

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 är indicerat 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 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 tyder 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 till den pediatrika populationen av Gonapeptyl 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 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 är det lämpligt att patienten hålls 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 är kontraindicerat vid:

- 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 gonadotropt 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.

Särskild hänsyn ska tas hos kvinnor med tecken och symtom på aktiva allergiska tillstånd eller känd allergi i anamnesen. Behandling med Gonapeptyl tillrådes inte till kvinnor med svåra allergiska tillstånd.

ART är förknippat med en ökad risk för flerbördsgraviditeter, missfall, ektopiska graviditeter 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 hyperstimuleringssyndrom (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 hyperstimuleringssyndrom (OHSS) rapporterats vid användning av triptorelin i kombination med gonadotropiner.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (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 och andra läkemedel vid denna indikation. Risken för interaktioner med vanligen använda läkemedel, inklusive histaminfrisättande läkemedel, kan inte uteslutas.

Försiktighet bör iakttas och patientens hormonella status bör övervakas när triptorelin ges samtidigt med läkemedel som påverkar hypofysens sekretion av gonadotropiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gonapeptyl 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 menorrage och metrorrage 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, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Övre luftvägsinfektion, faryngit			
Immunsystemet			Överkänslighet		
Psykiska störningar			Humör-förändringar, depression	Rädsla	Sömnstörningar, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel			
Ögon					Försämrad syn, dimsyn
Blodkärl			Värmevallningar		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Dyspné	
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Utspänd buk, kräkningar			Obehagskänsla i buken
Hud och subkutan vävnad			Kraftig svettning, utslag	Klåda, blåsor	Angioödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta			Muskelkramper, artralgi
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		Missfall			
Reproduktionssystem och bröstkörtel	Vaginal blödning	Bäckensmärta, OHSS, dysmenorré, ovariecystor	Ont i bröstet	Vaginal flytning	Ovariell förstoring, menorragi, metrorragi, vulvovaginal torrhet, dyspareuni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Inflammation vid injektionsstället	Smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, trötthet, influensaliknande symtom			Asteni
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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Överdoser hos människa kan resultera i en förlängd verkan. Vid överdosering ska behandling med Gonapeptyl (temporärt) 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). 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, 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 visar 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 andra 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 förpackningsstorlek om 7.

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 Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43503

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-05-21/2012-11-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-19