

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutrelf 3,2 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per injectieflacon 3,2 mg gonadorelinediacetaat.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk van het poeder: een witte gevriesdroogde massa.

Uiterlijk van het oplosmiddel: heldere kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij de vrouw: steriliteit op basis van anti-oestrogeen resistente hypothalame amenorrhoea en anovulatie.

Bij de man: steriliteit of vertraagde puberteit op basis van hypogonadotroop hypogonadisme van hypothalame oorsprong.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Lutrelf 3,2 mg wordt pulsatieel en subcutaan toegediend.

Vrouwen

De pulsintervaltijd is 90 minuten. De dosis is 10 microgram. Indien geen ovulatie optreedt, kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot 20 microgram. Indien gewenst kan de pulsintervaltijd worden verruimd naar 120 minuten. Elke behandelcyclus duurt 2-4 weken, al naar gelang het effect.

Mannen

De pulsintervaltijd dient ongeveer 120 minuten te zijn. De aanvangsdosis bedraagt 5 microgram per puls. Aanpassing dient plaats te vinden op geleide van de testosteronspiegel. Doses hoger dan 20 microgram worden afgeraden. De therapie kan beëindigd worden, indien het doel (virilisatie alsmede fertiliteit) bereikt is. Het wordt aanbevolen de patiënten na beëindiging van de Lutrelf therapie te behandelen met een testosteronpreparaat om de bereikte virilisatie in stand te houden.

Wijze van toediening

Lutrelf wordt subcutaan toegediend via een LutrePulse infusiepomp systeem (LutrePulse set) dat bestaat uit een LutrePulse pod en een LutrePulse Manager. De LutrePulse pod wordt gevuld met de klaargemaakte injectievloeistof en wordt bediend door de LutrePulse Manager. De inhoud van de pod is voldoende voor 3 dagen behandeling. Na 3 dagen gebruik moet de pod worden vervangen door een nieuwe pod.

Specifieke instructies voor het gebruik van de LutrePulse set zijn in een aparte brochure beschreven die meegeleverd wordt met het systeem.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Conditie die kunnen verergeren door gonadale hormonen, zoals:
 - o hormoon-afhankelijke tumoren
 - o ovarium-kysten
 - o oorzaak van de anovulatie anders dan van een hypothalamische oorsprong
- Conditie die kunnen verergeren door een zwangerschap (bijv. hypofyze prolactinoom)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan de behandeling moet de infertiliteit van de partners eenduidig vastgesteld zijn en moeten mogelijke contra-indicaties voor zwangerschap worden opgespoord. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en hypofyze- of hypothalamustumoren, die indien nodig adequaat behandeld moeten worden.

Ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) is een bekend risico bij ovulatie-inductie therapieën maar wordt zelden gezien bij pulsatiele GnRH-therapie. OHSS wijkt af van een ongecompliceerde vergroting van de ovaria.

Naast de ontwikkeling van meerdere follikels, kunnen de oestradiolspiegels te snel stijgen. Ovariële hyperstimulatie kan worden gediagnosticeerd door middel van echografie. De symptomen bij lichte ovariële hyperstimulatie bestaan uit buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige vergroting van de ovaria en ovariële cystes.

In zeldzame gevallen kan een ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom optreden dat levensbedreigend kan zijn. De symptomen hiervan zijn grote ovariële cystes (die kunnen openbarsten), ascites, vaak hydrothorax en gewichtstoename. Zeer zelden kan veneuze of arteriële tromboembolie optreden in combinatie met een OHSS (zie rubriek 4.8).

Multipelle follikelrijping, meerling zwangerschap en spontane beëindiging van een zwangerschap zijn gerapporteerd. Om dit risico te beperken wordt aanbevolen het doseerschema nauwkeurig te volgen en dient de behandeling zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Het infusiegebied moet gecontroleerd worden op tekenen van infectie en irritatie. De behandelend arts moet onmiddellijk worden gewaarschuwd bij het optreden van priapisme (in geval van toepassing bij mannen).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de uitscheiding van gonadotrope hypofysehormonen beïnvloeden kunnen de respons op gonadoreline of zijn analogen veranderen; andere hormonale therapie kan de respons beïnvloeden. Zo kunnen spironolacton en levodopa gonadotrofines stimuleren terwijl fenothiazines, dopamine antagonist, digoxine en geslachtshormonen de gonadotrofine secretie kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lutrelef is niet geïndiceerd voor vrouwen die zwanger zijn.

Bij het constateren van zwangerschap wordt de therapie gestaakt.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens om de effecten van Lutrelef tijdens de periode van borstvoeding te kunnen beoordelen. Tijdens deze periode dient Lutrelef daarom niet toegepast te worden.

Vruchtbaarheid

Lutrelf is bestemd voor toepassing tijdens de vruchtbare leeftijd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Lutrelf op de rijvaardigheid en de bekwaamheid machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen met de frequentie vaak zijn reacties op de injectieplaats inclusief jeuk, urticaria, ontsteking of hematoom.

MedDRA orgaansysteem	Zeer vaak ($\geq 10\%$)	Vaak (≥ 1 en $< 10\%$)	Soms (≥ 0.1 en $< 1\%$)	Zelden ($\geq 0,01$ en $< 0,1\%$)	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Allergische reactie**	Neutraliserende antistoffen****
Zenuwstelsel-aandoeningen					Hoofdpijn*
Maagdarmstelselaandoeningen					Misselijkheid*, buikpijn*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Ovarieel hyperstimulatieve syndroom (OHSS) (zie rubriek 4.4)		Menorragie*, priapisme, meerlingen-zwangerschap, gevoelige borsten, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de injectieplaats***			Hulpmiddel-infusieaangelegenheid

* Tijdens de behandeling van amenorroe in verband met inductie van de ovariële functie, zijn hoofdpijn, misselijkheid, menorragie en buikpijn waargenomen.

** Allergische reacties komen zelden voor. Klinische manifestaties kunnen bestaan uit: cardiovasculaire collaps, hypotensie, tachycardie, bewustzijnsverlies, angioedeem, bronchospasme, dyspnoe, urticaria, of flushing reacties. Een anafylactische reactie is gerapporteerd met het gerelateerde polypeptide gonadoreline hydrochloride.

*** De volgende bijwerkingen zijn waargenomen op de injectieplaats: jeuk, urticaria, ontsteking of hematoom op de katheter plaats.

****Ontwikkeling van antistoffen kan voorkomen bij langdurig gebruik van deze klasse verbindingen, hetgeen kan leiden tot afname van de werkzaamheid.

4.9 Overdosering

Continue, non-pulsatiele blootstelling aan gonadoreline acetaat kan de hypofyse respons tijdelijk verminderen.

Bij vrouwen kan incidenteel bij een te hoge aanvangsdosis een lichte vorm van hyperstimulatie optreden die tot uitdrukking komt in multiële follikelrijping (zie rubriek 4.4).

De behandeling in geval van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine-uitscheidende hormonen, ATC-code: H01CA01

Gonadorelinediacetaat is een synthetisch decapeptide met een chemische samenstelling identiek aan het humane gonadoreline (GnRH of LHRH). Gonadoreline is een pulsgewijs vrijkomend hypothalaam hormoon dat de hypofyse aanzet tot afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH).

Bij vrouwen stimuleert gonadoreline door vrijgifte van LH en FSH de rijping van follikels en ovulatie. Bij mannen induceert het de spermatogenese en uitscheiding van testosteron.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Exogeen met behulp van een infusiepomp toegediend gonadoreline komt in het bloed voor in pulsen, waarvan de breedte bij subcutane toediening groter is dan bij intraveneuze toediening. De pulsintervaltijd is de op de infusiepomp ingestelde. Het (fictief) verdelingsvolume van gonadoreline bedraagt ongeveer 12 liter.

Eiwitbinding

Gonadoreline wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden.

Penetratie in liquor

Gegevens over de penetratie in liquor van gonadoreline zijn niet gerapporteerd (zie *Bijwerkingen*).

Biotransformatie

In de longen, in het bloed en met name in de nieren wordt gonadoreline omgezet in natuurlijke aminozuren en peptiden en wel voornamelijk pyroglutaminezuur en pyroglutamylhistidine. De metabole klaringconstante bedraagt ongeveer 1600 ml/min (ca. 23 ml/min/kg). Bij de verwijdering van metabolieten spelen de nieren een belangrijke rol.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijden van gonadoreline bedragen 3 minuten en 20 minuten voor respectievelijk $t_{1/2\alpha}$ en $t_{1/2\beta}$. Radioactiviteitsmetingen geven aan dat ongeveer 74% van de toegediende dosis binnen 24 uur in de urine wordt uitgescheiden: hiervan ca. 1% als onveranderd gonadoreline, ca. 7% als pyroglutaminezuur en ca. 85% als pyroglutamylhistidine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies voor veiligheidsfarmacologie, acute dosis toxiciteit en reproductietoxiciteit vertonen geen relevant risico voor mensen. Er werd alleen een verhoging in het aantal ovarium corpora lutea bij de rat bij lage IV doses gezien. Er zijn geen herhaalde dosering-, genotoxiciteit- en carcinogeniteit studies uitgevoerd, omdat deze niet nodig worden geacht voor een product met dit karakter.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met gevriesdroogd poeder: mannitol, verdund zoutzuur

Injectieflacon oplosmiddel: natriumchloride, verdund zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar de (on)verenigbaarheid van de gereconstitueerde Lutref oplossing met andere geneesmiddelen. Het poeder dient gereconstitueerd te worden met het meegeleverde

oplosmiddel.

6.3 Houdbaarheid

Lutrelf poeder voor oplossing voor injectie en het oplosmiddel zijn 3 jaar houdbaar.

Bij gebruik van de LutrePulse pod is de klaargemaakte Lutrelf-oplossing in de pod gedurende 3 dagen stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lutrelf 3,2 mg wordt verpakt in een verpakking met 1 injectieflacon à 3,2 mg gonadorelinediacetaat, tezamen met 1 injectieflacon met 10 ml steriele fysiologische zoutoplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lutrelf bevat geen conserveermiddel. De bereiding van de oplossing en het vullen van de pod dient derhalve aseptisch te geschieden.

Lutrelf reconstitutie:

- Was uw handen en de werkplaats conform het protocol aseptisch werken.
- Trek de lipjes van de beschermkappen van de beide injectieflacons open en desinfecteer het oppervlak
- Zuig met een geschikte opzuignaald 3,2 ml van het oplosmiddel op.
- Voeg het opgezogen oplosmiddel toe aan de poederflacon door het oplosmiddel via de wand in de flacon te spuiten.
- De ontstane oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring BV
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lutrelf 3,2 mg is in het register ingeschreven onder RVG 10919.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 mei 1986

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 30 november 2004

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.3, 6.1, 6.3, 6.5, 6.6 en 8:
21 november 2012