

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

ODBORNÁ INFORMACE

1. Název léčivého přípravku

LHRH Ferring 0,1 mg/1 ml injekční roztok

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

1 ampulka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 0,1 mg gonadorelin acetátu, což odpovídá 0,091 mg gonadorelinu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. Léková forma

Injekční roztok

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Při diagnostice hypotalamické, pituitární a gonadální dysfunkce:

Gonadorelin stimuluje uvolňování gonadotropinu, který působí na hypofýzu. V případě dlouhodobé pituitární involuce může být zapotřebí opakované podání (injekce nebo pulsní léčba) s cílem zahájit sekreci gonadotropinu.

- Podání jednorázové dávky:
K rozlišení mezi periferní gonadální dysfunkcí a centrální dysfunkcí (hypotalamická nebo pituitární insuficience).
- Opakované dávky nebo infuze:
K rozlišení mezi pituitární a hypotalamickou gonadální dysfunkcí (primární nebo sekundární „hypotalamická“ amenorhea nebo hypogonadotropní hypogonadismus způsobený nedostatkem nebo absencí endogenního gonadorelinu).

U tumorů (např. kraniofaryngeomy, adenomy hypofýzy) se výše uvedená vyšetření používají k diagnóze a sledování dysfunkce hypotalamu a hypofýzy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

K diagnostickému podání se používají jednorázové dávky 25 µg nebo 100 µg i.v. Je rovněž možné provést opakovanou stimulaci v intervalech několika hodin nebo pulsní infuzi.

Dospělí:

i.v. injekční bolus 100 µg gonadorelinu odpovídající 1 ampulce LHRH Ferring.

Děti:

i.v. injekční bolus 60 µg gonadorelinu/m² tělesného povrchu, min. 25 µg gonadorelinu, což odpovídá ¼ ampulky LHRH Ferring.

Jedna ampulka s 1 ml injekčního roztoku je určena pro jednorázovou aplikaci. Zbývající roztok se znehodnotí.

Způsob podání

Diagnostický injekční roztok LHRH Ferring se podává intravenózně.

Provedení GnRH testu (injekce jednorázové dávky):

- - odběr 2 ml krve ke stanovení výchozí hladiny LH a FSH.
- - poté i.v. injekční bolus 25-100 µg gonadorelinu.
- - po 30 minutách a v případě potřeby ještě po 60, 90, 120 minutách odběry 2 ml krve na radioimunologické stanovení LH a FSH v séru.

Interpretace

Maximální vzestup LH a FSH lze očekávat po 30 minutách. Po bolusovém podání gonadorelinu se při normální funkci hypofýzy za předpokladu normálních až zvýšených úvodních hladin považuje za normální odpověď zvýšení LH o faktor 3 nebo 4.

Test provedený jednou může podat pouze důkaz o dostupnosti hypofyzárních gonadotropinů. Jednorázové podání gonadorelinu však není vhodné pro odlišení hypotalamické a hypofyzární poruchy v každé situaci. K vyhodnocení pituitární rezervy gonadotropinů a k rozlišení mezi pituitární a hypotalamickou poruchou je nezbytný opakovaný test nebo pulsní stimulace GnRH.

Jako alternativu lze použít LUTREPULSE s LUTREPULSE Manager.

U žen podléhá reakce LH a FSH na stimulaci gonadorelinem cyklickému kolísání. Vzestup v luteální fázi je dvojnásobný oproti časně folikulární fázi.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Při poruše funkce jater nebo ledvin může být působení gonadorelinu při stejné dávce delší nebo silnější.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na gonadorelin nebo na jinou pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

Gonadorelin je kontraindikován v těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gonadorelin by se měl s opatrností používat u pacientů s adenomem hypofýzy, protože byl hlášen hemoragický infarkt (apoplexie hypofýzy).

Při provádění stimulačního testu pomocí LHRH Ferring ve folikulární fázi může být vyvolána ovulace. Ve 3 dnech následujících po testu by měla dotyčná používat kontraceptiva (např. kondom).

Aplikace LHRH Ferring může vést k pozitivnímu výsledku dopingových testů. Aplikace LHRH Ferring jako dopingu může vést k poškození zdraví.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů s adenomem hypofýzy byly pozorovány ojedinělé případy přechodných neurologických symptomů a apoplexie hypofýzy, zejména v kombinaci s podáváním TRH (protirelin). V těchto případech musí být podávání gonadorelinu pro účely diagnózy pečlivě zváženo.

Výsledky testů se mohou lišit při použití léčivých přípravků, které ovlivňují pituitární sekreci gonadotropinu, jako jsou androgeny, estrogeny, gestageny nebo glukokortikoidy. Hladina gonadotropinu může být dále dočasně zvýšena po podání spironolaktonu, mírně zvýšena po levodopě a potlačena po podání perorálních kontraceptiv a dioxinu. Současné používání léčivých přípravků vyvolávajících zvýšení hladiny prolaktinu (fenothiazin, antagonisté dopaminu a metoklopropamid) může snížit reakci po podání gonadorelinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici data o použití LHRH v těhotenství.

Ve studiích na zvířatech byla sledována reprodukční toxicita. Neexistují doklady o teratogenním riziku způsobeným gonadorelinem (viz bod 5.3).

Během těhotenství a kojení nevykazuje test s gonadorelinem relevantní výsledky, protože je uvolňování LH blokováno zvýšenou hladinou estrogenu. Proto je stimulace hypofýzy gonadorelinem omezena. Gonadorelin je kontraindikován v těhotenství. O aplikaci při kojení nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňují se.

4.8 Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce**	Anafylaktický šok****
Poruchy nervového systému		Přechodné neurologické symptomy*, apoplexie hypofýzy*
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Reakce v místě injekčního vpichu***	

* U pacientů s adenomy hypofýzy; velmi vzácně byly u pacientů s tumorem hypofýzy pozorovány symptomy jako bolesti hlavy, poruchy vědomí, ochrnutí mozkových nervů, zhoršení zraku až amauroza a hemiplegie.

** Např. bronchiální obstrukce, zrychlená tepová frekvence, návaly, svědění, otoky, svědění a zčervenání obličeje, víček a rtů.

*** Místní reakce (zčervenání), případně spolu s bolestmi, svěděním a otoky.

**** Při pulsní terapii gonadorelinem byly pozorovány ojedinělé případy anafylaktického šoku.

Jako u každého intravenózního podání peptidů nelze vyloučit anafylaktické reakce.

Dále byly pozorovány vegetativní reakce jako bolesti břicha, bolesti hlavy a nevolnost a dále pak hormonální reakce jako silnější menstruační krvácení nebo silnější vaginální výtok.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zvýšení dávky nad doporučenou maximální dávku může vést k reverzibilní inhibici funkce hypofýzy.

V případě předávkování mohou nastat nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Jelikož se gonadorelin z organismu vylučuje rychle, nejsou v případě předávkování nutná žádná opatření.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gonadotropin-releasing hormony
ATC kód: H01CA 01

Gonadorelin je peptidový hormon přítomný v tkáni hypotalamu u člověka a řady zvířecích druhů. Je to fyziologický uvolňující hormon (gonadotropin uvolňující hormon), jehož funkcí je uvolňovat gonadotropiny (luteotropin – LH a folitropin - FSH) z hypofýzy. Za fyziologických podmínek se gonadotropin vylučuje v krátkých pulsech o trvání zhruba 1 minuty v intervalech 60-120 minut.

Syntetický gonadorelin vyráběný podle „mezinárodního standardu“ má totožné složení jako přirozený hypotalamický gonadorelin.

V pokusech na zvířatech gonadorelin stimuluje zrání folikulů a ovulaci u samic uvolňováním LH a FSH. U samců indukuje spermatogenezi a vylučování testosteronu.

Co se týče obecné farmakologie gonadorelinu ani při vysokých dávkách nemá žádný účinek na jiné orgánové funkce kromě gonadotropní částečné funkce předního laloku hypofýzy.

Gonadorelin se podává parenterálně (i.v. nebo s.c.). Při opakovaném podávání a zvýšené dávce nebo při trvalém uvolňování (kontinuální infuze) gonadorelin reverzibilně inhibuje uvolňování gonadotropinu (paradoxní antifertilní účinek).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U člověka i zvířat se gonadorelin po i.v. injekci rychle eliminuje s poločasem kratším než 10 minut. K inaktivaci dochází prostřednictvím exopeptidáz a endopeptidáz v játrech, předním laloku hypofýzy a dalších orgánových tkáních. Nejdůležitějšími inaktivačními orgány jsou játra a ledviny. Při poškození jater nebo renální insuficienci je eliminace pomalejší, takže uvolňování gonadotropinu způsobené gonadorelinem je zvýšeno.

Eliminace gonadorelinu ledvinami se projeví výskytem detekovatelných oligopeptidů v moči. Pro biologickou účinnost gonadorelinu je nutná jeho intaktní struktura a všechny jeho metabolity jsou v terapeutických dávkách neúčinné. Gonadorelin se metabolizuje v játrech a ledvinách. Intaktní metabolity jsou eliminovány ledvinami, eliminace žlučí je malá. Vazba gonadorelinu na bílkoviny je menší než 15 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nebylo prokázáno, že by gonadorelin byl toxický, a to ani ve velmi vysokých dávkách. Gonadorelin však inhibuje funkci varlat (pokles hladiny testosteronu).

Subchronická a chronická toxicita

Ve vysokých dávkách gonadorelin inhiboval testikulární funkci a způsoboval degeneraci androgen dependentních orgánů.

Reprodukční toxicita

Reprodukční toxikologické studie s gonadorelinem u potkanů a králíků prokázala silný luteolytický efekt, zvýšenou fetální resorpci a zvýšenou perinatální mortalitu. U potkanů to vede ke snížení inhibice oxytocinových receptorů s retardací plodu. U plodu byla pozorována retardace růstu (snížená tělesná hmota, opožděná osifikace kosterního systému) v závislosti na dávce. Nebyly zjištěny vnější anomálie či anomálie vnitřních orgánů nebo kosterního systému.

Mutagení a kancerogenní potenciál

Nejsou k dispozici žádné studie o mutagenitě. Vzhledem k tomu, že struktura gonadorelinu je totožná s přirozeným pituitárním gonadorelinem, nepředpokládají se genotoxické vlastnosti.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

D-manitol, voda pro injekci, kyselina octová 99 %.

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat v lednici (2 °C–8 °C).

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněné ampulky 1 ml.

1 ampulka s 1 ml injekčního roztoku

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Německo

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

8. Registrační číslo

21964.00.00

9. Datum první registrace/prodloužení registrace

13.06.1983 / 23.08.2010

10. Datum revize textu

Září 2014

11. Informace pro předepisování

Výdej pouze na lékařský předpis

Máte-li další otázky, použijte e-mailový kontakt: info-service@ferring.de