

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 1 ml soluție injectabilă conține acetat de triptorelină 100 micrograme echivalent cu triptorelină bază liberă 95,6 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml este indicat pentru inhibarea și prevenirea oscilațiilor premature ale valorilor hormonului luteinizant (LH), la femeile care urmează tratament prin hiperstimulare ovariană controlată pentru tehnici de reproducere asistată (TRA).

În studiile clinice, Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml a fost utilizat în cicluri în care hormonul uman foliculostimulant (FSH) recombinant și urinar, precum și gonadotrofina umană de menopauză (hMG) au fost utilizate pentru stimulare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul poate fi început în faza foliculară incipientă (ziua 2 sau 3 a ciclului menstrual) sau în mijlocul fazei luteale (ziua 21-23 a ciclului menstrual sau cu 5-7 zile înainte de debutul preconizat al menstriei). Hiperstimularea ovariană controlată cu gonadotrofine trebuie începută după aproximativ 2-4 săptămâni de tratament cu Gonapeptyl Zilnic. Răspunsul ovarian trebuie monitorizat clinic (inclusiv prin ecografie ovariană efectuată independent sau în asocieră cu măsurarea concentrațiilor de estradiol) și doza de gonadotrofine trebuie ajustată corespunzător. În momentul în care un număr adecvat de foliculi a atins o dimensiune corespunzătoare, tratamentul cu Gonapeptyl Zilnic și gonadotrofina este oprit și se administrează o singură injecție cu hCG pentru a induce maturarea foliculară finală. Dacă fenomenul de inhibare nu este confirmat după 4 săptămâni (determinat numai pe baza buletinelor ecografice evidențiind un endometru descuamat sau de preferință asociate cu măsurarea concentrațiilor de estradiol), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic. Durata totală a tratamentului este, de obicei, cuprinsă între 4 și 7 săptămâni. Atunci când se utilizează Gonapeptyl Zilnic, trebuie asigurat suportul fazei luteale, în conformitate cu procedurile centrelor medicale de reproducere umană asistată.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există recomandări specifice privind dozele pentru subiecții cu insuficiență renală sau hepatică. Un studiu clinic a evidențiat că riscul acumulării de triptorelină la pacientele cu insuficiență hepatică și renală severă este mic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Gonapeptyl Zilnic nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația terapeutică: inhibarea și prevenirea oscilațiilor premature ale valorilor hormonului luteinizant (LH), la femeile care urmează tratament prin hiperstimulare ovariană controlată pentru tehnici de reproducere asistată (TRA).

Mod de administrare

Tratamentul cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul infertilității. Gonapeptyl Zilnic este recomandat pentru administrare prin injecție subcutanată o dată pe zi în peretele abdominal inferior. După prima administrare, se recomandă ca pacienta să rămână sub supraveghere medicală timp de 30 de minute, pentru a se asigura că nu există nicio reacție alergică/pseudo-alergică la injecție. Facilități pentru tratamentul unor astfel de reacții trebuie să fie imediat disponibile. Următoarele injecții pot fi auto-administrate, în măsura în care pacienta cunoaște semnele și simptomele care pot indica hipersensibilitate, precum și consecințele unei asemenea reacții și necesitatea unei intervenții medicale imediate. Locul injectării trebuie schimbat cu regularitate pentru prevenirea lipoatrofiei. Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml este contraindicat în caz de:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la hormonul eliberator de gonadotropină (GnRH) sau la orice alt analog al GnRH
- Sarcină și perioada de alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea agoniștilor GnRH poate cauza reducerea densității minerale osoase. La bărbați, datele preliminare sugerează că utilizarea unui bifosfonat în asociere cu un agonist GnRH poate reduce pierderea minerală osoasă.

Se recomandă prudență deosebită în cazul pacientelor cu factori suplimentari de risc pentru osteoporoză (de exemplu, abuz cronic de alcool etilic, fumătoare, tratament pe termen lung cu medicamente care reduc densitatea minerală osoasă, de exemplu, anticonvulsivantele sau corticosteroizii, antecedente familiale de osteoporoză, malnutriție).

Scăderea densității minerale osoase

Este probabil ca utilizarea agoniștilor GnRH să provoace reducerea densității minerale osoase în medie cu 1% pe lună pe parcursul unei perioade de tratament de șase luni. Fiecare reducere cu 10% a densității minerale osoase este corelată cu un risc mai crescut de aproximativ două-trei ori de producere a fracturilor. Date disponibile în prezent sugerează că la majoritatea femeilor recuperarea pierderii osoase se produce după oprirea tratamentului.

Nu sunt disponibile date specifice pentru pacientele cu osteoporoză stabilită sau cu factori de risc pentru osteoporoză (de exemplu, abuz cronic de alcool etilic, fumătoare, tratament îndelungat cu medicamente care reduc densitatea minerală osoasă, de exemplu, anticonvulsivantele sau corticosteroizii, antecedente familiale de osteoporoză, malnutriție, de exemplu, anorexia nervoasă). Deoarece este mai probabil ca reducerea densității minerale osoase să afecteze cu precădere aceste paciente, tratamentul cu triptorelină trebuie luat în considerare în mod individual pentru fiecare pacientă în parte și trebuie inițiat doar dacă, în urma unei evaluări foarte atente, se stabilește că beneficiile tratamentului depășesc riscurile. Trebuie luate în considerare măsuri suplimentare pentru a contracara pierderea densității minerale osoase.

Trebuie să se confirme absența sarcinii înainte de prescrierea triptorelinei.

În cazuri rare, tratamentul cu agoniști GnRH poate dezvălui prezența unui adenom hipofizar cu celule

gonadotrofe necunoscut anterior. Acești pacienți pot prezenta o apoplexie hipofizară caracterizată prin cefalee bruscă, vărsături, tulburări vizuale și oftalmoplegie.

Pacienții care urmează tratament cu agoniști GnRH (cum este triptorelina) pot prezenta un risc crescut de apariție a depresiei (care poate fi severă). Pacienții trebuie informați asupra acestui risc și tratați corespunzător dacă apar simptome de depresie.

Au fost raportate modificări de dispoziție. Pacienții cu depresie cunoscută trebuie monitorizați îndeaproape pe perioada tratamentului.

Stimularea ovariană trebuie efectuată sub supraveghere medicală strictă.

La pacienți cu insuficiență renală sau hepatică, triptorelina are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 7-8 ore, comparativ cu 3-5 ore la subiecții sănătoși. În ciuda acestei expunerii prelungite, este puțin probabil ca triptorelina să fie prezentă în circulația sanguină în momentul embriotransferului.

O atenție specială trebuie acordată femeilor care prezintă semne și simptome de afecțiuni alergice active sau antercedente cunoscute de predispoziție la alergii. Tratamentul cu Gonapeptyl Zilnic nu este recomandat la femeile cu afecțiuni alergice severe. Femeile cu potențial fertil trebuie examinate cu atenție înainte de începerea tratamentului, pentru a exclude posibilitatea unei sarcini.

TRA se asociază cu un risc crescut de sarcini multiple, pierdere a sarcinii, sarcini ectopice și malformații congenitale. De asemenea, aceste riscuri sunt valabile și în cazul utilizării Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml ca tratament adjuvant în hiperstimularea ovariană controlată. Utilizarea Gonapeptyl Zilnic în hiperstimularea ovariană controlată poate crește riscul de sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) și chisturi ovariene.

La un număr mic de paciente predispuse, este posibil ca recrutarea foliculară, indusă de utilizarea analogilor GnRH și gonadotrofinelor, să crească semnificativ, în special în cazul sindromului ovarelor polichistice.

Ca și în cazul altor analogi GnRH, au existat raportări privind sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) asociat cu utilizarea de triptorelină în combinație cu gonadotrofine.

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO):

SHSO este un eveniment medical distinct de hipertrofia ovariană necomplicată. SHSO este un sindrom care se poate manifesta cu grade crescătoare de severitate. Cuprinde hipertrofie ovariană marcată, concentrații plasmatiche mari ale steroizilor sexuali și o creștere a permeabilității vasculare care poate avea ca rezultat o acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rar, pericardică.

Următoarele simptome pot fi observate în cazuri severe de SHSO: durere abdominală, distensie abdominală, hipertrofie ovariană severă, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree. Evaluarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibre ale electroliților, ascită, hemoperitoneu, efuziuni pleurale, hidrotorax, insuficiență pulmonară acută și evenimente tromboembolice.

Răspunsul ovarian excesiv la tratamentul cu gonadotrofină determină rar SHSO, cu excepția cazului în care hCG este administrată pentru stimularea ovulației. Prin urmare, în cazurile în care se manifestă SHSO, este prudent să se oprească administrarea hCG și să se recomande pacientei să nu întrețină raporturi sexuale sau să utilizeze metode de barieră timp de cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (între 24 de ore până la câteva zile) spre un eveniment medical grav, prin urmare pacientele trebuie supravegheate timp de cel puțin două săptămâni după administrarea de hCG.

SHSO poate fi mai sever și mai prelungit în cazul apariției unei sarcini. Cel mai adesea, SHSO apare după întreruperea tratamentului hormonal și atinge un grad maxim de severitate în aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De obicei, SHSO se rezolvă în mod spontan o dată cu debutul menstriei.

Dacă apare o formă severă de SHSO, tratamentul cu gonadotrofină trebuie întrerupt dacă este încă în curs de administrare, pacienta trebuie spitalizată și inițiat tratamentul specific pentru SHSO, de exemplu repaus, perfuzie intravenoasă cu soluții electrolitice sau coloidale și heparină.

Acest sindrom apare cu o incidență mai mare la pacientele cu boală polichistică ovariană.

Riscul apariției SHSO poate fi mai mare în cazul utilizării de agoniști ai GnRH în asociere cu gonadotrofine, față de utilizarea gonadotrofinelor în monoterapie.

Chisturi ovariene:

Chisturile ovariene pot să apară în faza inițială a tratamentului cu un agonist al GnRH. Acestea sunt, de obicei, asimptomatice și nefuncționale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml cu alte medicamente nu au fost investigate pentru această indicație.

Nu poate fi exclusă posibilitatea interacțiunilor cu medicamente utilizate în mod frecvent, inclusiv medicamente al căror efect este eliberarea de histamină.

În cazul administrării concomitente de triptorelină cu medicamente care afectează secreția de gonadotrofine hipofizare, se recomandă prudență și monitorizarea statusului hormonal al pacientei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml nu este indicat în timpul sarcinii. Posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului de fertilizare. Pe durata tratamentului și până la reluarea menstruațiilor trebuie utilizate metode contraceptive non-hormonale. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul administrării de triptorelină, tratamentul trebuie întrerupt.

Nu există dovezi clinice care să sugereze existența unei legături de cauzalitate între triptorelină și orice anomalii ulterioare în dezvoltarea ovocitului sau în sarcină sau în finalizarea sarcinii, în cazurile în care triptorelina este utilizată în tratamentul de fertilizare.

Datele foarte limitate privind utilizarea triptorelinei în timpul sarcinii nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Date fiind efectele farmacologice, influența nefavorabilă asupra sarcinii și a produsului de concepție nu poate fi exclusă.

Alăptarea

Gonapeptyl Zilnic nu este indicat pentru utilizare în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, datorită profilului său farmacologic, este posibil ca Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității pacientelor de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate frecvent ($\geq 2\%$) în timpul tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml în studiile clinice, fie înainte de, fie pe durata administrării concomitente cu gonadotrofine, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefalee (27%), hemoragie vaginală/pete (24%), durere abdominală (15%), inflamare la locul injectării (12%) și greață (10%).

Este posibil să se producă bufeuri de intensitate ușoară până la severă și hiperhidroză, care nu necesită, de obicei, întreruperea tratamentului.

La începutul tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml, administrarea în asociere cu gonadotrofine poate duce la sindromul de hiperstimulare ovariană. Este posibil să apară hipertrofie ovariană, dispnee, dureri pelvine și / sau abdominale (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Hemoragie

genitală, inclusiv menoragie sau metroragie pot să apară la începutul tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml.

Apariția chisturilor ovariene a fost raportată frecvent (1%) în timpul fazei inițiale a tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml.

În timpul tratamentului cu triptorelină, unele reacții adverse au demonstrat un model general de evenimente hipo-estrogenice asociate cu blocada hipofizo-ovariană, cum sunt tulburări ale somnului, cefalee, modificare a dispoziției, uscăciune vulvovaginală, dispareunie și scădere a libidoului.

Dureri la nivelul sânilor, spasme musculare, artralgie, creștere în greutate, greață, dureri abdominale, disconfort abdominal, astenie, episoade de vedere încețoșată și tulburări de vedere pot să apară în timpul tratamentului cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml.

Cazuri izolate de reacții alergice, localizate sau generalizate, au fost raportate după injectarea de Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecție la nivelul tractului respirator superior, faringită		
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate
Tulburări psihice			Alterare a stării emoționale, depresie	Tulburări ale somnului, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli		
Tulburări oculare				Depreciere a vederii vedere încețoșată
Tulburări vasculare		Bufeuri		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, greață	Distensie abdominală, vărsături		Disconfort abdominal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Hiperhidroză, prurit, erupții cutanate tranzitorii, angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie		Spasme musculare, artralgie
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală		Avort		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Hemoragie vaginală	Durere pelvină, sindrom de hiperstimulare ovariană, dismenoree, chisturi ovariene		Creștere în volum a ovarelor, menoragie, metroragie, uscăciune vulvovaginală, dispareunie, mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Inflamare la locul injectării	Durere la locul injectării/reacție la locul injectării,		Astenie, eritem la locul injectării

		fatigabilitate, simptome asemănătoare gripei		
Investigații diagnostice				Creștere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul la om poate duce la o durată prelungită de acțiune. În caz de supradozaj, tratamentul cu Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml trebuie întrerupt (temporar).

Nu au fost raportate reacții adverse ca urmare a supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai hormonului eliberator de gonadotrofină, codul ATC: L02AE04

Triptorelina (acetat) este un decapeptid de sinteză și un analog al hormonului hipotalamic natural GnRH. Triptorelina are o durată mai lungă de acțiune față de hormonul natural GnRH și un efect bifazic la nivel hipofizar. După o creștere bruscă pronunțată inițială a valorilor LH și FSH (creștere marcată), valorile circulante ale LH și FSH scad datorită desensibilizării receptorului GnRH hipofizar, cu o reducere marcată consecutivă a producției gonadice. Durata de acțiune exactă a Gonapeptyl Zilnic 0,1 mg/1 ml nu a fost stabilită, dar supresia hipofizară se menține timp de cel puțin 6 zile după întreruperea administrării. După întreruperea administrării de Gonapeptyl Zilnic, este de așteptat scăderea în continuare a valorilor circulante ale hormonului LH, valorile LH urmând să revină la valorile de la momentul inițial după aproximativ 2 săptămâni.

Inhibarea hipofizară indusă de Gonapeptyl Zilnic poate preveni oscilația valorilor LH și, astfel, ovulația prematură și/sau luteinizarea foliculară. Utilizarea inhibării cu agonistul GnRH reduce frecvența de anulare a ciclului și îmbunătățește frecvența sarcinilor în ciclurile TRA.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele farmacocinetice sugerează că după administrarea subcutanată a Gonapeptyl Zilnic, biodisponibilitatea sistemică a triptorelinei este de aproximativ 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al triptorelinei este de aproximativ 3-5 ore, aceasta fiind un indicator al faptului că triptorelina este eliminată în decurs de 24 ore și, prin urmare, nu va fi prezentă în circulație în momentul embriotransferului.

Metabolizarea în peptide mai mici și aminoacizi se produce, în principal, în ficat și rinichi. Triptorelina este excretată predominant în urină.

Studiile clinice au indicat că riscul acumulării de triptorelină la pacientele cu insuficiență hepatică și renală severă este mic (adică timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 8 ore la aceste paciente).

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolanii tratați cu triptorelină pe o perioadă lungă de timp, a fost detectată o creștere a numărului tumorilor hipofizare. Se cunoaște faptul că analogii LHRH induc apariția de tumori hipofizare la rozătoare, din cauza reglării sistemului endocrin specifice rozătoarelor, care este diferită de reglarea sistemului endocrin la om. Influența triptorelinei asupra anomaliilor hipofizare la om nu este cunoscută și datele constatate la șobolani sunt considerate ca nerelevante la om.

Triptorelina nu are efecte teratogene, dar există indicații privind întârzierea dezvoltării fătului și parturii la șobolani.

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă) cu dop (cauciuc clorobutilic), piston (polistiren), ac încorporat și teacă rigidă pentru ac în ambalaje de 7.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Se injectează subcutanat întregul conținut al seringii preumplute. Seringa este destinată unei singure utilizări.

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6319/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii – Aprilie 2014

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

August 2023