

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

FACHINFORMATION

1. Bezeichnung des Arzneimittels

TRH FERRING 0,2 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,2 mg Protirelin (Thyreotropin-Releasing-Hormon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Protirelin wird angewendet zur Durchführung des TRH-Testes im Rahmen der Schilddrüsen- und Hypophysendiagnostik.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: 1 - 2½ Ampullen TRH (jede Ampulle enthält 200 µg Protirelin). In der Regel ist bei Erwachsenen eine Dosierung von 200 µg für diagnostische Zwecke ausreichend.

Bei Kindern ab einem Alter von 2 Wochen beträgt die Dosierung 1 Mikrogramm Protirelin/kg Körpergewicht.

Nur sehr wenige Daten liegen bei Neugeborenen, die jünger als 2 Wochen sind, vor. Veröffentlicht wurden Daten zu Dosierungen von 7 bis 20 µg/kg KG.

Art und Dauer der Anwendung

Zur einmaligen i.v. Injektion als Diagnostikum. Bei Wiederholung des Tests sollte ein Zeitabstand von 14 Tagen eingehalten werden.

Intravenöser TRH-Test:

Nach Abnahme von ca. 5 ml Venenblut zur Bestimmung des Serum-Basalwertes von TSH wird TRH FERRING langsam (über mindestens 1 Minute) intravenös injiziert. Nach ca. 30 Minuten werden noch einmal 5 ml Blut für die zweite Bestimmung des Serum-TSH-Spiegels abgenommen. Bei Kindern mit Verdacht auf eine angeborene zentral-bedingte Schilddrüsenunterfunktion ist eine zusätzliche Probe nach 180 Minuten notwendig.

Auswertung des TRH-Testes:

Die Aussage des TRH-Testes ergibt sich aus der Differenz zwischen dem stimulierten Wert und dem Basalwert für TSH (= Δ TSH).

Funktionslage der Schilddrüse	TSH-Spiegel μ U/ml	TSH nach TRH μ U/ml	Δ TSH μ U/ml
1. Euthyreose	≤ 4 normal	≤ 25 Anstieg	$\geq 2 < 25$
2. Hyperthyreose	< 4 niedrig	< 4 kein Anstieg	< 2
3. primäre Hypothyreose	> 4 erhöht	> 25 starker Anstieg	≥ 25
4. Sek. (HVL-)Hypothyreose	nicht nachweisbar	kein Anstieg	—

Wegen des zirkadianen Rhythmus des TSH-Blutspiegels sollten Ausgangswerte und Vergleichswerte zwischen 9 und 17 Uhr erfasst werden, da während dieser Zeit keine wesentlichen Schwankungen der TSH-Blutkonzentrationen zu erwarten sind.

Wurde eine Thyreotropin-supprimierende Therapie durchgeführt, erlaubt der Protirelin-Test erst nach einem mehrwöchigen therapiefreien Intervall eine Aussage über die Schilddrüsenfunktion.

Unter einer Behandlung mit Levothyroxin und/oder Liothyronin soll eine 24stündige Einnahmepause eingehalten werden, wenn ein Protirelin-Test in Verbindung mit einer Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum vorgesehen ist.

4.3 Gegenanzeigen

TRH FERRING darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akutem Herzinfarkt
- instabiler Angina pectoris
- erhöhter Krampfbereitschaft
- ausgeprägter Bronchialobstruktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

TRH FERRING sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Herzrhythmusstörungen
- ischämischer Herzerkrankung
- schlecht eingestelltem Hypertonus

- großen Hypophysentumoren
- Epilepsie
- Asthma bronchiale

Nach thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose kann lange Zeit ein pathologischer Protirelin-Test vorliegen.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen der Schilddrüsenfunktion sind die korrekte Applikation von Protirelin beim intravenösen Test und die Einhaltung des Zeitintervalls für die Bestimmung des stimulierenden Thyreotropin-Wertes erforderlich.

TRH FERRING enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Levothyroxin, Dextrothyroxin und Liothyronin sowie andere Schilddrüsenhormonanaloga wie z.B. Trijodthyroessigsäure, hemmen dosisabhängig den Thyreotropin-Anstieg im Protirelin-Test.

Der Anstieg wird vermindert durch Glukokortikoide, Somatostatin, Dopamin, Bromocriptin, Lisurid, Levodopa, Salicylate, Morphin, Barbiturate und Röntgenkontrastmittel.

Er wird, wenn auch meist nur schwach, verstärkt durch gleichzeitige Gabe von GnRH, GHRH, CRH, Estrogenen, Clomifen, Spironolacton, Jodid, Amiodaron, Lithium, Theophyllin, Metoclopramid, Domperidon, Sulpirid, Chlorpromazin, Biperiden, Haloperidol oder Prostaglandinen.

Die Aussagekraft des Testes kann durch diese Wechselwirkungen jedoch nur in ganz seltenen Fällen beeinflusst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Protirelin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit im Allgemeinen nicht erforderlich.

Schwangerschaft

Protirelin passiert die Plazenta und stimuliert im fetalen Kreislauf die Freisetzung von Thyreotropin, T₃, T₄ und Prolaktin.

Die Datenlage zur Anwendung von TRH bei Schwangeren ist unzureichend.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protirelin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sind nicht bekannt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Protirelin auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei intravenöser Gabe von TRH Ferring ist kurzfristig (über 1 – 3 Minuten) zu rechnen mit Hitzegefühl, Nausea, Harndrang, milden Kopfschmerzen, Benommenheit, Flush, Missempfindungen im Bereich der Abdominal- und Beckenorgane.

MedDRA Systemorganklasse	Gelegentlich (0,1 – 1 %)	Selten (0,01 – 0,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksmissempfindungen	Konvulsionen bei prädisponierten Patienten*
Gefäßerkrankungen	Blutdruckanstieg, Pulsanstieg	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Missempfindungen in der Brust	Asthma bei prädisponierten Patienten**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Erbrechen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Missempfindungen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Engegefühl in der Brust, Hungergefühl	

*Auslösung eines Krampfanfalls bei erhöhter Krampfbereitschaft

**Auslösung eines Asthmaanfalls bei Astmatikern

Wie bei jeder i.v. Injektion von Peptiden ist eine anaphylaktische Reaktion nicht auszuschließen.

Bei einzelnen Patienten mit großen Hypophysentumoren sind in zeitlichem Zusammenhang mit Protirelin-Gaben akute lokale Komplikationen infolge Vergrößerung des Tumors oder Apoplexie der Hypophyse beschrieben worden (Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Hirnnervenlähmungen, Visusminderung bis zur Amaurose, Hemiplegie), die z.T. neurochirurgische Eingriffe erforderlich machten. TRH war dabei in den meisten Fällen in Form eines kombinierten Hypophysentests zusammen mit anderen Substanzen verabreicht worden, so dass nicht klar ist, ob die Komplikationen auf TRH allein zurückgeführt werden können.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Im Falle einer Überdosierung können die gemeldeten Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Da Protirelin schnell aus dem Körper eliminiert wird, müssen bei Überdosierung keine Maßnahmen ergriffen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenfunktions-Tests, Protirelin
ATC-Code: V04C J02

Das an der Hypophyse wirksame TRH wird im Hypothalamus gebildet und gelangt über den Portalvenen-Kreislauf zum Hypophysenvorderlappen. Dort führt es zur Ausschüttung des Thyreotropins mit nachfolgend ansteigendem Serum-Thyreotropin-Spiegel und zur gesteigerten Thyreotropin-Resynthese. Bei Gesunden führt TRH gleichzeitig zu einer Prolaktinausschüttung aus der Hypophyse, beim Prolaktinom ist diese Stimulation abgeschwächt oder fehlt ganz. Dagegen zeigt sich eine TRH-bedingte Ausschüttung von Wachstumshormon (STH, GH) nur bei Akromegalie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Maximale Serumspiegel für Protirelin sind nach intravenöser Gabe nach 2 – 5 Minuten zu erwarten. Entsprechend werden die maximalen Thyreotropin-Spiegel nach 20 – 30 Minuten gefunden. Das Tripeptid Protirelin wird in Serum und Geweben rasch enzymatisch abgebaut. Die Serum-Halbwertszeit liegt bei etwa 3 – 6,5 Minuten, wobei sowohl natives Protirelin als auch Metabolite im Urin ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität des Protirelins liegen nicht vor.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität des Protirelins liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Protirelin ist nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht worden. Ein bakterieller Test auf Genmutation verlief negativ. Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Protirelin passiert die Plazenta. Protirelin erhöhte die Anzahl der Resorptionen im Kaninchen bei der 1,5-fachen humanen Dosis. In der Ratte wurden keine Effekte bei bis zum 6-Fachen der humanen Dosis beobachtet. Untersuchungen an Maus und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Protirelin. Pränatale Protirelin-Exposition beschleunigt, insbesondere in Verbindung mit Glukokortikoiden, die fetale Lungenreife, der "alveolar air expansion index" ist deutlich erhöht und die Überlebenszeit der Frühgeborenen nach einmaliger Protirelin-Gabe höher als bei Kontrolltieren (Lamm, Kaninchen).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 10%.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TRH FERRING 0,2 mg/ml Injektionslösung wird als 1 ml-Einzeldosis in farblosen Glasampullen (Typ I) bereitgestellt.

OP mit 1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung
OP mit 5 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

6079289.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

01.09.1998 / 04.08.2015

10. Stand der Information

August 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende e-mail Adresse: info-service@ferring.de