansteigenden Schweregraden manifestieren. Es umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, erhöhte Steroidwerte im Serum und eine verstärkte vaskuläre Permeabilität, welche zu Ansammlung von Flüssigkeit im Peritoneum, in der Pleura und selten im Perikard führt.

Folgende Symptome werden bei einem OHSS beobachtet: Unterleibsschmerzen, Blähungen im Abdomen, starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen und Diarrhö. Bei der klinischen Untersuchung können Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolytverschiebungen, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse und Thromboembolien beobachtet werden.

Die Entwicklung multipler Follikel, Mehrlingsschwangerschaften und spontane Schwangerschaftsabbrüche wurden beschrieben. Das Risiko kann durch sorgfältige Beachtung der empfohlenen Dosierung und Überwachung der ovariellen Reaktion auf die Therapie minimiert werden.

Die Injektionsstelle sollte auf Infektionen und Irritationen überwacht werden.

Bei Patienten mit Hypophysenadenom wurde in Einzelfällen bei der Gabe von 100 Mikrogramm Gonadorelin zu diagnostischen Zwecken Hypophysenapoplexie beobachtet, insbesondere in Kombination mit der Gabe von TRH (Protirelin).

Hyperandrogenämie und Hyperprolaktinämie sind bei der Behandlung der hypothalamischen Amenorrhoe nicht kontraindiziert, setzen jedoch den Therapieerfolg herab.

Eine primäre ovarielle Insuffizienz ist auszuschließen. Ebenso müssen Gynatresien sowie internmedizinische Erkrankungen als Ursache der Amenorrhoe ausgeschlossen sein.

Bei mehrfach wiederholter Gabe und erhöhter Dosis oder kontinuierlicher Freisetzung (Dauerinfusion) führt Gonadorelin zu einer reversiblen Hemmung der Gonadotropinsekretion (paradoxe Antifertilitätswirkung). Beim Mann kann die Überdosierung zu einer tubulären Atrophie führen. Die regelmäßigen ärztlichen Kontrollen (Ultraschalluntersuchungen, Hormonbestimmungen) sind pünktlich einzuhalten.

Antikörperbildung bei Langzeitanwendung tritt vereinzelt auf und kann zur Abschwächung der Wirkung von Gonadorelin führen.

Bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion kann die Gonadorelinwirkung bei gleicher Dosis verlängert und verstärkt werden.

Die Anwendung des Arzneimittels Lutrelef 3,2 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die hypophysäre Sekretion von Gonadotropinen beeinflussen, können das Ansprechen auf Gonadorelin oder dessen Analoga verändern; auch andere hormonelle Therapien können das Ansprechen beeinflussen. Spironolacton und Levodopa können Gonadotropine stimulieren, während Phenothiazine und Dopaminantagonisten einen Anstieg der Prolaktinsekretion verursachen und die Wirkung von Lutrelef 3,2 mg herabsetzen können. Digoxin und Sexualhormone können die Gonadotropinsekretion hemmen.

Bei kombinierter Anwendung von Gonadorelin mit TRH (Protirelin) wurde bei Patienten mit Hypophysenadenom eine vorübergehende neurologische Symptomatik beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Studien an schwangeren Frauen haben gezeigt, dass Gonadorelinacetat das Risiko von Missbildungen nicht erhöht, wenn es im ersten Trimenon verabreicht wird. Es gibt keine offensichtlichen negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf. Eine Nachbeobachtung der Kinder, die von diesen Frauen geboren wurden, zeigte keine Komplikationen, die Gonadorelin zuzuschreiben waren.

Die Therapie mit Lutrelef 3,2 mg kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft durchgeführt werden. Die Anwendung von Gonadorelin beim Menschen während einer eingetretenen Schwangerschaft ist ohne therapeutischen Nutzen und daher in der Schwangerschaft, ebenso wie in der Stillperiode, nicht indiziert.

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

Lutrelef 3,2 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei etwa 10% der Behandlungen in klinischen Studien berichtet.

Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft ist mit dieser Therapie erhöht. Wie bei anderen Formen der Sterilitätsbehandlung muss auch hier mit einer erhöhten Abortrate gerechnet werden. In einzelnen Fällen wurde bei Patienten mit Hypophysenadenomen nach parenteraler Anwendung (Injektion oder pulsatile Behandlung) eine vorübergehende neurologische Symptomatik gefunden, insbesondere bei kombinierter Anwendung mit TRH (Protirelin). Die Anwendung von Diagnostika oder Therapie mit Gonadorelin muss in solchen Fällen sorgfältig abgewägt werden.

Beim Mann wurde unter chronischer GnRH-Zufuhr die Entwicklung von Akne beobachtet. Bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms kann es infolge der Behandlung mit Lutrelef 3,2 mg zu Kopfschmerzen, Hirnnervenlähmungen, Hemiplegie und Visusverminderungen bis hin zur Amaurose kommen (siehe Abschnitt 4.3.).

MedDRA Organklasse	Häufig (≥ 1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion**	Anaphylakti scher Schock	

Erkrankungen des Nervensystem				Hypophyse napoplexie* ***	Kopfschmerzen*
Gefäßkrankungen	Superfizielle Thrombophle bitis***				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Übelkeit*, Bauchschmerzen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Ovarielle Hyperstimulation inkl. erhöhter Östradiolwerte im Blut	Ovarialzysten		Menorrhagie*, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle		Fieber		

* Während der Behandlung der Amenorrhoe im Zusammenhang mit der Induktion der Funktion der Eierstöcke wurden Kopfschmerzen, Übelkeit, Menorrhagie und Bauchschmerzen beobachtet.

** Allergische Reaktionen sind selten. Klinische Manifestationen können folgendes umfassen: Herz-Kreislauf-Kollaps, Hypotonie, Tachykardie, Bewusstseinsverlust, Angioödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Urticaria oder Hitzewallungen. Anaphylaktische Reaktionen wurden für das verwandte Polypeptid Gonadorelinhydrochlorid berichtet.

*** Die folgenden Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wurden beobachtet: Pruritis, Urticaria, Entzündungen, Infektionen, milde Phlebitis oder Hämatom an der Einstichstelle.

**** Bei Patienten mit Hypophysenadenom wurde in Einzelfällen bei der Gabe von 100 Mikrogramm Gonadorelin zu diagnostischen Zwecken Hypophysenapoplexie beobachtet, insbesondere in Kombination mit der Gabe von TRH (Protirelin).

Antikörperbildung bei Langzeitanwendung tritt sehr selten auf und kann zum Nachlassen der Wirkung führen.

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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei mehrfach wiederholter Gabe und erhöhter Dosis oder kontinuierlicher Freisetzung (Dauerinfusion) führt Gonadorelin zu einer reversiblen Hemmung der Gonadotropinsekretion (paradoxe Antifertilitätswirkung). Beim Mann kann die Überdosierung zu einer tubulären Atrophie führen.

Bei Frauen tritt eine milde Form der ovariellen Hyperstimulation gelegentlich auf, wenn die Anfangsdosis zu hoch ist.

Die regelmäßigen ärztlichen Kontrollen (zu Ultraschalluntersuchungen, Hormonbestimmungen) sind pünktlich einzuhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormone, Gonadorelin
ATC-Code: H01CA01

Lutrelf 3,2 mg enthält als Wirkstoff synthetisch hergestelltes Gonadorelin. Es entspricht dem Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH), und stimuliert bei geeigneter Zufuhr und Dosierung die Bildung und Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Hypophyse.

Bei der hypothalamischen Amenorrhoe bzw. beim hypothalamischen Hypogonadismus ist die Sekretion von GnRH und damit auch von LH und FSH vermindert oder sie fehlt völlig. Durch pulsatile Verabreichung von Lutrelf 3,2 mg mit einer Hormonpumpe wird unter Nachahmung des physiologischen Sekretionsmusters das fehlende Hormon ersetzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der subkutanen Verabreichung von 2,5 Mikrogramm, 5 Mikrogramm und 10 Mikrogramm Gonadorelin werden maximale GnRH-Plasmakonzentrationen nach 5 - 10 Minuten erreicht (T_{max}), die maximalen Konzentrationen (C_{max}) korrelieren linear mit der jeweils gegebenen Dosis. Die mittlere GnRH Konzentration im Plasma fiel nach 90 Minuten unter 10% des höchsten gemessenen Wertes. Die Eliminations-Halbwertszeit für 2,5 Mikrogramm, 5 Mikrogramm und 10 Mikrogramm subkutan injiziertes GnRH lag entsprechend bei 30, 18 und 24 Minuten.

GnRH ist nicht an größere Proteine gebunden. Plazentagängigkeit ist zu erwarten, jedoch nicht untersucht. Bei hoher Dosierung kann GnRH in der Muttermilch nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Außer einer Hemmung der Hodenfunktion (Testosteronsenkung) und Involution der androgenabhängigen Organe zeigt Gonadorelin auch in sehr hohen Dosen keine toxische Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen zeigen eine starke luteolytische Wirkung und erhöhte fetale Resorption und perinatale Mortalität. Bei der Ratte wird dies auf eine Hemmung der Östrogenrezeptoren zurückgeführt.

Teratogenität

Eine teratogene Wirkung wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Pulver: Mannitol (E421)

Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Natriumchlorid, Salzsäure-Lösung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung:

Bei Anwendung mit dem LutrePulse® Pod ist die gebrauchsfertige Lösung 3 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung enthält

1 (3) Durchstechflasche(n) (Braunglas Typ I Ph. Eur. mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Kappe) mit 13,2 g Pulver

1 (3) Durchstechflasche(n) (Braunglas Typ I Ph. Eur. mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss) mit 10 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur subkutanen Verabreichung mittels Hormonpumpe LutrePulse® System. Nur klare und partikelfreie Lösungen sollen angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anwendung mittels LutrePulse® System

Eine detaillierte Beschreibung der Rekonstitution und Anwendung von Lutrelef 3,2 mg mit der LutrePulse® Infusionspumpe ist in der Bedienungsanleitung für Patienten, die in der LutrePulse® Set-Packung vorhanden ist.

Nach Gebrauch sollte der LutrePulse® Pod entsprechend der örtlichen Vorschriften entsorgt werden. Der LutrePulse® Manager sollte an den Arzt oder Krankenschwester/Pfleger retourniert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inhaber der Zulassung:

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
A-1100 Wien

Hersteller:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18947

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. April 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Wiederholte Abgabe verboten.