

1. Bezeichnung des Arzneimittels

LUTREPULSE 3,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche mit 13,2 mg Pulver enthält 3,2 mg Gonadorelinacetat, entsprechend 2,91 mg Gonadorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

LUTREPULSE 3,2 mg wird zur Substitutionsbehandlung des endogenen Gonadorelin (GnRH)-Mangels angewendet. Ziel der Behandlung ist die physiologisch pulsatile Stimulation der Gonadotropinsekretion sowohl bei der Frau als auch beim Mann, wodurch die Sexualentwicklung, Follikelreifung, Ovulation und die Spermatogenese in Gang gesetzt werden.

Hypothalamische Amenorrhoe:

Störung der Ovarialfunktion durch endogenen Gonadorelinmangel; auch relativer Gonadorelinmangel, mit und ohne Beteiligung anderer kausaler Faktoren (Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie). Zur Unterstützung der Lutealfunktion während der Frühschwangerschaft (pulsatile Infusion bis zur Ausbildung der HCG-Sekretion, die für die Unterstützung der Lutealfunktion ausreicht).

Hypogonadotroper Hypogonadismus:

Störungen der Hoden- oder Ovarialfunktion durch fehlende Gonadotropinsekretion bei potentiell intakter Hypophyse mit dem Ziel der Pubertätsentwicklung bei Jungen, der Spermatogenese oder Follikelreifung und Ovulation.

Pubertas tarda:

Die pulsatile Behandlung mit LUTREPULSE 3,2 mg kann bei Pubertas tarda zur Einleitung der Pubertätsentwicklung bei Jungen angewendet werden.

Nach erfolgter Pubertätsentwicklung muss die Behandlung beim Erwachsenen erneut durchgeführt werden, falls eine normale Spermatogenese erwünscht ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

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

Art der Anwendung**• Art der Anwendung**

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

• 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.

LUTREPULSE 3,2 mg Pulver wird in 3,2 ml des Lösungsmittels gelöst. 2,0 ml der fertigen Lösung werden in den Pod gegeben und durch den Pod mittels eines Dauerkatheters im Unterhautgewebe injiziert. 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.

Der LUTREPULSE Manager wird vom behandelnden Arzt programmiert.

Kinder und Jugendliche

Bei Jungen mit hypogonadotropem Hypogonadismus, bei denen LUTREPULSE 3,2 mg zur Einleitung der Pubertät eingesetzt wird, entspricht die Dosierung der bei erwachsenen Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus.

In der Gynäkologie besteht vor der Pubertät keine Indikation für die Anwendung von LUTREPULSE 3,2 mg.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Gonadorelin oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen, die sich durch Geschlechtshormone verstärken können, wie:
 - Hypophysenadenome oder andere hormonabhängige Tumoren
 - Ovarialzysten
 - Anovulation, deren Ursache nicht hypothalamischen Ursprungs ist
- Erkrankungen, die sich durch eine Schwangerschaft verstärken können (z. B. hypophysäres Prolaktinom)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei eingeschränkter Leberfunktion und/oder Nierenfunktion kann die Gonadorelinwirkung bei gleicher Dosis verlängert und verstärkt sein.

Ein bekanntes Risiko bei Behandlungen zur Ovulationsinduktion ist das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS), welches bei der pulsatilen GnRH – Gabe selten auftritt. OHSS ist ein Syndrom, das sich in steigenden Schweregraden manifestieren kann. Es umfasst eine ausgeprägte Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualhormonspiegel und

eine Erhöhung der vaskulären Permeabilität, die zu Flüssigkeitsansammlungen in peritonealen, pleuralen und selten in perikardialen Hohlräumen führen kann. In schweren Fällen von OHSS können Symptome wie Abdominalschmerzen, aufgeblähter Bauch, starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Nausea, Erbrechen und Diarrhoe beobachtet werden. Klinische Symptome können Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolytungleichgewicht, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax, akute Atemnot und thromboembolische Ereignisse sein.

Es wurde über die Heranreifung mehrerer Follikel, Mehrlingsschwangerschaften und Spontan-Aborte berichtet.

Der Bereich um die Einstichstelle der Infusion sollte auf Anzeichen für Infektionen und Reizungen untersucht werden.

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

Die Anwendung von LUTREPULSE 3,2 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von LUTREPULSE 3,2 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

LUTREPULSE 3,2 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit von 5 µg bis 20 µg Gonadorelinacetat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Einfluss von Arzneimitteln auf die Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse kann das Ansprechen auf Gonadorelin oder Gonadorelin-Analoga beeinflussen. Andere Hormontherapien können das Ansprechen beeinflussen.

Spironolacton und Levodopa können die Gonadotropinsekretion stimulieren, während Phenothiazine, Dopamin-Antagonisten, Digoxin und Geschlechtshormone die Gonadotropinsekretion inhibieren können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es sind keine Risiken mit LUTREPULSE 3,2 mg in der Schwangerschaft bekannt geworden. LUTREPULSE 3,2 mg sollte aufgrund der eingeschränkten Datenlage während der Schwangerschaft nur zur Unterstützung der Corpus luteum-Funktion in Zyklen zur Ovulationsauslösung verwendet werden. Nach Sicherung einer intakten Frühgravidität ist die Unterstützung der Lutealphase durch Gonadorelin nicht mehr von klinischer Bedeutung, da nun der Trophoblast zur endogenen HCG-Bildung fähig ist. Darum sollte die Therapie mit LUTREPULSE 3,2 mg zu diesem Zeitpunkt beendet werden.

MeDRA-Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf- grund der verfüg- baren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen**		
Erkrankungen des Nervensystems				Hypophysenapoplex****	Kopfschmerzen*
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis superficialis***				
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					Nausea*, Abdominalschmerzen*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		OHSS			Menorrhagie*, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle				

* Während der Behandlung der Amenorrhoe in Verbindung mit der Induktion der Ovarialfunktion wurden Kopfschmerzen, Nausea, Menorrhagie und Abdominalschmerzen beobachtet.

** Allergische Reaktionen sind selten. Klinische Symptome schließen ein: kardiovaskulären Kollaps, Hypotension, Tachykardie, Bewusstlosigkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Urtikaria oder "Flush"-Reaktionen. Über anaphylaktische Reaktionen wurde bei dem verwandten Polypeptid Gonadorelin-Hydrochlorid berichtet.

*** Folgende unerwünschte Wirkungen wurden an der Einstichstelle beobachtet: Pruritus, Urtikaria, Entzündung, Infektion, leichte Phlebitis oder Hämatom an der Einstichstelle.

**** Bei Patienten mit Hypophysenadenom, die mit 100 µg Gonadorelin zu Diagnosezwecken behandelt wurden, kam es in Einzelfällen zu Hypophysenapoplex, insbesondere bei der gleichzeitigen Behandlung mit TRH (Protirelin).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gonadorelinacetat in die Muttermilch übergeht. Gonadorelinacetat ist nicht zur Anwendung in der Stillzeit indiziert.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Über Nebenwirkungen wurde bei 10 % der Anwendungen in klinischen Studien berichtet (siehe Tabelle).

In Einzelfällen kam es bei Patienten mit Hypophysenadenom nach parenteraler Gabe (Injektion oder pulsatile Behandlung) zu transienten neurologischen Symptomen, insbesondere bei der gleichzeitigen Behandlung mit TRH (Protirelin).

Es kann außerdem zu Funktionsstörungen des Infusionssets oder zu Unterbrechungen der Infusion kommen.

In sehr seltenen Fällen kann es bei der Langzeitbehandlung mit Medikamenten dieser Klasse zur Ausbildung von Antikörpern kommen, so dass der Behandlungserfolg ausbleiben kann.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

LUTREPULSE 3,2 mg ist auch in hohen Dosen gut verträglich. Intoxikationen nach Überdosierung sind nicht bekannt.

Da LUTREPULSE 3,2 mg rasch aus dem Körper eliminiert wird, sind keine Maßnahmen bei einer Überdosierung erforderlich.

Bei Erhöhung der Dosis über den angegebenen Dosisbereich kann es zu einer reversiblen Hemmung der Hypophysenfunktion kommen.

Wenn die Initialdosis zu hoch ist, kann es bei Frauen gelegentlich zu einer leichten ovariellen Hyperstimulation kommen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormone
ATC-Code: H01CA 01

Synthetisches, gemäß dem "Internationalen Standard" hergestelltes Gonadorelin, ist in seiner Struktur identisch mit nativem, hypothalamischem Gonadorelin (Gonadotropin-Releasing-Hormon).

Gonadorelin stimuliert physiologisch wie therapeutisch die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH in der Hypophyse. Unter physiologischen Bedingungen wird Gonadorelin in kurzen Pulsen, von etwa einer Minute Dauer, im Abstand von 60–120 min sezerniert.

Im Tierexperiment stimuliert Gonadorelin über die LH- und FSH-Freisetzung bei weiblichen Tieren die Follikelreifung und

Ovulation, bei männlichen Tieren führt es zur Anregung der Spermatogenese und Testosteronsekretion.

Hinsichtlich der allgemeinen Pharmakologie von Gonadorelin ist auch bei hoher Dosierung keine Wirkung auf andere Organfunktionen als auf die gonadotrope Partialfunktion der Adenohypophyse bekannt.

Gonadorelin wird parenteral appliziert (intravenös oder subkutan). Bei mehrfach wiederholter Gabe und erhöhter Dosis oder kontinuierlicher Freisetzung (Dauerinfusion) führt Gonadorelin zu einer reversiblen Hemmung der Gonadotropinsekretion (paradoxe Antifertilitätswirkung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gonadorelin wird nach intravenöser Injektion mit einer Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten eliminiert. Die Proteinbindung liegt unter 15%. Die enzymatische Inaktivierung (Degradation) und die Metabolisierung erfolgen in Leber und Niere. Bei renaler Elimination sind Oligopeptide im Urin nachweisbar, die biliäre Elimination ist gering. Bei Leberschäden und Niereninsuffizienz ist die Verweilzeit im Plasma verlängert, und die Gonadotropinfreisetzung wird verstärkt. Voraussetzung für die biologische Aktivität von Gonadorelin ist die intakte Struktur des Decapeptids.

Gonadorelin wird nach subkutaner Injektion rasch resorbiert, das Maximum erscheint nach 15 min.

Bioverfügbarkeit

Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit (BV) hängt von der Applikationsart und der Dosis ab. Bei niedriger Dosierung (5 µg) beträgt die BV 45 % (subkutan/intravenös). Bei hoher Dosierung (20 µg) beträgt die BV 81 % (subkutan/intravenös).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität**

Gonadorelin zeigt auch in sehr hoher Dosis keine toxischen Wirkungen, führt jedoch zu einer Hemmung der Hodenfunktion (Testosteronsenkung) und Involution der androgen-abhängigen Organe.

Reproduktionstoxizität

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

Teratogenität

Eine teratogene Wirkung wurde nicht festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Eine Durchstechflasche mit 13,2 mg Pulver enthält D-Mannitol.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 10 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus braunem Borosilikatglas.

OP mit

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel
1 Spritze zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
1 Nadel zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
1 LUTREPULSE Pod (inkl. Spritze und Nadel zum Befüllen)

OP mit

2 Durchstechflaschen mit Pulver
2 Durchstechflaschen mit je 10 ml Lösungsmittel
2 Spritzen zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
2 Nadeln zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
2 LUTREPULSE Pods (inkl. Spritzen und Nadeln zum Befüllen)

OP mit

3 Durchstechflaschen mit Pulver
3 Durchstechflaschen mit je 10 ml Lösungsmittel
3 Spritzen zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung

3 Nadeln zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
3 LUTREPULSE Pods (inkl. Spritzen und Nadeln zum Befüllen)

OP mit

5 Durchstechflaschen mit Pulver
5 Durchstechflaschen mit je 10 ml Lösungsmittel
5 Spritzen zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
5 Nadeln zur Herstellung der LUTREPULSE 3,2 mg-Lösung
5 LUTREPULSE Pods (inkl. Spritzen und Nadeln zum Befüllen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

Mitvertreiber

Ferring Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
D-24103 Kiel
Tel. 0431-5852-0
Tel. 0431-5852-74

8. Zulassungsnummer

84175.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11.05.2011 / 26.04.2017

10. Stand der Information

April 2017

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

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt