

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LH-RH Ferring 0.1 mg/ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml çözelti içeren bir ampul, 0.091 mg gonadoreline eşdeğer, 0.1 mg gonadorelin asetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün yalnızca diyagnostik kullanım içindir.

Hipotalamus, hipofiz ve gonad disfonksiyonlarının teşhisi için:

- Tek doz uygulaması:
Periferden kaynaklanan gonad disfonksiyonları ile merkezi gonadal disfonksiyonları (hipotalamik veya hipofizer yetersizlik) birbirinden ayırmak için uygulanır.
- Tekrarlı doz uygulaması ya da infüzyon:
Hipofiz ya da hipotalamustan kaynaklanan gonadal disfonksiyonları birbirinden ayırmak için (primer veya sekonder "hipotalamik" amenore, ya da endojen gonadorelin yetersizliğine veya yokluğuna bağlı hipogonadotropik hipogonadizm).

Tümör bulunması durumunda (örn. kraniofarinjioma, hipofiz adenomu) yukarıda sözü edilen incelemeler, hipotalamus ve hipofiz bezi disfonksiyonlarının teşhisi ve ileri kontrolleri için kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Teşhis için, intravenöz yoldan tek doz olarak 25 µg veya 100 µg enjekte edilir. Birkaç saatlik aralar ile uygulama tekrarlanabilir veya pulsatil infüzyon yapılabilir.

Erişkinlerde

100 µg gonadorelin i.v. bolus enjeksiyonu (1 ampul LH – RH).

Çocuklarda

Vücut yüzey alanının her m²'si için 60 µg gonadorelin i.v. bolus enjeksiyonu, en az ¼ LH-RH ampule karşılık gelen 25 µg gonadorelin verilmelidir.

Uygulama şekli:

LH-RH intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmaktadır.

GnRH testinin yürütülmesi (tek doz enjeksiyon)

- Bazal LH ve FSH değeri tayini için 2 ml kan alınır.
- Sonra IV 25 – 100 µg LH – RH bolus enjeksiyonu yapılır.
- LH ve FSH ölçümleri için 30 dakika sonra, ayrıca gerekirse 60, 90, 120 dakika sonra 2 ml kan daha alınır.

LH ve FSH'da maksimum artış, yaklaşık 30 dakika sonra beklenir. Normal hipofiz bezi fonksiyonlarında bolus gonadorelin uygulamasından sonra, normal ya da yüksek başlangıç değerine göre 3 veya 4 katlık reaktif bir LH artışı normal olarak kabul edilebilir.

Tek bir test ile sadece hipofizer gonadotropinlerin bulunup bulunmadığı tespit edilebilir. Ancak, tek doz gonadorelin uygulaması, hipotalamik ve hipofiz bezi rahatsızlıklarını birbirinden ayırmak için her zaman uygun değildir. Hipofizer gonadotropin rezervlerini değerlendirmek ve hipofiz ve hipotalamik fonksiyonel rahatsızlıkları birbirinden ayırmak için uygulamanın tekrarı gerekecektir.

Kadınlarda gonadorelin ile stimülasyonu takiben LH ve FSH yanıtı, döngüsel değişikliklere bağlıdır. Luteal fazdaki artış, erken folliküler fazda olduğundan 2 kat daha fazladır.

Gonadorelin, fonksiyonel hipofiz bezinde gonadotropin serbestleşmesini stimüle eder. Uzun bir süre devam eden hipofiz bezi baskılanması durumunda gonadotropin salgısını başlatmak için, tekrarlı uygulama gerekebilir (tekrarlayan enjeksiyonlar ya da pulsatil uygulama).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hasarı ve böbrek yetmezliğinde eliminasyon yavaşlayacağından dolayı gonadotropin salımı artar.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda verilen doz bilgileri dışında özel bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

LH-RH gonadorelin asetat ve yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Gonadorelin, gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gonadorelin hipofiz adenoması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü hemorajik infarktüs (hipofizer apopleksi) bildirilmiştir.

Bu ürün her dozunda 50 mg mannitol (E421) içerse de dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Özellikle TRH (protirelin) ile birlikte uygulandığında olmak üzere, hipofiz adenoması olan hastalarda seyrek olgular halinde, geçici nörolojik semptomlar ve hipofizer apopleksi gözlenmiştir. Bu gibi olgularda, gonadorelinin tanısall amaçlı kullanımı yeniden gözden geçirilmelidir.

Androjen, östrojen, gestajen ve glukokortikoid gibi hipofizin gonadotropin sekresyonunu etkileyen ilaçlar kullanılırsa test sonuçları değişebilir. Bundan başka gonadotropin düzeyi, spironolakton tedavisiyle beraber geçici olarak artabilir, levodopa ile az miktarda artabilir ya da digoksin ve oral kontraseptiflerle beraber kullanıldığında azalabilir. Prolaktin artırıcı ajanlarla (metoklopramid gibi dopamin antagonistleri, fenotiyazin), birlikte tedavi, gonadorelin uygulamasından sonraki reaksiyonu azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadınlarda erken ovulasyona neden olabilir. Doğum kontrolü için gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi

LH-RH'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gonadorelinin insanlarda gebelik esnasında klinik kullanımı, herhangi bir pratik önem taşımaz, çünkü serumda artan östrojen konsantrasyonu hipofizden LH salgısını inhibe eder ve böylelikle gonadorelin uyarıcı etkisini kaybeder. Gonadorelin gebelik süresince kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde gonadorelin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Gonadorelin laktasyon sırasında kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneğine olan etkileri üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Gonadorelin asetatın etki süresinin kısa oluşu nedeniyle, araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin ihmal edilebilir düzeyde olacağı beklenmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Sinir sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Geçici nörolojik semptomlar*, hipofizer apopleksi*

*Hipofiz adenoması olan hastalarda. Bu tip vakalarda, gonadorelin ile teşhis veya tedavi uygulaması yeniden gözden geçirilmelidir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, kaşıntı ve şişlik ile belirginleşen kızarıklık)

Bütün IV enjeksiyonluk peptidlerde olduğu gibi, anafilaktik reaksiyonlar gözardı edilmemelidir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dozun önerilen maksimum dozun ötesine artırılması, hipofiz fonksiyonlarında geçici inhibisyon ile sonuçlanabilir.

Doz aşımı durumunda, bildirilen istenmeyen etkiler oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Gonadorelin hızla vücuttan dışarı atılabildiğinden doz aşımı durumunda önlem alınmasına gerek yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropin serbestleştirici hormonlar

ATC kodu: H01 CA01

Gonadorelin insanların ve çok sayıda hayvan türünün hipotalamus dokusunda bulunan bir peptid hormonudur. Hipofiz bezinden her iki gonadotropinin (LH ve FSH) serbestlenmesini sağlayan, fizyolojik serbestletici hormondur (gonadotropin serbestletici hormon). Fizyolojik koşullarda, gonadorelin 60 – 120 dakikalık aralıklarla, yaklaşık birer dakikalık kısa süreler içinde, kısa pulsasyonlar şeklinde salgılanır.

Avrupa Farmakopesi'ne göre üretilen sentetik gonadorelin asetat, doğal hipotalamik gonadorelin asetat ile aynı yapıya sahiptir.

Gonadorelin hayvan deneylerinde, dişi hayvanlarda LH ve FSH salgılanmasını sağlayarak, folikül olgunlaşmasını ve ovülasyonu uyarır. Erkek hayvanlarda spermatogenezi ve testosteron salgısını uyarır.

Gonadorelinin genel farmakolojisine bakıldığında, yüksek dozlarda bile, ön hipofizdeki parsiyel gonadotropik fonksiyonu dışında, diğer organ fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Gonadorelin parenteral yoldan uygulanır (i.v. ya da s.c.). Tekrarlı uygulama ve dozun yükseltilmesi ya da sürekli salınım (sürekli infüzyon) durumunda, gonadorelin, gonadotropin salgılanmasını geri dönüşümlü olarak inhibe eder (paradoks antifertilite etkisi).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gonadorelin gastrointestinal yoldan az miktarda emilir.

Dağılım:

Proteinlere bağlanma % 15'ten azdır.

Biyotransformasyon:

Gonadorelin karaciğer ve böbreklerde metabolize olur. Bozulmamış metabolitler böbreklerden elimine edilir, safra eliminasyonu düşüktür.

Gonadorelin plazmada hidrolize olur ve inaktif metabolitler olarak idrarla atılır.

Eliminasyon:

İnsanlar ve hayvanlarda gonadorelin, IV enjeksiyondan sonra, 10 dakikadan daha kısa bir yarı-ömür ile, hızla elimine edilir. Deaktivasyon, karaciğer, ön hipofiz ve diğer organ dokularındaki eksopeptidazlar ve endopeptidazlar tarafından gerçekleştirilir. En önemli inaktivasyon organları karaciğer ve böbrektir. Karaciğer bozuklukları veya böbrek yetmezliği durumunda, eliminasyon yavaşlar ve gonadorelin kaynaklanan gonadotropin salımı artar.

Gonadorelinin böbrekten atılımı, oligopeptidlerin idrarda tespit edilebilmesine yol açar. Gonadorelinin bozulmamış yapısı biyolojik aktivite için gereklidir, terapötik dozla oluşan tüm metabolitler biyolojik olarak etkisizdir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gonadorelinin etkisi daha uzun süreli ve daha fazla olabilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Çok yüksek dozlarda bile gonadorelin toksikolojik etki göstermez, fakat testiküler fonksiyonların (testosteronda azalma) inhibisyonuna ve androjene bağımlı organların involüsyonuna neden olur.

Gonadorelinin akut toksisitesi üzerindeki araştırmalar, fare ve sıçanlarda IV enjeksiyondan sonra yapılmıştır.

Sub-kronik ve kronik toksisite

IV uygulamalı çalışmalar sıçanlarda (30 gün), köpeklerde (90 gün), SC uygulamalı çalışmalar ise sıçanlarda (90 gün) yapılmıştır. Yüksek doz gonadorelin, testiküler fonksiyonların inhibisyonuna ve androjene bağımlı organların dejenerasyonuna neden olur.

Lokal tolerans

Tavşanlara yapılan tek uygulamadan sonra (IV, intraarteriyel, paravenöz) özel intolerans belirtileri görülmemiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenisite konusunda veri bulunmamaktadır. Doğal pitüiter gonadorelin ile eşdeğer olan yapısı nedeniyle, genotoksik özellik beklenmez.

Üreme toksisitesi

Sıçan ve tavşanlar ile yapılan deneyler, güçlü bir luteolitik etki ve fetal absorpsiyon ve perinatal ölümlerde artış göstermiştir. Sıçanlarda bu durum, östrojen reseptörlerinin inhibisyonu ile birlikte giden fetus retardasyonuna bağlanmıştır.

Sıçan ve tavşanlarda gonadorelin ile yapılan üreme toksisitesi incelemeleri yüksek luteolitik aktivite, embriyo ölümü ve perinatal ölüm oranında artış göstermiştir. Fetusta doza bağlı büyüme geriliği görülmüştür (vücut kitlesinde azalma, ossifikasyonda gecikme). Eksternal anomaliler ve/veya iç organ ya da iskelet anomalileri saptanmamıştır.

Hamilelik ve laktasyon sırasında gonadorelin kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Teratojenisite

Teratojenik bir etki saptanmamıştır.

Bununla birlikte, gonadorelinin insanlardaki klinik kullanımı, gebelik süresince herhangi bir pratik anlam taşımamaktadır; çünkü serumda artan östrojen konsantrasyonu, hipofizden LH salınmasını inhibe etmekte ve böylelikle gonadorelin uyarıcı aktivitesini kaybetmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Glasiyal asetik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

Geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır, bu nedenle bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2⁰C – 8⁰C arasında buzdolabında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

LH-RH, 1 ampullük ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nurol Plaza No.255 Kat 13
Maslak 34398 İstanbul

Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

122 / 18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ