

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gonapeptyl 0,1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte à 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 100 mikrogram triptorelinacetat tilsvarende 95,6 mikrogram triptorelin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Gonapeptyl er indisert for nedregulering og forebygging av prematur stigning av luteiniserende hormon (LH) hos kvinner som gjennomgår kontrollert hyperstimulering av ovariene i forbindelse med assisterte fertilitetsteknikker (ART).

I kliniske studier har Gonapeptyl blitt brukt i sykler hvor urinderivert og rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (FSH) så vel som humant menotropin (humant menopausegonadotropin (HMG)) ble anvendt for stimulering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling kan påbegynnes i tidlig follikkelfase (menstruasjonssyklusens andre eller tredje dag) eller i midt-luteal fase (menstruasjonssyklusens 21.-23. dag eller 5-7 dager før forventet menstruasjonsblødning). Kontrollert hyperstimulering av ovariene med gonadotropiner bør starte etter omtrent 2-4 ukers behandling med Gonapeptyl. Ovarieresponsen bør monitoreres klinisk (inkludert ultralyd av ovariene, alene eller fortrinnsvis i kombinasjon med måling av serumøstradiol), og gonadotropindosen justeres deretter. Når et passende antall follikler har nådd ønsket størrelse, avsluttes behandlingen med Gonapeptyl og gonadotropiner, og én enkelt injeksjon med humant koriongonadotropin (hCG) gis for å indusere endelig follikulær modning. Dersom nedregulering ikke er bekreftet etter fire uker (bestemt ved ultralyddokumentasjon av utstøtt endometrium, alene eller fortrinnsvis i kombinasjon med måling av serumøstradiol), bør seponering av Gonapeptyl vurderes. Total varighet av behandlingen er normalt 4-7 uker.

Ved bruk av Gonapeptyl bør lutealfasestøtte gis i henhold til fertilitetsklinikkens praksis.

Pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke gitt spesifikke doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En klinisk studie har antydnet at risikoen for akkumulering av triptorelin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon er liten (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Gonapeptyl i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen nedregulering og forebygging av prematur stigning av luteiniserende hormon (LH) hos kvinner som gjennomgår kontrollert hyperstimulering av ovariene i forbindelse med assisterte fertilitetsteknikker (ART).

Administrasjonsmåte

Behandling med Gonapeptyl bør initieres under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av infertilitet.

Gonapeptyl er beregnet til subkutan injeksjon én gang daglig i nedre del av abdomen.

Etter første administrering anbefales det at pasienten er under medisinsk tilsyn i 30 minutter for å overvåke eventuell allergisk/pseudoallergisk reaksjon på injeksjonen. Fasiliteter for behandling av slike reaksjoner bør være i umiddelbar nærhet. Påfølgende injeksjoner kan settes av pasienten selv så lenge pasienten er gjort oppmerksom på tegn og symptomer som kan indikere hypersensitivitet, konsekvensene av slike reaksjoner og nødvendigheten av umiddelbar medisinsk intervensjon.

Injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om bruk og håndtering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Gonapeptyl er kontraindisert i følgende tilfeller:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) eller andre GnRH-analoger
- Graviditet og amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av GnRH-agonister kan føre til redusert bentetthet. Hos menn indikerer preliminære data at bruk av bisfosfonat i kombinasjon med GnRH-agonist kan redusere bentapet. Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med ytterligere risikofaktorer for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholmisbruk, røyking, langvarig behandling med legemidler som reduserer bentettheten (f.eks. antikonvulsiva eller kortikosteroider), familiær anamnese av osteoporose, feilernæring).

Bentap

Bruk av GnRH-agonister kan medføre en gjennomsnittlig reduksjon av bentetthet på 1% per måned i løpet av en seks måneders behandlingsperiode. Hver 10%-reduksjon i bentetthet er forbundet med ca. 2-3 ganger økt risiko for brudd. Hos majoriteten av kvinner antyder dagens tilgjengelige data at bentapet gjenopprettes etter avsluttet behandling. Det finnes ikke spesifikke data for pasienter med etablert osteoporose eller risikofaktorer for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholmisbruk, røyking, langvarig behandling med legemidler som reduserer bentettheten (f.eks. antikonvulsiva eller kortikosteroider), familiær anamnese av osteoporose, feilernæring (f.eks. anorexia nervosa)). Ettersom redusert bentetthet sannsynligvis vil være mer ugunstig for slike pasienter, bør behandling med triptorelin vurderes individuelt og kun initieres – etter nøye vurdering – dersom fordelene ved behandling veier opp for risikoen. Ytterligere tiltak for å motvirke betap bør vurderes.

Før forskrivning av triptorelin, bør det bekreftes at pasienten ikke er gravid.

I sjeldne tilfeller kan behandling med GnRH-agonister avdekke tilstedeværelse av tidligere ukjent gonadotrofcelle-hypofyseadenom. Slike pasienter kan vise seg å ha hypofyseapopleksi karakterisert ved plutselig hodepine, oppkast, synssvekkelse og oftalmoplegi.

Pasienter som får behandling med GnRH-agonister som triptorelin, har økt risiko for tilfeller av depresjon (som kan være alvorlig). Pasienter bør få informasjon og passende behandling dersom de får symptomer.

Humørsvingninger er rapportert. Pasienter med kjent depresjon bør monitoreres nøye under behandling.

Stimulering av ovariene bør gjøres under strengt medisinsk tilsyn.

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, har triptorelin en gjennomsnittlig halveringstid på 7-8 timer sammenlignet med 3-5 timer hos friske personer. Til tross for denne forlengede eksponeringen, forventes det ikke at triptorelin er til stede i sirkulasjonen ved tilbakeføring av embryo.

Det bør utvises spesiell forsiktighet hos kvinner med tegn og symptomer på aktive allergiske tilstander eller kjent allergisk predisponering i anamnesen. Behandling med Gonapeptyl anbefales ikke til kvinner med alvorlige allergiske tilstander.

Fertile/potensielt gravide kvinner bør undersøkes nøye før behandling for å utelukke graviditet.

ART er assosiert med økt risiko for flerlingesvangerskap, abort, ektopisk graviditet og medfødte misdannelser. Slike risiker er også aktuelle ved bruk av Gonapeptyl som tilleggsbehandling ved kontrollert hyperstimulering av ovariene. Bruken av Gonapeptyl ved kontrollert hyperstimulering av ovariene kan øke risikoen for ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) og ovariecyster.

Follikkelrekruttering, induisert ved bruk av GnRH-analoger og gonadotropiner, kan øke markant hos en minoritet av predisponerte kvinner, spesielt ved polycystisk ovariesyndrom.

Som for andre GnRH-analoger, er det rapportert om ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) assosiert med bruk av triptorelin i kombinasjon med gonadotropiner.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

OHSS er en klinisk tilstand som skiller seg fra ukomplisert ovarieforstørrelse. OHSS er et syndrom som manifesteres i ulike alvorlighetsgrader. Syndromet kjennetegnes av uttalt ovarieforstørrelse, høyt serumnivå av kjønnshormoner samt en økning i vaskulær permeabilitet som kan resultere i akkumulering av væske i peritonealt, i pleuralt og, i sjeldne tilfeller, i perikardialt hulrom.

Følgende symptomer kan sees i alvorlige tilfeller av OHSS: Abdominal smerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, deriblant kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan påvise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, pleural effusjon, hydrothorax, akutt åndenød og tromboemboliske hendelser.

For kraftig ovarierespons på gonadotropinbehandling forårsaker sjelden OHSS, med mindre hCG gis for å fremkalle ovulasjon. Det er derfor viktig å ikke administrere hCG ved OHSS, og pasienter bør rådes til ikke å ha samleie eller til å benytte barrieremetoder i minst fire døgn. OHSS kan raskt (innen 24 timer til flere døgn) utvikle seg til en alvorlig medisinsk tilstand. Pasienter bør derfor følges i minst to uker etter hCG-administrering.

Dersom graviditet inntreffer, kan OHSS forverres og forlenges. Vanligvis oppstår OHSS først etter avsluttet hormonbehandling og når maksimal alvorlighetsgrad syv til ti dager senere. Dersom graviditet ikke inntreffer, forsvinner normalt OHSS spontant ved begynnelsen av neste menstruasjonsblødning.

Dersom alvorlig OHSS oppstår, bør eventuell pågående gonadotropinbehandling avbrytes, pasienten innlegges på sykehus og egnet behandling påbegynnes med f.eks. hvile, intravenøs infusjon av oppløsninger med elektrolytter eller kolloider og heparin.

Syndromet forekommer hyppigere hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom.

Risikoen for OHSS kan være økt ved bruk av GnRH-agonister i kombinasjon med gonadotropiner sammenlignet med ved bruk av gonadotropiner alene.

Ovariecyster

Ovariecyster kan forekomme under den innledende fasen av behandlingen med GnRH-agonister. De er normalt asymptomatiske og ikke-funksjonelle.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom Gonapeptyl og andre legemidler er ikke undersøkt for denne indikasjonen. Muligheten for interaksjoner med vanlig anvendte legemidler, inkludert histaminfrisettende legemidler, kan ikke utelukkes.

Når triptorelin gis samtidig med legemidler som påvirker hypofysær sekresjon av gonadotropiner, bør det utvises forsiktighet, og det anbefales at pasientens hormonstatus monitoreres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gonapeptyl er ikke indisert under graviditet. Graviditet må utelukkes før fertilitetsbehandling. Ikke-hormonelle prevensjonsmetoder bør anvendes under behandling fram til menstruasjonen gjeninntre. Dersom en pasient blir gravid under behandling med triptorelin, bør behandlingen seponeres. Det finnes ingen kliniske bevis som antyder en kausal sammenheng mellom bruk av triptorelin i fertilitetsbehandling og eventuelle abnormaliteter i oocyttutviklingen eller graviditet eller utfall. Svært begrensede data med hensyn til bruk av triptorelin under graviditet indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på farmakologiske effekter kan ikke ufordelaktig påvirkning på graviditeten og avkommet utelukkes.

Amming

Gonapeptyl er ikke indisert under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Basert på Gonapeptyls farmakologiske profil er det imidlertid sannsynlig at preparatet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppig rapporterte uønskede hendelser ($\geq 2\%$) under behandling med Gonapeptyl i kliniske studier, enten før eller under koadministrering med gonadotropiner, er listet i tabellen nedenfor. De hyppigste uønskede hendelsene er hodepine (27%), vaginale blødninger/sporblødninger (24%), abdominalsmerter (15%), inflammasjon på injeksjonsstedet (12%) og kvalme (10%).

Milde til kraftige hetetokter og hyperhidrose kan forekomme, men krever normalt ikke seponering av behandlingen.

Ved behandlingsstart kan kombinasjonsbehandling med gonadotropiner medføre ovarialt hyperstimuleringsyndrom. Forstørrede ovarier, dyspné, bekken- og/eller abdominalsmerter kan observeres (se pkt. 4.4). Genital blødning, inkludert menoragi og metroragi, kan forekomme ved behandlingsstart.

Ovariecyster har blitt rapportert som vanlig forekommende (1%) i innledende fase av behandlingen med Gonapeptyl.

Under behandling med triptorelin viste noen bivirkninger et generelt mønster av hypoøstrogene hendelser relatert til hypofysær-ovarial blokkade, slik som søvnforstyrrelser, hodepine, humørforandringer, vulvovaginal tørrhet, dyspareuni og redusert libido. Smerter i brystene, muskelkramper, artralgi, økt vekt, kvalme, abdominalsmerter, abdominalt ubehag, asteni og episoder med tåkesyn og synsforstyrrelser kan forekomme under behandling med Gonapeptyl.

Enkeltilfeller av allergiske reaksjoner, lokale eller generelle, har blitt rapportert etter injeksjon med Gonapeptyl.

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Øvre luftveisinfeksjon Faryngitt			
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet		
Psykiatriske lidelser			Humørforandringer Depresjon	Frykt	Søvnforstyrrelse Redusert libido
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet			
Øyesykdommer					Synsforstyrrelse Tåkesyn
Karsykdommer			Hetetokter		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal-smerter Kvalme	Abdominal distensjon Oppkast			Abdominalt ubehag
Hud- og underhuds-sykdommer			Hyperhidrose Utslett	Kløe Blemmer	Angioødem Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Rygg smerter			Muskelkramper Artralgi
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser		Abort			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal-blødning	Bekkensmerter Ovarialt hyperstimulerings-syndrom Dysmenoré Ovariecyster	Smerter i brystene	Vaginal utflod	Ovarieforstørrelse Menoragi Metroragi Vulvovaginal tørrhet Dyspareuni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Inflammasjon på injeksjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet Reaksjoner på injeksjonsstedet Erytem på injeksjonsstedet Utmattelse Influensalignende sykdom			Asteni
Undersøkelser					Økt vekt

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering hos menneske kan resultere i forlenget virketid. Ved overdosering bør behandling med Gonapeptyl avbrytes (midlertidig).

Det er ikke rapportert om bivirkninger som en følge av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropinfrigjørende hormonanaloger; ATC-kode: L02A E04.

Triptorelin(acetat) er et syntetisk decapeptid og en analog til det naturlige hypotalamushormonet GnRH. Triptorelin har lengre virketid enn naturlig GnRH og har en bifasisk effekt på hypofysenivå.

Etter en innledende kraftig og plutselig økning i LH- og FSH-nivåene ("flare-up"), avtar nivåene av sirkulerende LH og FSH på grunn av hypofysær GnRH-reseptordesensitivisering, med påfølgende markant reduksjon i gonadal produksjon. Nøyaktig virketid av Gonapeptyl er ikke bestemt, men hypofysær suppresjon opprettholdes i minst seks dager etter seponering. Etter avsluttet behandling med Gonapeptyl forventes et ytterligere fall i sirkulerende LH-nivå. LH-nivået når utgangsnivået igjen etter omtrent to uker.

Gonapeptyl-indusert nedregulering av hypofysen kan forhindre prematur stigning ("surge") av LH og derved prematur ovalusjon og/eller follikulær luteinisering. Bruken av nedregulering med GnRH-agonist reduserer hyppigheten av sykluskanselleringer og forbedrer graviditetsraten under ART-sykler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske data antyder at systemisk biotilgjengelighet av triptorelin er nærmere 100% etter subkutan administrering av Gonapeptyl.

Elimineringshalveringstiden av triptorelin er ca. 3-5 timer, hvilket indikerer at triptorelin elimineres innen 24 timer og derfor ikke vil være til stede i sirkulasjonen ved tilbakeføring av embryo.

Omdanning til mindre peptider og aminosyrer finner primært sted i lever og nyrer.

Triptorelin utskilles hovedsakelig i urinen.

Kliniske studier antyder at risikoen for akkumulering av triptorelin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon er liten (halveringstiden er ca. åtte timer hos slike pasienter).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Langtidsbehandling med triptorelin hos rotte har vist en økning i hypofysetumorer. Det er kjent at LHRH-analoger induserer hypofysetumorer hos gnagere. Dette skyldes en gnager-spesifikk regulering av det endokrine systemet som skiller seg fra reguleringen hos menneske. Triptorelins påvirkning på hypofyseabnormaliteter hos menneske er ukjent, og observasjonene hos rotte anses ikke som relevante for menneske.

Triporelin er ikke teratogent, men det er indikasjoner på forsinket føtal utvikling og fødsel hos rotte.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitetsstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid

Eddiksyre, konsentrert (for justering av pH)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én ml oppløsning i ferdigfylt engangssprøyte (glass) med stempelstopper (klorbutylgummi), stempelstav (polystyren), integrert kanyle og stiv kanylebeskytter i pakningsstørrelser á 7.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injisér hele volumet i den ferdigfylte engangssprøyten subkutan. Kun til engangsbruk.

Ingen spesielle forholdsregler med hensyn til destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS

Postboks 4445 Nydalen

0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.08.2010 / 30.11.2012

10. OPPDATERINGSDATO

17.12.2024