Gonapeptyl Daily

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gonapeptyl Daily 0,1 mg/1 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie avec une solution injectable de 1 ml contient 100 microgrammes d'acétate de triptoréline, équivalent à 95,6 microgrammes de triptoréline sous forme de base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gonapeptyl Daily est indiqué dans la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire et la prévention des pics précoces d'hormone lutéinisante (LH) dans le cadre d'une induction de l'ovulation chez des femmes prises en charge dans le cadre d'une Aide Médicale à la Procréation (AMP).

Lors des essais cliniques, Gonapeptyl Daily a été utilisé lors de cycles de stimulation réalisés à l'aide de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), recombinante et urinaire, et la gonadotrophine post-ménopausique humaine (hMG).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement peut être initié lors de la phase folliculaire précoce (2ème ou 3ème jour du cycle menstruel) ou en milieu de phase lutéale (21-23ème jour du cycle menstruel ou 5 – 7 jours avant le début prévu des menstruations). La stimulation ovarienne avec les gonadotrophines doit être débutée après environ 2 – 4 semaines de traitement par Gonapeptyl Daily. La réponse ovarienne doit être surveillée cliniquement (y compris à l'aide d'une échographie ovarienne seule ou, de préférence, en association avec la mesure des taux d'œstradiol) et la dose de gonadotrophines doit être ajustée en conséquence. Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint la taille souhaitée, le traitement par Gonapeptyl Daily et la gonadotrophine est arrêté et une injection de gonadotrophine chorionique (hCG) est réalisée afin déclencher l'ovulation. Si la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire n'est pas confirmée après 4 semaines de traitement (sur la base d'une échographie ovarienne de préférence associée à la mesure des taux d'œstradiol), l'arrêt de Gonapeptyl Daily pourra être envisagé. La durée totale du traitement est habituellement de 4 – 7 semaines. Sous Gonapeptyl Daily, la phase lutéale doit être soutenue conformément aux pratiques du centre médical de procréation.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Une étude clinique a montré que le risque d'accumulation de la triptoréline est faible chez les patientes souffrant d'une grave insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Gonapeptyl Daily dans la population pédiatrique dans l'indication : la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire et la prévention des pics précoces d'hormone lutéinisante (LH) dans le cadre d'une induction de l'ovulation chez des femmes prises en charge dans le cadre d'une Aide Médicale à la Procréation (AMP).

Mode d'administration

Le traitement par Gonapeptyl Daily doit être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'infertilité. Gonapeptyl Daily est administré en injection sous-cutanée quotidienne dans la partie inférieure de l'abdomen. Après la première administration, il est recommandé de garder la patiente sous surveillance médicale pendant 30 minutes afin de s'assurer de l'absence de réactions allergiques/pseudo-allergiques lors de l'injection. Un plateau technique destiné à traiter ces réactions doit être immédiatement disponible. La patiente peut s'auto-administrer les injections suivantes dans la mesure où elle connaît les signes et les symptômes pouvant indiquer une hypersensibilité, les conséquences d'une telle réaction et la nécessité d'une intervention médicale immédiate. Le site d'injection doit varier pour prévenir la survenue d'une lipoatrophie. Pour le mode d'emploi et la manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Gonapeptyl Daily est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- hypersensibilité à GnRH ou tout autre analogue de la GnRH;
- période de grossesse et d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'agonistes de la GnRH peut induire une diminution de la densité minérale osseuse. Chez l'homme, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association avec un agoniste de la GnRH peut réduire la perte minérale osseuse.
Une prudence particulière est de mise chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires pour l'ostéoporose (p.ex. alcoolisme chronique, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments réduisant la densité minérale osseuse, p.ex. anticonvulsivants ou corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Perte de densité minérale osseuse

L'utilisation d'agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse de 1% par mois en moyenne sur une période de six mois de traitement. Chaque réduction de 10% de la densité minérale osseuse est associée à un risque fracturaire environ deux à trois fois plus élevé.
Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que la récupération de la perte osseuse survient après la fin du traitement.
Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant les patients ayant une ostéoporose avérée ou des facteurs de risque pour l'ostéoporose (p.ex. alcoolisme chronique, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments réduisant la densité minérale osseuse, p.ex. anticonvulsivants ou corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition (p.ex. anorexie)). Etant donné qu'une diminution de la densité minérale osseuse aura vraisemblablement un effet délétère chez ces patients, il faut envisager le traitement par la triptoréline au cas par cas et ne l'instaurer que si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques, après une évaluation extrêmement minutieuse. Il convient d'envisager l'adoption de mesures complémentaires visant à contrecarrer la diminution de la densité minérale osseuse.

Il convient de confirmer que la patiente n'est pas enceinte avant de lui prescrire de la triptoréline.

Dans de rares cas, le traitement par des agonistes de la GnRH peut révéler la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope non identifié auparavant. Ces patients peuvent présenter une apoplexie hypophysaire, caractérisée par l'apparition soudaine de céphalées, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Chez les patients traités par des agonistes de la GnRH tels que la triptoréline, il existe un risque accru de dépression (qui peut être sévère). Informer les patients à ce sujet et instaurer un traitement adéquat en cas d'apparition de symptômes.

Des modifications de l'humeur ont été rapportées. Les patients présentant une dépression avérée doivent être étroitement surveillés pendant le traitement.

La stimulation ovarienne doit avoir lieu sous stricte surveillance médicale.

Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie terminale moyenne de la triptoréline est de 7 – 8 heures contre 3 – 5 heures chez les sujets sains. Malgré cette exposition prolongée, il n'est pas attendu que la triptoréline soit encore présente dans la circulation lors du transfert de l'embryon.

Une attention particulière doit être portée aux femmes présentant des signes et les symptômes d'une allergie active ou des antécédents allergiques connues. Le traitement par Gonapeptyl Daily n'est pas conseillé chez les femmes souffrant d'allergies sévères. Les femmes en âge de procréer doivent être examinées attentivement avant le traitement pour exclure une grossesse.

L'AMP est associée à un risque accru de grossesses multiples, de fausses-couches, de grossesses extra-utérines et de malformations congénitales. Ces risques existent également avec l'utilisation de Gonapeptyl Daily en traitement de désensibilisation dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée. L'utilisation de Gonapeptyl Daily dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée peut augmenter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et de kystes ovariens.

Le recrutement folliculaire, induit par l'utilisation des analogues de la GnRH et des gonadotrophines, peut être significativement accru chez une minorité de patientes prédisposées, en particulier en cas de syndrome des ovaires polykystiques.

Comme avec d'autres analogues de la GnRH, des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) ont été rapportés lors de traitements associant la triptoréline aux gonadotrophines.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO)

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est un événement médical distinct de la stimulation ovarienne non compliquée. Il comprend une augmentation importante de la taille des ovaires, des taux d'E2 élevés et une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut conduire à l'apparition d'un exsudat dans la cavité péritonéale, pleurale et, plus rarement péricardique.
Les symptômes suivants peuvent être observés dans des cas graves d'HSO : douleur abdominale, distension abdominale, augmentation importante de la taille des ovaires, prise de poids, dyspnée, oligurie et symptômes gastro-intestinaux y compris nausées, vomissements et diarrhée. L'examen clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax, une détresse pulmonaire aiguë et des épisodes thromboemboliques.
Une réponse ovarienne excessive au traitement par gonadotrophine donne rarement lieu à un HSO, sauf si l'hCG est utilisée pour déclencher l'ovulation. Par conséquent, en cas d'HSO il est prudent de ne pas injecter l'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser des méthodes de contraception mécanique pendant au moins 4 jours. L'HSO peut progresser rapidement (de 24 heures à plusieurs jours) et devenir un événement médical grave, les patientes doivent donc être suivies pendant au moins deux semaines en cas d'administration d'hCG.

L'HSO peut être plus grave et d'une durée plus longue en cas de survenue d'une grossesse. Le plus souvent, l'HSO se produit après l'arrêt du traitement hormonal et sa gravité est maximale environ sept à dix jours après l'arrêt du traitement. Habituellement, l'HSO se résout spontanément avec l'apparition des menstruations.
Si un HSO grave apparaît, l'administration de gonadotrophine doit être arrêtée si elle était encore en cours. La patiente doit être hospitalisée et prise en charge par un traitement spécifique de l'HSO, à savoir, repos, perfusions de solutions d'électrolytes ou de colloïdes et d'héparine.

Ce syndrome est observé avec une incidence plus élevée chez les patientes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques. Le risque d'HSO peut être plus important lors de la prescription d'agonistes de la GnRH en association avec les gonadotrophines que lors de l'utilisation des gonadotrophines seules.

Les kystes ovariens

Les kystes ovariens peuvent apparaître lors de la phase initiale du traitement avec l'agoniste de GnRH. Ils sont habituellement asymptomatiques et non fonctionnels.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée dans cette indication. La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les produits libérant de l'histamine, ne peut être exclue.
Lorsque la triptoréline est administrée concomitamment avec des médicaments agissant sur la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines, il est recommandé d'être prudent et de surveiller le statut hormonal du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Gonapeptyl Daily n'est pas indiqué pendant la grossesse. Toute grossesse doit donc être exclue avant le début du traitement. Il convient d'utiliser des méthodes contraceptives non hormonales pendant le traitement et jusqu'à la reprise des menstruations. Si une grossesse survient chez une patiente en cours de traitement par la triptoréline, le traitement doit être arrêté.

Lorsque la triptoréline est utilisée dans le cadre d'un traitement de la fertilité, aucune donnée clinique ne permet de supposer l'existence d'un lien de causalité entre la triptoréline et toute anomalie ultérieure éventuelle du développement des ovocytes, de la grossesse ou de l'issue de celle-ci.

Les données sur l'utilisation de la triptoréline pendant la grossesse sont très limitées et n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformation congénitale. Chez l'animal, les études réalisées ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des effets pharmacologiques, un effet négatif sur la grossesse et le fœtus ne peuvent être exclus.

Allaitement

L'utilisation de Gonapeptyl Daily est contre-indiquée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, en raison de son profil pharmacologique, Gonapeptyl Daily n'aura pas ou aura une influence négligeable sur la capacité de la patiente à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les évènements indésirables fréquemment constatés (≥ 2%) dans les essais cliniques sous Gonapeptyl Daily, avant ou pendant l'administration des gonadotrophines, sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Les événements indésirables les plus fréquents sont les maux de tête (27%), le saignement vaginal/spotting (24%), la douleur abdominale (15%), l'inflammation au site d'injection (12%) et les nausées (10%).

Des bouffées vasomotrices légères à sévères et une hyperhidrose peuvent survenir et ne nécessitent généralement pas l'interruption de la thérapie.

Au début du traitement par Gonapeptyl Daily, l'association avec des gonadotrophines peut induire un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie des ovaires, une dyspnée, une douleur pelvienne et/ou abdominale peuvent s'observer (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des hémorragies génitales, incluant des ménorragies et des métrorragies, peuvent survenir au début du traitement par Gonapeptyl Daily.

La survenue de kystes ovariens a été fréquemment (1%) rapportée pendant la phase initiale du traitement par Gonapeptyl Daily.

Pendant le traitement par triptoréline, certains effets indésirables présentaient un profil général de symptômes hypo-œstrogéniques associés au blocage hypophyso-ovarien, tels que des troubles du sommeil, des céphalées, une altération de l'humeur, une sécheresse vulvo-vaginale, une dyspareunie et une diminution de la libido.
Une douleur mammaire, des spasmes musculaires, des arthralgies, une prise de poids, des nausées, une douleur abdominale, un inconfort abdominal, une asthénie ainsi que des épisodes de vision floue et des troubles visuels peuvent survenir pendant le traitement par Gonapeptyl Daily.

Des cas isolés de réactions allergiques, locales ou générales, ont été rapportés après une injection de Gonapeptyl Daily.

Systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite			
Affections du système immunitaire			hypersensibilité		
Affections psychiatriques			modifications de l'humeur, dépression	peur	troubles du sommeil, diminution de la libido
Affections du système nerveux	maux de tête	vertiges			
Affections oculaires					troubles visuels, vision floue
Affections vasculaires			bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				dyspnée	
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, nausée	distension abdominale, vomissements			gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			hyperhidrose, éruption cutanée	prurit, cloques	œdème de Quincke, urticaire
Affections musculo-squelettiques et sytémiques		douleur dorsale			spasmes musculaires, arthralgies
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		fausse couche			
Affections des organes de reproduction et du sein	saignement vaginal/ saignotement vaginale	douleur pelvienne, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, dysménorrhée, kystes ovariens	douleur mammaire	écoulement vaginal	hypertrophie ovarienne, ménorragie, métrorragie, sécheresse vulvo-vaginale, dyspareunie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	inflammation au site d'injection	douleur au site d'injection/réaction au site d'injection, fatigue, syndrome pseudo-grippal, érythème au site d'injection			asthénie,
Investigations					prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régionale de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Chez l'espèce humaine, le surdosage peut conduire à une prolongation de la durée d'action. En cas de surdosage, le traitement avec Gonapeptyl Daily doit être (temporairement) arrêté.
Aucun effet indésirable n'a été rapporté après un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines. Code ATC : L02AE04.

La triptoréline (acétate) est un décapeptide synthétique analogue de la GnRH. La triptoréline a une durée d'action plus longue que la GnRH naturelle et exerce une action biphasique au niveau de l'hypophyse. Après une augmentation initiale importante et rapide des taux de LH et FSH (flare-up), ces taux diminuent en raison de la désensibilisation du récepteur hypophysaire de la GnRH, avec pour conséquence une diminution marquée de la sécrétion gonadique. La durée exacte de l'action du Gonapeptyl Daily n'a pas été établie mais la désensibilisation hypophysaire se poursuit pendant au mois 6 jours après l'arrêt du traitement. Après arrêt du Gonapeptyl Daily, une autre diminution des taux de LH circulant est attendue, ces taux retrouvant des niveaux habituels après environ 2 semaines.

La désensibilisation hypophysaire induite par Gonapeptyl Daily peut prévenir le pic de LH et donc une ovulation prématurée et/ou une lutéinisation folliculaire. L'utilisation de la désensibilisation avec un agoniste de GnRH réduit le taux de cycles annulés et améliore le taux de grossesse en AMP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques suggèrent qu'après une administration sous-cutanée de Gonapeptyl Daily, la biodisponibilité systémique de la triptoréline est proche de 100%. La demi-vie d'élimination de la triptoréline est d'environ 3 – 5 heures, indiquant que la triptoréline est éliminée en 24 heures et qu'elle ne sera donc pas présente dans la circulation au moment du transfert de l'embryon. Le métabolisme, en peptides plus petits et en acides aminés, est principalement hépatique et rénal. La triptoréline est principalement excrétée dans l'urine.

Les études cliniques ont montré que le risque d'accumulation de la triptoréline chez des patientes souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique sévère est faible (demi-vie d'environ 8 heures chez ces patientes).

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les rats traités pendant une longue période avec la triptoréline, on a constaté une augmentation des tumeurs hypophysaires. Les analogues de la LHRH peuvent provoquer des tumeurs de l'hypophyse chez les rongeurs en raison des spécificités de la régulation du système endocrinien des rongeurs qui est différent de la régulation existant chez l'homme. On ne connaît pas l'influence de la triptoréline sur les pathologies hypophysaires chez l'homme et l'observation chez les rats n'est pas considérée comme pertinente pour l'espèce humaine.

La triptoréline n'est pas tératogène mais il existe des données montrant un retard dans le développement fœtal et de la parturition chez le rat.

Les données pré-cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'espèce humaine sur la base des études de toxicité après administrations répétées et les études de génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C – 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 1 ml contenue dans des seringues préremplies (en verre) avec un bouchon de piston (en caoutchouc de chlorobutyl), une tige de piston (en polystyrène), une aiguille intégrée et un capuchon d'aiguille rigide en boîte de 7.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Injecter la totalité du contenu de la seringue jetable préremplie en sous-cutanée. Pour usage unique seulement.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring nv, The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE339902

Luxembourg
2009080048

- 0522957 : 1 x 7 seringues préremplies

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

23/04/2009 – 06/06/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2024