

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gonapeptyl 0,1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty 1 ml ruisku injektionestettä, liuosta sisältää 100 mikrogrammaa triptoreliinasetaattia vastaten 95,6 mikrogrammaa triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gonapeptyl 0,1 mg/ml on tarkoitettu estämään ja ehkäisemään ennenaikaisia luteinisoivan hormonin (LH) erityshuippuja naisilla, jotka läpikäyvät kontrolloidun munasarjojen hyperstimulaation osana avusteisia lisääntymismenetelmiä.

Kliinisissä tutkimuksissa Gonapeptyl 0,1 mg/ml -valmistetta on käytetty hoitajaksoissa, joissa stimulaatioon käytettiin virtsaperäistä ja rekombinanttia ihmisen FSH-hormonia ja ihmisen menopausaalista gonadotropiinia (hMG).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito voidaan aloittaa follikulaarivaiheen alkupuolella (kuukautiskierron 2. tai 3. päivänä) tai luteaalivaiheen keskivaiheilla (kierron 21.–23. päivänä/5–7 vuorokautta ennen kuukautisvuodon oletettua alkua). Kontrolloitu munasarjojen hyperstimulaatio gonadotropiineilla aloitetaan noin 2–4 viikon Gonapeptyl-hoidon jälkeen. Munasarjojen vastetta seurataan kliinisesti (esim. pelkän kaikututkimuksen avulla tai mieluummin kaikututkimuksen ja estradiolimitausten yhdistelmää käyttäen) ja gonadotropiiniannosta muutetaan asianmukaisesti. Kun sopiva määrä munarakkuloita on kasvanut riittävän suuriksi, Gonapeptyl- ja gonadotropiinihoito lopetetaan ja potilaalle annetaan yksi hCG-injektio munarakkulan kypsyttämiseksi. Gonapeptyl-hoidon lopettamista tulee harkita, jos 4 viikon kuluessa ei saavuteta vastetta (määritelty kohdun limakalvon ohenemisen toteamiseksi joko pelkän kaikututkimuksen perusteella tai mieluummin kaikututkimuksen ja estradiolimitausten yhdistelmää käyttäen). Hoidon kokonaiskesto on yleensä 4–7 viikkoa. Gonapeptyl-hoidon aikana luteaalivaihetta tulee tukea lapsettomuushoitoa antavan klinikan tavanomaisen käytännön mukaisesti.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Kliininen tutkimus osoitti, että triptoreliinin kumulaation riski on pieni potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Gonapeptyl 0,1 mg/ml ei ole tarkoituksen mukainen lapsilla indikaatiossa:
Luteinisoivan hormonin (LH) erityshuippujen estäminen ja ehkäiseminen naisilla, jotka läpikäyvät kontrolloidun munasarjojen hyperstimulaation osana avusteisia lisääntymismenetelmiä.

Antotapa

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -hoito tulee aloittaa lapsettomuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Gonapeptyl on tarkoitettu annettavaksi injektiona alavatsan ihon alle kerran vuorokaudessa. Potilaan vointia tulee seurata 30 minuutin ajan lääkkeen ensimmäisen antokerran jälkeen allergisten/pseudoallergisten reaktioiden varalta. Tällaisten reaktioiden välittömään hoitoon on varauduttava. Ensimmäisen injektion jälkeen potilas voi annostella lääkkeen itse, kunhan hänelle on kerrottu yliherkkyysoireiden merkeistä, oireista ja seurauksista ja siitä, että ne vaativat välittömästi lääkärin hoitoa. Pistoskohtaa tulee vaihdella lipoatrofian ehkäisemiseksi. Käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Gonapeptyl 0,1 mg/ml on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys gonadotropiineja vapauttavalle hormonille (GnRH) tai jollekin muulle GnRH-analogille.
- Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

GnRH-agonistien käyttö voi pienentää luuntiheyttä. Alustavien tutkimustulosten mukaan bisfosfonaatin käyttö samanaikaisesti GnRH-agonistin kanssa voi vähentää luukatoa miehillä.

Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on muita osteoporoosin riskitekijöitä (esim. krooninen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikaishoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä kuten epilepsialääkkeet tai kortikosteroidit, sukuanamneesissa osteoporoosi, aliravitsemus).

Luuntiheyden pieneneminen

GnRH-agonistien käyttö pienentää todennäköisesti luuntiheyttä noin 1 % kuukaudessa kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Jos luuntiheys pienenee 10 %:lla, murtumariski suurenee noin kaksinkolminkertaiseksi.

Tämänhetkisen saatavilla olevan tiedon mukaan luukato korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen valtaosalla naisista.

Potilaista, joilla on todettu osteoporoosi tai osteoporoosin riskitekijöitä (esim. krooninen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikaishoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä kuten epilepsialääkkeet tai kortikosteroidit, sukuanamneesissa osteoporoosi, aliravitsemus, esim. anorexia nervosa), ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Luuntiheyden pieneneminen on näillä potilailla todennäköisempiä kuin muilla, joten triptoreliinihoitoa on harkittava potilaskohtaisesti ja aloitettava vain, jos hoidon edut vaikuttavat huolellisen arvioinnin jälkeen sen riskejä suuremmilta. Tällöin on harkittava lisätoimia luuntiheyden pienenemisen estämiseksi.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen triptoreliinin määräämistä.

GnRH-agonistien käyttö voi harvoissa tapauksissa paljastaa aiemmin diagnosoimattoman gonadotropinooman. Näillä potilailla voi olla pituitaarinen apopleksia, jonka ominaispiirteitä ovat äkillinen päänsärky, oksentelu, näköhäiriöt ja oftalmoplegia.

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten triptoreliinilla, on suurentunut depressio-tapausten riski (depressio saattaa olla vaikea). Potilaille tulee antaa tietoa riskistä ja mahdollisia oireita on hoidettava asianmukaisesti.

Mielialan vaihtelusta on raportoitu. Potilaita joilla on depressio, täytyy seurata tarkasti hoidon ajan.

Munasarjojen stimulaation tulee tapahtua lääkärin tarkassa valvonnassa.

Potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, triptoreliinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 7–8 tuntia ja terveillä henkilöillä 3–5 tuntia. Altistusajan pitenemisestä huolimatta triptoreliinia ei todennäköisesti ole verenkierrossa alkionsiirron aikaan.

Varovaisuutta on noudatettava etenkin naisilla, joilla on merkkejä ja oireita aktiivisesta allergiasta tai joiden anamneesissa on allergiataipumusta. Gonapeptyl-hoitoa ei pidä antaa naisille, joilla on vaikeita allergioita. Hedelmällisessä iässä olevat naiset on tutkittava tarkasti ennen hoitoa, jotta raskauden mahdollisuus voidaan poissulkea.

Hedelmöityshoitoihin liittyy suurentunut monisikiöisten raskauksien, keskenmenojen, kohdunulkoisten raskauksien ja synnynnäisten epämuodostumien riski. Nämä riskit koskevat myös Gonapeptyl 0,1 mg/ml – valmisteen käyttöä liittämissä hoito-ohjeissa muna- ja munasarjojen hyperstimulaatioissa. Gonapeptylin käyttöä muna- ja munasarjojen hyperstimulaatioissa voi suurentaa muna- ja munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ja munasarjakystien riskiä.

GnRH-analogien ja gonadotropiiniin käytön aiheuttama munarakkulojen aktivoituminen voi olla huomattavan runsasta pienellä osalla sille alttiita potilaita, etenkin munasarjojen monirakkulataudissa.

Kuten muidenkin GnRH-analogien käytön yhteydessä, triptoreliinin käyttöön samanaikaisesti gonadotropiiniin kanssa on ilmoitettu liittyvän muna- ja munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Hyperstimulaatio-oireyhtymä eroaa komplisoitumattomasta munasarjojen turpoamisesta. OHSS:n vaikeusaste vaihtelee. Siihen liittyy huomattavaa munasarjojen turpoamista, seerumin sukupuolihormonipitoisuuksien suurenemista ja verisuonten läpäisevyyden lisääntymistä, mikä voi aiheuttaa nesteen kertymistä vatsaonteloon, keuhkopussinonteloon ja harvoin sydänpussinonteloon. Vaikean OHSS:n oireita voivat olla vatsakipu, vatsan turvotus, vaikea munasarjojen turpoaminen, painon nousu, hengenahdistus, oliguria ja ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voidaan todeta hypovolemia, hemokonsentraatio, elektrolyytitasapainon häiriöitä, askites, vatsakalvon ontelon verenkertymä, pleuraeffuusio, nesteen esiintyminen keuhkopussin ontelossa, akuutteja hengitysvaikeuksia ja tromboembolisia laskimotapahtumia.

Munasarjojen liiallinen vaste gonadotropiinihoitoon johtaa harvoin OHSS:aan, ellei hCG-hormonia käytetä ovulaation aikaansaamiseen. Hyperstimulaatiotapauksissa onkin syytä olla käyttämättä hCG-hormonia ja neuvoa potilasta pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään estemenetelmää vähintään 4 päivän ajan. OHSS voi edetä nopeasti (24 tunnin tai usean vuorokauden kuluessa) vakavaksi tilaksi, joten potilaiden vointia on seurattava vähintään kaksi viikkoa hCG-hormonin annon jälkeen.

OHSS voi vaikeutua ja pitkittyä, jos raskaus alkaa. Oireyhtymä kehittyy useimmiten hormonihoidon päätyttyä, ja oireet ovat vaikeimmillaan noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Tila menee yleensä itsestään ohi kuukautisten alettua.

Jos potilaalle kehittyy vaikea OHSS, mahdollinen gonadotropiinihoito tulee keskeyttää, potilas tulee ottaa sairaalahoitoon ja hänelle tulee antaa spesifistä hoitoa, johon kuuluvat esim. lepo ja elektrolyytti- tai kolloidiliuos infuusiona ja hepariini.

Oireyhtymän ilmaantuvuus on suurempi potilailla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti.

Oireyhtymän riski voi olla suurempi käytettäessä GnRH:n agonisteja yhdessä gonadotropiiniin kanssa kuin pelkän gonadotropiinihoidon yhteydessä.

Munasarjakystat

Munasarjakystia voi esiintyä GnRH:n agonistihoidon alkuvaiheessa. Ne ovat yleensä oireettomia ja ei-toiminnallisia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu tämän käyttöaiheen yhteydessä.

Yhteisvaikutusten mahdollisuutta muiden yleisessä käytössä olevien lääkkeiden kanssa, esim. histamiinia vapauttavien aineiden kanssa, ei voida poissulkea.

Kun triptoreliinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat aivolisäkkeen gonadotropiinieritykseen, on noudatettava varovaisuutta ja potilaan hormonipitoisuuksien seuraamista suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana. Raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen hedelmällisyysoidon aloittamista. Hoidon aikana on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisyä, kunnes kuukautiset alkavat. Jos potilas tulee raskaaksi triptoreliinihoidon aikana, hoito on lopetettava.

Käytettäessä triptoreliinia osana hedelmöityshoitoa ei ole kliinisiä viitteitä siitä, että triptoreliinin käytön ja mahdollisten sitä seuraavien munasolujen kehitykseen, raskauteen tai raskauden lopputulokseen kohdistuvien häiriöiden välillä olisi syy-yhteyttä.

Hyvin rajalliset tiedot triptoreliinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Farmakologisten vaikutusten perusteella raskauteen ja sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida poissulkea.

Imetys

Gonapeptyliä ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Valmisteen farmakologisen profiilin vuoksi sillä ei kuitenkaan todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa joko ennen gonadotropiinin samanaikaista käyttöä tai sen aikana usein (≥ 2 %) ilmoitetut haittatapahtumat luetellaan seuraavassa taulukossa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky (27 %), verenvuoto emättimestä/tiputteluvuoto (24 %), vatsakipu (15 %), pistoskohdan tulehdus (12 %) ja pahoinvointi (10 %).

Lieviä tai voimakkaita kuumia aaltoja ja liiallista hikoilua voi esiintyä, mutta ne eivät yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä.

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -hoidon alussa samanaikainen hoito gonadotropiinien kanssa voi johtaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään. Munasarjojen turpoamista, hengenahdistusta, lantion alueen kipua ja/tai vatsakipua voi esiintyä (ks. kohta 4.4). Gonapeptyl 0,1 mg/ml -hoidon alussa voi esiintyä verenvuotoa emättimestä, esim. runsasta kuukautisvuotoa tai epäsäännöllisiä kohtuvuotoja.

Munasarjakystia on ilmoitettu esiintyvän yleisesti (1 %) Gonapeptyl-hoidon alkuvaiheessa.

Jotkin triptoreliinihoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset ovat olleet yleisiä aivolisäkkeen ja munasarjojen toiminnan estoon liittyviä hypoestrogenisia tapahtumia, kuten unihäiriöt, päänsärky,

mielialan muutokset, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus, yhdyntäkivut ja sukupuolivietin heikkeneminen.

Gonapeptyl 0,1 mg/ml -hoidon aikana voi esiintyä rintojen kipua, lihaskrampeja, nivelkipua, painonnousua, pahoinvointia, vatsakipua, epämiellyttävää tunnetta vatsassa, asteniaa, näön hetkellistä hämärtymistä ja näköhäiriöitä.

Gonapeptyl-injektion jälkeen on ilmoitettu yksittäisiä paikallisia tai yleistyneitä allergisia reaktioita.

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100)	Tuntematon
Infektiot		Ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus		
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Psykykkiset häiriöt			Mielialan vaihtelut, masennus	Unihäiriöt, sukupuolivietin heikkeneminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus		
Silmät				Näköhäiriöt, näön hämärtyminen
Verisuonisto		Kuumat aallot		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi	Vatsan pullotus, oksentelu		Epämukava tunne vatsassa
Iho ja ihonalainen kudος				Liiallinen hikoilu, kutina, ihottuma, angioedeema, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		Lihaskramppit, nivelkipu
Raskausajan, synnytyksen ja synnytyksen jälkeisen tilan häiriöt		Keskenmeno		
Sukupuolielimet ja rinnat	Verenvuoto emättimestä	Lantion alueen kipu, munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä, kuukautiskivut, munasarjakystat		Munasarjojen turpoaminen, epäsäännölliset kohtuvuodot, runsas kuukautisvuoto, ulkosynnyttimien ja emättimen

				kuivuus, yhdyntäkivut, rintojen kivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan tulehdus	Injektiokohdan kipu, injektiokohdan reaktio, väsymys, flunssankaltaiset oireet		Voimattomuus, pistoskohdan punoitus
Tutkimukset				Painon nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa ihmisellä vaikutuksen keston pitenemiseen. Yliannostustapauksessa Gonapeptylihoito tulee keskeyttää.

Yliannoksen seurauksena ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet
ATC-koodi: L02AE04

Triptoreliini (asetaatti) on synteettinen dekaopeptidi ja hypotalamuksen erittämän luonnollisen GnRH-hormonin analogi. Triptoreliinin vaikutus kestää pidempään kuin luonnollisen GnRH:n, ja se vaikuttaa aivolisäkkeeseen kaksivaiheisesti. Alussa tapahtuvan LH- ja FSH-pitoisuuksien äkillisen runsaan suurenemisen (ns. flare) jälkeen aivolisäkkeen GnRH-reseptorien desensitisaatio johtaa verenkierron LH- ja FSH-pitoisuuksien pienemiseen ja sukurauhasten toiminnan huomattavaan heikkenemiseen. Gonapeptyli 0,1 mg/ml -valmisteen vaikutuksen tarkkaa kestoja ei ole vahvistettu, mutta aivolisäketoininnan estyminen säilyy vähintään 6 vuorokautta valmisteen annon päätyttyä. Gonapeptylihoidon päätyttyä verenkierron LH-pitoisuudet pienenevät todennäköisesti entisestään, mutta palautuvat lähtötasolle noin 2 viikon kuluttua.

Gonapeptylin aiheuttama aivolisäketoininnan vaikutuksen väheneminen voi estää LH-erityshuippujen muodostumista ja siten myös ennen aikaista ovulaatiota ja/tai munarakkulan luteinisoitumista. GnRH:n

agonistilla toteutettava aivolisäketoininnan vaikutuksen väheneminen pienentää keskeytyvien hedelmöityshoitokiertojen määrää ja parantaa hoitokiertojen raskausprosentteja.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikan tiedot viittaavat siihen, että ihon alle injisoidun Gonapeptylin triptoreliinin systeeminen biologinen hyötyosuus on lähes 100 %. Triptoreliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3–5 tuntia. Triptoreliini eliminoituu siis 24 tunnissa eikä sitä näin ollen ole enää verenkierrossa alkionsiirron aikaan. Triptoreliini metaboloituu pienemmiksi peptideiksi ja aminohapoiksi pääasiallisesti maksassa ja munuaisissa. Triptoreliini erittyy lähinnä virtsaan.

Kliiniset tutkimukset osoittivat, että triptoreliinin kumulaation riski on pieni potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (puoliintumisaika on näillä potilailla noin 8 tuntia).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaista triptoreliinihoitoa saaneilla rotilla havaittiin aivolisäkekasvaimien määrän suurenemista. LHRH-analogien tiedetään aiheuttavan aivolisäkkeen kasvaimia jyrsijöillä. Tämä johtuu jyrsijöiden umpierityksen säätelystä, joka on erilainen kuin ihmisillä. Triptoreliinin vaikutusta aivolisäke muutoksiin ihmisillä ei tunneta, mutta rotilla havaituilla poikkeavuuksilla ei katsota olevan merkitystä ihmisille.

Triptoreliini ei ole teratogeeninen, mutta rotilla on havaittu viitteitä sikiönkehityksen ja synnytyksen viivästymisestä.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuos esitäytetyssä ruiskussa (lasia), jossa on männän tulppa (klorobutyylikumia), mäntä (polystyreenia), integroitu neula ja kova neulansuojus. Pakkauskoot ovat 7 ja 28.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injisoi esitetytyn kertakäyttöisen ruiskun koko sisältö ihon alle. Vain yhtä käyttökertaa varten.

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28222

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2010 / 30.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gonapeptyl 0,1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionsspruta med 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mikrogram triptorelinacetat motsvarande 95,6 mikrogram triptorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gonapeptyl 0,1 mg/ml är avsett för nedreglering och förebyggande av för tidig LH-utsöndring hos kvinnor som genomgår kontrollerad överstimulering av ovarierna vid assisterad befruktning (ART).

I kliniska studier har Gonapeptyl 0,1 mg/ml använts i cykler där urinderivat och rekombinant humant follikelstimulerande hormon (FSH) och humant menopausgonadotropin (HMG) använts för stimulering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling kan påbörjas i den tidiga follikulära fasen (dag 2 eller 3 i menstruationscykeln) eller mitt i lutealfasen (dag 21-23 i menstruationscykeln eller 5-7 dagar före förväntad menstruation). Kontrollerad hyperstimulering av ovarierna med gonadotropiner bör påbörjas efter ca 2-4 veckors Gonapeptyl-behandling. Ovariesvar bör övervakas kliniskt (inklusive ultraljud av ovarierna enbart eller helst i kombination med mätning av östradiolnivåer) och gonadotropindosen justeras i enlighet härmed. När ett lämpligt antal folliklar har uppnått lämplig storlek ska behandling med Gonapeptyl och gonadotropin upphöra och en enstaka injektion hCG administreras för att inducera den slutliga follikelmognaden. Om nedreglering inte bekräftats efter 4 veckor (fastställt med ultraljud av endometriet, helst i kombination med östradiolmätning), ska utsättning av Gonapeptyl övervägas. Total behandlingstid är vanligen 4–7 veckor. Vid användning av Gonapeptyl ska luteal fas stöd tillhandahållas enligt praxis vid reproduktionskliniken.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga särskilda dosrekommendationer ges för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. En klinisk studie tydde på att risken för ackumulering av triptorelin i patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion är liten (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Gonapeptyl 0,1 mg/ml för den pediatrika populationen med indikationen: Nedreglering och förebyggande av för tidig LH-utsöndring hos kvinnor som genomgår kontrollerad överstimulering av ovarierna vid assisterad befruktning (ART).

Administreringssätt

Behandling med Gonapeptyl 0,1 mg/ml bör initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av infertilitetsbehandling. Gonapeptyl är avsett för subkutan injektion en gång dagligen i nedre delen av buken. Efter den första administreringen ska patienten hållas under medicinsk övervakning i 30 minuter för att säkerställa att allergisk/pseudoallergisk reaktion mot injektionen inte uppträder. Utrustning för behandling av sådana reaktioner ska finnas omedelbart tillgängliga. Påföljande injektioner kan administreras av patienten själv, så länge hon är medveten om tecken och symtom på överkänslighet, konsekvenserna av en överkänslighets-reaktion och behovet av omedelbar medicinsk åtgärd. Injektionsstället ska varieras för att förebygga lipoatrofi. För bruksanvisning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Gonapeptyl 0,1 mg/ml är kontraindicerat om patienten har något av följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) eller någon annan GnRH-analog
- Graviditet och amning

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med GnRH-agonister kan leda till en minskning av bentätheten. Hos män visar preliminära data att användning av bifosfonat i kombination med en GnRH-agonist kan minska förlusten av benmassa.

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med andra riskfaktorer för osteoporos (t ex kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten t ex antiepileptika eller kortikosteroider, osteoporos i släkten, undernäring).

Minskning av bentätheten

Behandling med GnRH-agonister leder sannolikt till en minskning av bentätheten med i genomsnitt 1% per månad under en sexmånaders behandlingsperiod. Varje 10% -ig minskning av bentätheten förknippas med en dubbel eller trefaldig risk för fraktur.

Tillgängliga data visar att hos majoriteten av kvinnorna upphör förlusten av benmassa efter avslutad behandling.

Det finns inga tillgängliga data för patienter med osteoporos eller med riskfaktorer för osteoporos (t ex kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten t ex antiepileptika eller kortikosteroider, osteoporos i släkten, undernäring t ex anorexi). Eftersom minskning av bentätheten sannolikt är mer skadlig hos dessa patienter bör behandling med triptorelin övervägas på individuell basis och endast initieras efter en mycket noggrann värdering huruvida fördelarna av behandlingen överväger riskerna. Man bör överväga åtgärder för att motverka förlust av benmassa.

Graviditet bör uteslutas innan förskrivning av triptorelin.

I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister avslöja förekomsten av ett tidigare okänt gonadotrop hypofysadenom. Dessa patienter kan uppträda med hypofysär apoplexi karakteriserad av plötslig huvudvärk, kräkningar, synstörningar och oftalmoplegi.

Det föreligger en ökad risk för fall av depression (eventuellt svår) hos patienter som behandlas med GnRH-agonister som triptorelin. Patienten ska informeras om denna risk och lämplig behandling ska sättas in om symtom uppkommer.

Humörförändringar har rapporterats. Patienter med känd depression bör övervakas noga under behandlingen.

Stimulering av ovarierna ska genomföras under strikt medicinsk övervakning.

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har triptorelin en genomsnittlig terminal halveringstid på 7–8 timmar jämfört med 3–5 timmar hos friska försökspersoner. Trots denna förlängda exponering förväntas inte triptorelin finnas kvar i blodet vid tiden för embryoöverföring.

Försiktighet ska iakttas hos kvinnor med tecken och symtom på aktiva allergiska tillstånd eller känd benägenhet för allergi i anamnesen. Behandling med Gonapeptyl tillrådes inte till kvinnor med svåra allergiska tillstånd. Fertila kvinnor bör undersökas noggrant innan behandlingen påbörjas för att uteslutas möjligheten för att vara gravid.

ART är förknippat med en ökad risk för flerbördsgraviteter, missfall, ektopiska graviteter och medfödda missbildningar. Dessa risker gäller också för Gonapeptyl vid kontrollerad hyperstimulering av ovarierna. Användningen av Gonapeptyl vid kontrollerad hyperstimulering av ovarierna kan öka risken för ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) och ovariecystor.

Follikelstimulerande behandling, inducerad genom användning av GnRH-analoger och gonadotropiner, kan öka markant hos en minoritet av predisponerade patienter, särskilt vid polycystiskt ovariesyndrom

Som med andra GnRH-analoger har ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) rapporterats vid användning av triptorelin i kombination med gonadotropiner.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

OHSS är ett kliniskt tillstånd skilt från okomplicerad ovariell förstoring. OHSS är ett syndrom med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av markant ovariell förstoring, höga serumnivåer av könshormoner och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ökad vätska i peritoneum, pleura och, mera sällan, perikardiet.

Följande symtom kan observeras i allvarliga fall av OHSS: Buksmärta, utspänd buk, uttalad ovariell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom omfattande illamående, kräkning och diarré. Den kliniska bilden kan omfatta hypovolemi, hemokoncentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitonium, pleurautgjutning, hydrothorax, andningssvårigheter och tromboemboliska komplikationer.

Ovanligt kraftig ovariell respons på gonadotropinbehandling ger sällan upphov till OHSS, såvida inte hCG har administrerats för att initiera ägglossningen. Vid överstimulering är det därför klokt att undvika användning av hCG och råda paret att avhålla sig från samlag eller råda dem att använda icke-hormonell preventivmetod under åtminstone fyra dygn. OHSS kan snabbt (inom 24 timmar till flera dygn) utvecklas till ett allvarligt tillstånd, och patienten bör därför följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

OHSS kan bli allvarligare och mer långdraget om patienten blir gravid. Oftast uppträder OHSS efter att hormonbehandlingen har avslutats och når maximal svårighetsgrad cirka 7-10 dagar senare. OHSS klingar vanligtvis av spontant i och med att menstruationen startar.

Om allvarlig OHSS uppträder ska eventuell pågående gonadotropinbehandling avbrytas och patienten läggas in på sjukhus för specifik OHSS-behandling t ex med vila, intravenös infusion med elektrolytlösning eller kolloider och heparin.

Syndromet uppträder i högre frekvens hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS). Risken för OHSS kan vara högre vid användning av GnRH-agonister i kombination med gonadotropiner än vid användning av enbart gonadotropiner.

Ovariecystor

Ovariecystor kan uppträda under den initiala fasen av behandling med GnRH-agonist. De är vanligen asymtomatiska och utan funktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Gonapeptyl 0,1 mg/ml och andra läkemedel vid denna indikation. Risken för interaktioner med vanligen använda läkemedel, inklusive histaminfrisättande läkemedel, kan inte uteslutas.

Försiktighet bör iaktas och patientens hormonnivåer bör övervakas när triptorelin ges samtidigt med läkemedel som påverkar hypofysens sekretion av gonadotropiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gonapeptyl 0,1 mg/ml är inte indicerat under graviditet. Graviditet måste uteslutas före fertilitetsbehandlingens början. Icke-hormonell preventivmetod ska användas under behandlingen tills menstruationen återkommer. Om en patient blir gravid medan hon får triptorelin ska behandlingen avslutas.

Det finns inga kliniska bevis på ett orsakssamband mellan triptorelin och eventuella åtföljande avvikelser på oocytutveckling eller graviditet eller utfall när triptorelin används vid fertilitetsbehandling. Mycket begränsade data från användning av triptorelin under graviditet visar inte på en högre risk för medfödda missbildningar. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på de farmakologiska effekterna kan en ogynnsam inverkan på graviditet och foster inte uteslutas.

Amning

Gonapeptyl är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid har Gonapeptyl på grund av sin farmakologiska effekt sannolikt ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligen ($\geq 2\%$) rapporterade biverkningar under behandling med Gonapeptyl i kliniska studier, antingen före eller vid samadministrering med gonadotropiner, listas i tabellen nedan. De vanligaste biverkningarna är huvudvärk (27%), vaginalblödning/mellanblödning (24%), buksmärta (15%), inflammation vid injektionsstället (12%) och illamående (10%).

Milda till svåra värmevallningar och kraftig svettning kan förekomma men kräver vanligen inget avbrytande av behandlingen.

I början av behandling med Gonapeptyl 0,1 mg/ml kan kombinationen med gonadotropiner resultera i ovariellt hyperstimuleringsyndrom. Ovariell förstoring, dyspné, smärta i bäcken eller buk kan förekomma (se avsnitt 4.4). Genital blödning, inklusive menorrhagi och metrorragi, kan förekomma i början av behandlingen med Gonapeptyl 0,1 mg/ml.

Ovariecystor har rapporterats som vanliga (1%) under den initiala fasen av behandling med Gonapeptyl.

Under behandling med triptorelin följde vissa biverkningar ett allmänt mönster av hypo-östrogena symtom förknippade med hypofysär blockad såsom sömnstörningar, huvudvärk, humörsvängningar, vulvovaginal torrhet, dyspareuni och minskad libido.

Bröstsmärta, muskelkramper, artralgi, viktökning, illamående, buksmärta, obehagskänsla i buken, asteni och perioder med dimsyn och synstörningar kan förekomma under behandling med Gonapeptyl 0,1 mg/ml.

Enstaka fall av allergiska reaktioner, lokala eller allmänna, har rapporterats efter injektion av Gonapeptyl.

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Övre luftvägsinfektion, faryngit		
Immunsystemet				Överkänslighet
Psykiska störningar			Humörförändringar, depression	Sömnstörningar, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Ögon				Försämrad syn, dimsyn
Blodkärl		Värmevallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Utspänd buk, kräkningar		Obehagskänsla i buken
Hud och subkutan vävnad				Kraftig svettning, klåda, utslag, angioödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta		Muskelkramper, artralgi
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		Missfall		
Reproduktionssystem och bröstörtel	Vaginalblödning	Bäckensmärta, OHSS, dysmenorré, ovarie-cystor		Ovariell förstoring, menorragi, metrorragi, vulvovaginal torrhet, dyspareuni, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Inflammation vid injektionsstället	Smärta/reaktion vid injektionsstället, trötthet, influensaliknande symtom		Asteni, erytem vid injektionsstället
Undersökningar				Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser hos människa kan resultera i en förlängd verkan. Vid överdosering ska behandling med Gonapeptyl utsättas.

Inga biverkningar har rapporterats efter överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

ATC-kod: L02AE04

Triptorelin (acetat) är en syntetisk decapeptidanalogue till det naturliga gonadotropinfrisättande hormonet (GnRH) som utsöndras via hypofysen. Triptorelin har en längre verkningsstid än naturligt GnRH och har en bifasisk effekt på hypofysnivån. Efter en initialt hög plötslig ökning av LH- och FSH-nivåer (uppflamning) minskar LH- och FSH-nivåerna i blodet på grund av hypofysens GnRH-receptor-desensibilisering, med en påföljande markant minskning av gonadproduktionen. Den exakta verkningsstiden av Gonapeptyl har inte fastställts men hypofys-suppressionen bibehålls i minst 6 dygn efter sista administreringen. Efter utsättande av Gonapeptyl kan en fortsatt sänkning av LH-nivåer i blodet förväntas, med återställda LH-nivåer till utgångsvärdet efter cirka 2 veckor.

Den Gonapeptyl-inducerade nedregleringen av hypofysen kan förebygga LH-sekretion och därigenom prematur ovulering och/eller follikulär luteinisering. Användning av nedreglering med GnRH-agonist minskar den cykliska elimineringsfrekvensen och förbättrar frekvensen i ART-cyklerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data tyder på att den systemiska biotillgängligheten av triptorelin efter subkutan administrering av Gonapeptyl är nära 100%. Halveringstiden i eliminationsfasen är ungefär 3–5 timmar för triptorelin, vilket tyder på att triptorelin elimineras inom 24 timmar och därför inte finns kvar i blodet vid tiden för embryoöverföring. Metabolism till mindre peptider och aminosyror inträffar huvudsakligen i levern och njurarna. Triptorelin utsöndras huvudsakligen via urinen.

Kliniska studier visade att risken för ackumulering av triptorelin hos patienter med gravt nedsatt lever- och njurfunktion är liten (dvs en halveringstid om cirka 8 timmar i dessa patienter).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor som behandlats med triptorelin under lång tid har en ökning av tumörer i hypofysen observerats. Det är känt att hypofystumörer hos gnagare i samband med LHRH-analoger har

förekommit på grund av den specifika regleringen av det endokrina systemet, vilket skiljer sig från människa. Påverkan av triptorelin på hypofysmissbildningar hos människa är okänd och observationerna på råttor anses inte vara relevanta för människa.

Triptorelin är inte teratogent, men det finns tecken på försenad fosterutveckling och nedkomst hos råttor.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i en förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylgummi), sprutkolv (polystyren), fast kanyl och hårt kanylskydd i förpackningsstorlekar om 7 eller 28.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Injicera hela innehållet i den förfyllda engångssprutan subkutant. Endast för engångsbruk. Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28222

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.4.2010 / 30.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.5.2019