

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

LUTRELEF 0,8 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Gonadorelina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è LUTRELEF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LUTRELEF
3. Come usare LUTRELEF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LUTRELEF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è LUTRELEF e a cosa serve

Che cos'è Lutrelef

Lutrelef contiene gonadorelina, sostanza artificiale simile all'ormone prodotto naturalmente dall'ipotalamo che ha il compito di stimolare l'ipofisi alla produzione di ormoni sessuali.

Lutrelef è una polvere da sciogliere con un liquido (solvente) prima di essere usata.

Cosa sono l'ipotalamo e l'ipofisi?

L'ipotalamo è una struttura del suo cervello che attiva e controlla la produzione e la liberazione di ormoni sessuali, detti gonadotropine, da parte di una ghiandola chiamata ipofisi, che è posta alla base del cervello. Le gonadotropine prodotte dall'ipofisi agiscono a livello degli organi della riproduzione sessuale: i testicoli nell'uomo e le ovaie nella donna.

A cosa serve Lutrelef

USO TERAPEUTICO

- Ipogonadismo ipogonadotropo femminile (l'ovaio non secerne quantità adeguate o sufficienti di gonadotropine per mancanza di stimolo dall'ipofisi): amenorrea primitiva (assenza di mestruazioni fin dalla nascita) e secondaria (interruzione delle mestruazioni) su base ipotalamica (l'ipotalamo non stimola in maniera corretta l'ipofisi a produrre ormoni sessuali), oligomenorrea (alterazione del ciclo mestruale), cicli mestruali anovulatori (cicli mestruali in cui manca il rilascio dell'ovocita, ovvero una cellula uovo, da parte dell'ovaio), fase luteale inadeguata (inadeguata preparazione dell'endometrio all'impianto dell'embrione).
- Sindrome dell'ovaio policistico (condizione caratterizzata da ovaie ingrandite e con diverse cisti), iperandrogenismi (condizione caratterizzata da eccessiva produzione di ormoni sessuali detti androgeni)
- Ipogonadismo ipogonadotropo maschile (i testicoli non secernono quantità adeguate o sufficienti di ormoni sessuali maschili per mancanza di stimolo dall'ipofisi), compresi i ritardi puberali (ritardo nello sviluppo dei caratteri sessuali, ad es. mancato aumento della dimensione dei testicoli).

USO DIAGNOSTICO

Lutrelf è utilizzato per valutare la produzione di ormoni sessuali nelle sindromi ipotalamo-ipofisarie (condizioni in cui l'ipotalamo non stimola in maniera corretta l'ipofisi a produrre ormoni).

2. Cosa deve sapere prima di usare LUTRELEF

Prima di iniziare il trattamento con Lutrelf sia lei che il suo partner dovete sottoporvi a una valutazione medica per stabilire le cause dell'infertilità (incapacità ad avere figli). In particolare, devono essere state valutate le seguenti condizioni per la somministrazione di un trattamento adeguato:

- Ipofunzionalità della tiroide o delle ghiandole surrenali (condizione in cui alcune ghiandole del suo corpo lavorano meno del solito)
- Elevati livelli dell'ormone chiamato prolattina (iperprolattinemia)
- Tumori dell'ipofisi
- Tumori dell'ipotalamo.

Se sa di essere in una delle condizioni sopra riportate, **avvisi il medico prima di usare LUTRELEF.**

Non usi LUTRELEF nei seguenti casi:

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico all'eparina (una sostanza utilizzata per prevenire e trattare la formazione di grumi di sangue) in caso di somministrazione endovenosa
- soffre di tumori ormono dipendenti (cancro il cui sviluppo è favorito dalla presenza di ormoni)
- soffre di cisti ovariche (piccole sacche piene di liquido che si trovano all'interno o sulla superficie delle ovaie)
- in caso di anovulazione (un ciclo mestruale in cui l'ovaio non produce una cellula uovo) dovuta a cause non di origine ipotalamica (condizioni non influenzate dall'azione dell'ipotalamo)
- se presenta condizioni che possono essere peggiorate da una gravidanza (es. prolattinoma pituitario: un tumore benigno dell'ipofisi).

Avvertenze e precauzioni

In caso di uso diagnostico (per valutare la produzione di ormoni sessuali), il test con Lutrelf deve essere fatto senza aver assunto farmaci che possono interferire con la produzione ed il rilascio di ormoni a cura dell'ipofisi (vedere paragrafo "Altri medicinali e LUTRELEF").

Contatti il medico se soffre di:

- dolore addominale
- distensione addominale (aumento della circonferenza della pancia)
- grave ingrossamento delle ovaie
- aumento di peso
- dispnea (difficoltà respiratoria)
- oliguria (diminuita produzione di urine)
- disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito e diarrea.

Questi potrebbero essere segnali della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) che può diventare grave (vedere paragrafo "Possibili effetti indesiderati").

Contatti il medico se soffre di malattie al fegato o ai reni.

Il trattamento con Lutrelf può aumentare il rischio di:

- maturazioni follicolari multiple (produzione di più cellule uovo da parte dell'ovaio)
- gravidanze multiple (gemellare, trigemellare, ecc.)
- aborto spontaneo.

L'osservanza stretta delle dosi raccomandate e il monitoraggio attento del trattamento riduce la possibilità di insorgenza di questi eventi.

L'area di infusione deve essere monitorata per verificare l'eventuale comparsa di segni di infezione o irritazione. Il catetere e il sito di iniezione devono essere monitorati e cambiati ad intervalli di tempo appropriati a seconda del tipo di catetere intravenoso utilizzato per la somministrazione del farmaco.

Altri medicinali e LUTRELEF

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Ciò è particolarmente importante se sta usando farmaci che possono:

- interferire con la produzione e rilascio di ormoni da parte dell'ipofisi, quali androgeni, estrogeni, progestinici e glucocorticoidi
- innalzare momentaneamente i livelli di gonadotropine, quali spironolattone (farmaco usato per il trattamento di malattie del cuore e del fegato), levodopa (farmaco usato per il trattamento del morbo di Parkinson) o che possono sopprimere il livello di gonadotropine, quali contraccettivi orali (pillola) e digossina (farmaco usato per curare il cuore)
- elevare i livelli di prolattina, quali fenotiazine (tranquillanti) e antagonisti della dopamina (farmaci sedativi)

Gravidanza e allattamento

A causa delle limitate informazioni disponibili, Lutrelef non deve essere usato in gravidanza.

Non è indicato l'utilizzo di Lutrelef durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

3. Come usare LUTRELEF

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Lutrelef deve essere sciolto solo con l'apposito solvente fornito nella confezione.

Lutrelef può essere somministrato sia per via endovenosa che sottocutanea, mediante microinfusori computerizzati e portatili (apparecchi elettronici per la somministrazione automatizzata del farmaco) che rendono possibile regolare la quantità e gli intervalli di somministrazione della dose scelta all'intervallo prefissato fra le somministrazioni.

Le istruzioni sulla somministrazione di Lutrelef sia nel trattamento terapeutico sia nell'uso diagnostico sono riportate nella sezione terminale di questo foglio illustrativo, perché destinate al medico o agli operatori sanitari.

Se usa più LUTRELEF di quanto deve

L'esposizione continua e non-automatizzata a gonadorelina potrebbe ridurre temporaneamente la risposta dell'ipofisi allo stimolo del farmaco.

Nelle donne si è evidenziata occasionalmente una forma moderata di iperstimolazione ovarica se la dose iniziale è troppo alta.

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva di Lutrelef avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista. **Se dimentica di usare LUTRELEF**

Tenuto in considerazione che la somministrazione è continua e automatizzata non può dimenticare di utilizzare Lutrelef. Nel caso in cui noti un malfunzionamento del microinfusore informi il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con LUTRELEF

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista. Tenuto in considerazione che la somministrazione è continua e automatizzata non può interrompere il trattamento con Lutrelef. Nel caso in cui noti un malfunzionamento del microinfusore informi il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il trattamento con Lutrelef può provocare alti livelli di attività delle ovaie che causano una patologia chiamata sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).

L'OHSS si può manifestare con gradi crescenti di gravità.

I sintomi comprendono: ingrossamento delle ovaie, elevati livelli di steroidi sessuali nel siero, accumulo di liquidi nell'addome, nella cavità pelvica e/o toracica.

In casi gravi di OHSS sono stati segnalati: dolore addominale, gonfiore addominale, grave ingrossamento delle ovaie, aumento di peso, nausea, vomito, diarrea, oliguria (diminuita produzione di urina), difficoltà respiratoria.

Effetti indesiderati comuni (si verificano tra 1 e 10 pazienti su 100 trattati)

- Infiammazione delle vene superficiali (tromboflebite superficiale)
- Reazioni locali al sito di iniezione (come prurito, orticaria, infiammazione, infezione, moderate infiammazioni delle vene o lividi)

Effetti indesiderati non comuni (si verificano tra 1 e 10 pazienti su 1.000 trattati)

- Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Effetti indesiderati rari (si verificano tra 1 e 10 pazienti su 10.000 trattati)

- Reazioni allergiche, possono includere: collasso cardiovascolare (forte abbassamento della pressione sanguigna), diminuzione della pressione arteriosa, aumento della frequenza cardiaca, perdita di coscienza, angioedema (gonfiore della pelle e delle mucose), broncospasmo (restringimento del diametro dei bronchi), difficoltà respiratoria (dispnea), orticaria e reazioni di arrossamento della pelle temporaneo.

Sono state riportate reazioni anafilattiche (allergiche) con medicinali contenenti sostanze correlate alla gonadorelina.

Non noti (la frequenza non è calcolabile sulla base dei dati disponibili)

- Mal di testa
- Nausea
- Dolore addominale
- Flusso mestruale anomalo e abbondante (menorragia)
- Erezioni prolungate e dolorose (priapismo)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LUTRELEF

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

La soluzione ricostituita di Lutrelef può essere conservata in condizioni di sterilità per 30 giorni in frigorifero (fra + 4°C e + 8 °C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LUTRELEF

- Il principio attivo è gonadorelina acetato. Un flaconcino con 10,8 mg di polvere contiene 0,8 mg di gonadorelina acetato (corrispondente a 0,73 mg di gonadorelina).
- Gli altri componenti sono:
 - Polvere: mannitolo
 - Solvente: sodio cloruro, acido cloridrico diluito, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di LUTRELEF e contenuto della confezione

Il prodotto è disponibile in confezione da 1 flacone polvere e 1 flacone solvente da 10 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ferring S.p.a. - Via Senigallia 18/2, 20161 Milano

Produttore

Ferring GmbH - Wittland 11, 24109 Kiel (Germania)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:

TRATTAMENTO TERAPEUTICO

Sia le dosi che gli intervalli fra le somministrazioni automatizzate sono stabiliti di volta in volta dal medico specialista.

Dosaggio

Donne

Via endovenosa (e.v.)

- La dose raccomandata di gonadorelina è 5 mcg e.v. per somministrazione automatizzata.
- Ogni 10 giorni il medico valuterà se si è avuta una risposta positiva al trattamento oppure se la dose deve essere aumentata.
- Dopo i primi 10 giorni senza risposta positiva al trattamento il medico aumenterà la dose a 10 mcg/per somministrazione automatizzata.
- Dopo ulteriori 10 giorni di trattamento senza risposta positiva al trattamento il medico aumenterà la dose a 15 mcg/per somministrazione automatizzata.

- Trascorsi ancora 10 giorni, il medico aumenterà la dose a 20 mcg/per somministrazione automatizzata, proseguendo il trattamento per altri 10 giorni.

Per valutare la risposta positiva al trattamento il medico valuterà:

- tramite ecografia lo sviluppo dei follicoli ovarici (cavità a forma di sacco che contiene la cellula uovo) con dimensione > a 10 mm
- tramite prelievo di sangue i livelli di estradiolo (ormone prodotto dalle ovaie) nel sangue a concentrazioni > 100 pg/ml

In caso di somministrazione endovenosa automatizzata deve essere aggiunta eparina (1000 UI) alla soluzione ricostituita per evitare la formazione di grumi di sangue.

Via sottocutanea

- **Iniziare direttamente con la somministrazione di 20 mcg di gonadorelina per somministrazione automatizzata.**

In caso di somministrazione sottocutanea, non verrà né aggiunta eparina alla soluzione di Lutrelif né verrà somministrata soluzione contenente eparina attraverso l'agocannula messa sottocute.

Uomini

Via sottocutanea

- La dose raccomandata è 5 - 10 mcg/per somministrazione automatizzata per via sottocutanea.
- Dopo 90 giorni di terapia il medico valuterà la risposta alla terapia.
- In caso di mancata risposta dopo i primi 90 giorni di terapia, il medico aumenterà la dose a 20 mcg/ per somministrazione automatizzata continuando il trattamento per via sottocutanea per altri 90 giorni.
- In caso di mancata risposta dopo ulteriori 90 giorni il medico somministrerà dosi di 10 - 20 mcg/ per somministrazione automatizzata per via endovenosa.

Per valutare la risposta positiva al trattamento il medico valuterà opportuni parametri clinici in funzione della patologia.

In caso di somministrazione sottocutanea, non verrà né aggiunta eparina alla soluzione di Lutrelif né verrà somministrata soluzione contenente eparina attraverso l'agocannula messa sottocute.

Durata del trattamento

Donne

Per entrambe le vie di somministrazione, proseguire il trattamento fino all'ovulazione (momento durante il quale la cellula uovo viene espulsa dalle ovaie).

La durata del trattamento fino all'ovulazione è di circa 10-20 giorni nei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo (ovaio che non secreta quantità adeguate o sufficienti di ormoni sessuali per mancanza di stimolo dall'ipofisi), talora più prolungata nelle pazienti con policistosi ovarica (ovaia ingrandite e con diverse cisti).

Dopo l'ovulazione continuare la somministrazione di gonadorelina allo stesso regime di dose e frequenza oppure somministrare hCG (gonadotropina corionica, un ormone) 2.000 unità ogni 3 giorni per 3 volte durante la fase luteale (fase del ciclo mestruale solitamente della durata di 14 giorni, ha inizio con l'ovulazione e termina con la mestruazione).

Il trattamento con gonadorelina può essere proseguito fino alla comparsa delle mestruazioni, vale a dire per tutta la durata del ciclo o fino all'impianto di un ovulo fecondato.

Uomini

La durata del trattamento, sia per via sottocutanea che endovenosa, non deve essere inferiore ai 3 mesi.

Nel caso di pubertà ritardata l'inizio della terapia può aver luogo dopo il 15° anno di età.

Modalità di ricostituzione e somministrazione

Somministrazione pulsatile con microinfusori

Somministrazione endovenosa

Il medico specialista deve procedere come segue:

1. Aspirare 3,2 ml di solvente per Lutrelef in una siringa sterile monouso da 5 ml ed iniettarli in un flaconcino di Lutrelef polvere.
2. Aggiungere 0,2 ml di eparina con una siringa alla soluzione così ottenuta.
3. Preparare e attivare il microinfusore portatile seguendo le opportune indicazioni dello stesso.

Somministrazione sottocutanea

Il medico specialista deve procedere come segue:

1. Aspirare 3,2 ml di solvente per Lutrelef in una siringa sterile monouso da 5 ml ed iniettarli in un flaconcino di Lutrelef polvere.
2. Preparare e attivare il microinfusore portatile seguendo le opportune indicazioni dello stesso.

Il paziente dovrà essere addestrato a cambiare il **sito di applicazione sottocutanea** dell'ago ogni **2 - 3 giorni** oppure si dovrà rivolgere ad un operatore sanitario che lo faccia al suo posto.

Con i microinfusori computerizzati e portatili è possibile, impiegando la soluzione ricostituita di Lutrelef ad un'unica concentrazione, somministrare il farmaco ai seguenti intervalli di dosaggi e di pulsazioni:

dosi: 1 - 50 mcg, con un "passo" di 1 mcg

pulsazioni: 5 - 240 minuti, con un "passo" di 5 minuti.

Gli intervalli tipici fra le somministrazioni automatizzate sono:

- donne: 60 - 90 minuti
- uomini: 90 - 120 minuti

Uso diagnostico

L'operatore sanitario procederà come segue:

1. preleverà campioni di sangue venoso 15 minuti ed immediatamente prima della somministrazione di gonadorelina;
2. somministrerà 100 mcg di gonadorelina in un'unica iniezione per via sottocutanea o endovenosa;
3. quindi preleverà campioni di sangue venoso a 15; 30; 45; 60 e 120 minuti dopo la somministrazione.