1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gonapeptyl Daily 0,1 mg/1 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 100 microgram triptoreline-acetaat overeenkomend met 95,6 microgram triptoreline als vrije base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gonapeptyl Daily is geïndiceerd voor de downregulatie en preventie van premature vrijzetting van luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan bij geassisteerde reproductietechnieken (ART).

In klinische studies is Gonapeptyl Daily gebruikt gedurende cycli waarbij zowel urinair en humaan recombinant follikel stimulerend hormoon (FSH) als ook humaan menopauzaal gonadotrofine (HMG) is gebruikt voor stimulatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling kan worden gestart in de vroeg-folliculaire fase (dag 2-3 van de menstruatiecyclus) of in het midden van de luteale fase (dag 21-23 van de menstruatiecyclus of 5 – 7 dagen voor de verwachte start van de menstruatie). Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met gonadotrofines dient gestart te worden na ongeveer 2 – 4 weken behandeling met Gonapeptyl Daily. Ovariumrespons dient klinisch gecontroleerd te worden (inclusief echo's van het ovarium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiolspiegels) en op basis hiervan moet de dosis van gonadotrofine worden aangepast. Als een voldoende aantal follikels een juiste grootte hebben bereikt, wordt de behandeling met Gonapeptyl Daily en gonadotrofine gestopt en wordt een enkelvoudige injectie van hCG toegediend om de finale follikelrijping in gang te zetten. Wanneer de downregulatie niet na 4 weken is bevestigd (bepaald door echo-documentatie van het loslaten van het endometrium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiolspiegels) dient het stopzetten van Gonapeptyl Daily te worden overwogen. De totale behandelingsduur is 4 – 7 weken. Tijdens gebruik met Gonapeptyl Daily dienen er ondersteunende maatregelen in de luteale fase te worden gegeven overeenkomstig het protocol van het medisch fertiliteitscentrum.

Patiënten met renale of hepatische functiestoornissen
Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor patiënten met renale of hepatische functiestoornissen. Een klinische studie toonde aan dat het risico op cumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige renale en hepatische functiestoornissen klein is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Gonapeptyl Daily bij pediatrische patiënten voor de indicatie: downregulatie en preventie van premature vrijzetting van luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan bij geassisteerde reproductietechnieken (ART).

Wijze van toediening

Behandeling met Gonapeptyl Daily dient plaats te vinden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van infertiliteitsbehandelingen. Gonapeptyl Daily dient eenmaal per dag middels een subcutane injectie in de onderbuik te worden toegediend. Na de eerste toediening wordt geadviseerd de patiënt gedurende 30 minuten te observeren teneinde zich ervan te verzekeren dat er geen allergische/pseudo-allergische reactie op de injectie optreedt. Faciliteiten ter behandeling van dergelijke reacties dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn. Het vervolg van de behandeling mag plaatsvinden in de thuissituatie, maar de patiënt dient wel op de hoogte te zijn van de verschijnselen van overgevoeligheid en de stappen die genomen dienen te worden als dit optreedt. De plaats van injectie dient gevarieerd te worden om lipoatrofie te voorkomen. Voor aanwijzingen voor vernietigen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Gonapeptyl Daily is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- overgevoeligheid voor gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) of andere GnRH-analogen;
- zwangerschap en periode van borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van GnRH-agonisten kan de botdichtheid verlagen. Bij mannen zijn er preliminaire gegevens die erop wijzen dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist het botmineraalverlies kan verminderen.
Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bv. chronische alcoholabusus, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botdichtheid verlagen, bv. anti-epileptica en corticoïden, familiale antecedenten van osteoporose of ondervoeding).

Verlies van botdichtheid

Het gebruik van GnRH-agonisten zal waarschijnlijk de botdichtheid verlagen met gemiddeld 1% per maand gedurende een behandelingsperiode van zes maanden. Elke daling van de botdichtheid met 10% verhoogt het fractuurrisico met ongeveer een factor twee of drie.
De huidige gegevens wijzen erop dat bij de meeste vrouwen het botverlies herstelt na stopzetting van de behandeling.
Er bestaan geen specifieke gegevens over patiënten met een bestaande osteoporose of risicofactoren voor osteoporose (bv. chronische alcoholabusus, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botdichtheid verlagen, bv. anti-epileptica en corticoïden, familiale antecedenten van osteoporose of ondervoeding, bv. anorexia nervosa). Aangezien een daling van de botdichtheid allicht schadelijker zal zijn bij dergelijke patiënten, moet een behandeling met triptoreline op individuele basis worden overwogen en mag die behandeling alleen worden gestart na een zeer zorgvuldige evaluatie, als de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico. Ook moeten extra maatregelen worden overwogen om het verlies van botdichtheid tegen te gaan.

Voor het voorschrijven van triptoreline moet worden bevestigd dat de patiënte niet zwanger is.

In zeldzame gevallen kan een behandeling met GnRH-agonisten een niet eerder bekend hypofyseadenoom van de gonadotrope cellen aan het licht brengen. Deze patiënten kunnen een hypofysaire apoplexie ontwikkelen die wordt gekenmerkt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsstoornissen en oftalmoplegie.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals triptoreline, is er een verhoogd risico op depressie (die ernstig kan zijn). Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet.

Stemmingswisselingen zijn gerapporteerd. Patiënten waarvan bekend is dat ze aan een depressie lijden, dienen tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Stimulatie van de eierstokken dient alleen plaats te vinden onder strikte medische supervisie.

Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis heeft triptoreline een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 7 – 8 uur in vergelijking met 3 – 5 uur bij gezonde individuen. Ondanks deze verlengde blootstelling, is het niet te verwachten dat triptoreline in de bloedcirculatie aanwezig is op het moment van het overplaatsen van het embryo.

Extra aandacht moet worden gegeven aan vrouwen met symptomen van een actieve allergische aandoening of een bekende voorgeschiedenis van allergische predispositie. Het wordt geadviseerd om Gonapeptyl Daily niet toe te dienen aan vrouwen met een ernstige allergische aandoening. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten voor de behandeling zorgvuldig worden onderzocht om zwangerschap uit te sluiten.

Geassisteerde reproductietechnieken worden geassocieerd met een verhoogde kans op meerlingenzwangerschap, spontane abortus, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en congenitale malformaties. Deze risico's gelden ook bij gebruik van Gonapeptyl Daily als aanvullende therapie bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Het gebruik van Gonapeptyl Daily bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie kan het risico op het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) en ovariumcystes verhogen.

De rekrutering van follikels onder invloed van het gebruik van GnRH-analogen en gonadotrofines kan sterk toenemen bij een minderheid van gepredisponeerde patiënten, vooral in geval van het polycysteusovariumsyndroom.

Er zijn net als bij andere GnRH-analogen gevallen gerapporteerd van het syndroom van ovariële overstimulatie (OHSS) bij gebruik van triptoreline in combinatie met gonadotrofines.

Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische toestand die zich onderscheidt van ongecompliceerde ovariumvergroting. OHSS is een syndroom dat zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het bestaat uit een duidelijk vergroot ovarium, hoge serumspiegels sexsteroïden en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan resulteren in ophoping van vocht in de buik- of longholte en zelden in de pericardiale holten.
De volgende symptomen worden gezien bij ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opgezette buik, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspneu, oliguria en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinische evaluatie kan hypovolemie, hemoconcentratie, verstoring van de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax, acute pulmonaire benauwdheid en trombo-embolische gebeurtenissen aan het licht brengen.
Een overmatige ovariumrespons op een gonadotrofinebehandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS tenzij hCG wordt toegediend om de ovulatie op gang te brengen. Daarom is het verstandig om in geval van OHSS geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren zich van geslachtsgemeenschap te onthouden of gedurende minstens 4 dagen niet-hormonale anticonceptiva te gebruiken. OHSS kan zich snel verder ontwikkelen (binnen 24 uur tot enkele dagen) tot een ernstige medische conditie, daarom dienen patiënten minstens 2 weken gevolgd te worden na toediening van hCG.

OHSS kan ernstiger zijn en langer duren als zwangerschap optreedt. Meestal treedt OHSS op nadat de hormonale behandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt in ernst 7 tot 10 dagen na behandeling. Normaal gesproken zal OHSS spontaan verdwijnen bij het begin van de menstruatie.
Indien ernstige OHSS optreedt, moet gonadotrofinebehandeling worden gestopt indien deze nog aan de gang is, de patiënt worden gehospitaliseerd en specifieke behandeling voor OHSS worden gestart bv. door middel van bedrust, intraveneuze toediening van elektrolytenoplossing of colloïden en heparine.

Dit syndroom treedt vaker op bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom. De kans op OHSS kan groter zijn wanneer GnRH-agonisten in combinatie met gonadotrofines worden gebruikt dan wanneer gonadotrofines alleen worden gebruikt.

Ovariumcystes

Ovariumcystes kunnen optreden in de beginfase van de behandeling met een GnRH-agonist. Ze zijn meestal asymptomatisch en niet-functioneel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor deze indicatie. Mogelijke interacties met algemeen gangbare geneesmiddelen waaronder geneesmiddelen die histamine kunnen vrijzetten, kunnen niet worden uitgesloten.
Als triptoreline wordt toegediend samen met geneesmiddelen die invloed hebben op de secretie van gonadotrofines door de hypofyse, is voorzichtigheid geboden en verdient het aanbeveling de hormonale toestand van de patiënt te controleren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gonapeptyl Daily is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Zwangerschap moet voor het begin van de behandeling worden uitgesloten. Tijdens de behandeling moeten niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt tot de maandstonden terugkeren. Indien een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van triptoreline, moet de behandeling worden gestaakt.

Als triptoreline wordt gebruikt in het kader van een vruchtbaarheidstherapie, zijn er geen klinische aanwijzingen dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen triptoreline en eventuele latere afwijkingen van de ontwikkeling van de eicel, de ontwikkeling van de zwangerschap of de uitkomst.

Zeer beperkte data over het gebruik van triptoreline tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen tot een verhoogd risico op congenitale malformaties. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van de farmacologische effecten, kunnen nadelige effecten op de zwangerschap en het nageslacht niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Gonapeptyl Daily is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op grond van het farmacologische profiel van Gonapeptyl Daily is het echter waarschijnlijk dat er geen of een verwaarloosbaar effect is op het vermogen te rijden en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequent (≥ 2%) gerapporteerde bijwerkingen die optraden tijdens behandeling met Gonapeptyl Daily in klinische studies, hetzij voor of tijdens co-administratie met gonadotrofines, zijn opgesomd in de tabel hieronder. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (27%), vaginale bloeding/spotting (24%), abdominale pijn (15%), ontstekingsreacties op de plaats van injectie (12%) en misselijkheid (10%).

Matige tot ernstige opvliegers en hyperhidrosis kunnen zich voordoen, waarvoor gewoonlijk geen stopzetting van de behandeling vereist is.

In het begin van de behandeling met Gonapeptyl Daily, kan de combinatie met gonadotrofines resulteren in ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ovariumvergroting, dyspneu, bekkenpijn en/of buikpijn kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Genitale bloeding inclusief menorragie en metrorragie kunnen zich voordoen bij het begin van de behandeling met Gonapeptyl Daily.

Ovariumcysten komen vaak (1%) voor gedurende de initiële fase van de behandeling met Gonapeptyl Daily.

Gedurende de behandeling met triptoreline, toonden sommige bijwerkingen een algemeen patroon van hypo-oestrogene effecten, gerelateerd aan een hypofysair-ovariële blokkade, zoals slaapstoornis, hoofdpijn, stemmingswisselingen, vulvovaginale droogheid, dyspareunie en verminderd libido. Pijn in de borsten, spierspasmen, gewrichtspijn, gewichtstoename, misselijkheid, buikpijn, abdominaal ongemak, asthenie en periodes van wazig zicht en gezichtsstoornissen kunnen voorkomen gedurende behandeling met Gonapeptyl Daily.

Alleenstaande gevallen van lokale of algemene allergische reacties werden gemeld na injectie van Gonapeptyl Daily.

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis			
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid		
Psychische stoornissen			stemmings-wisselingen, depressie	angst	slaapstoornis, verminderd libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid			
Oogaandoeningen					gezichts-stoornissen, wazig zicht
Bloedvat-aandoeningen			Opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				dyspneu	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn, misselijkheid	opgezette buik, braken			abdominaal ongemak
Huid- en onderhuid-aandoeningen			hyperhidrosis, rash	pruritus, blaren	Angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn			spierspasmen, gewrichtspijn
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		abortus			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaginale bloeding/door-braakbloeding	bekkenpijn, ovarieel hyperstimulatie-syndroom, dysmenorrhoe, ovariumcysten	pijn in de borsten	vaginale afscheiding	vergroting van de ovaria, menorragie, metrorragie, vulvovaginale droogheid, dyspareunie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	ontstekings-reactie op de plaats van injectie	pijn/reactie op de plaats van injectie, moeheid, griepachtige ziekte, erytheem op de plaats van injectie			asthenie,
Onderzoeken					gewichts-toename

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering bij de mens kan resulteren in een verlengde werkingsduur. In geval van overdosering, dient de behandeling met Gonapeptyl Daily (tijdelijk) te worden gestopt.
Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gonadotropine-releasing hormoon-analogen. ATC-code: L02AE04.

Triptoreline (acetaat) is een synthetisch decapeptide en een analoog van het natuurlijke hypothalamus hormoon GnRH. Triptoreline heeft een langere werkingsduur dan het natuurlijke GnRH en heeft een bifasisch effect op hypofyseniveau. Na een initieel grote plotselinge verhoging in LH- en FSH-spiegels vermindert het circulerend LH en FSH door een desensitisatie van de hypofyse GnRH-receptor, hetgeen resulteert in een duidelijke reductie van gonadenproductie. De exacte werkingsduur van Gonapeptyl Daily is niet vastgesteld maar de onderdrukking van de hypofyse blijft minimaal 6 dagen na staken van de toediening gehandhaafd. Na stoppen met Gonapeptyl Daily treedt een verdere daling van circulerend LH op, waarbij de LH-spiegel na ongeveer 2 weken tot het basisniveau is teruggekeerd.

De Gonapeptyl Daily-geïnduceerde downregulatie van de hypofyse kan de LH-piek voorkomen en daardoor de vroegtijdige ovulatie en/of folliculaire luteïnisering. Het gebruik van de downregulatie door een GnRH-agonist vermindert de frequentie van onvolbrachte cycli en verbetert de zwangerschapsfrequentie bij geassisteerde reproductietechnieken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische data wijzen op een bijna 100% volledige systemische biobeschikbaarheid van triptoreline na subcutane toediening van Gonapeptyl Daily. De eliminatiehalfwaardetijd van triptoreline is ongeveer 3 – 5 uur, wat erop wijst dat triptoreline binnen 24 uur is geëlimineerd en daarom niet aanwezig zal zijn in de bloedcirculatie op het moment dat de overzetting van het embryo plaatsvindt. Metabolisatie tot kleinere peptiden en aminozuren gebeurt voornamelijk in de lever en nieren. Triptoreline wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine.

Klinische studies tonen aan dat het risico op accumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen klein is (d.w.z. de halfwaardetijd is ongeveer 8 uur bij deze patiënten).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van triptoreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analogen, vanwege de specifieke regulatie van het endocriene systeem bij knaagdieren die afwijkt van de regulatie bij de mens. De invloed van triptoreline op het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend en de waarneming die bij ratten is gezien is niet relevant bij de mens.

Triptoreline is niet teratogeen maar er zijn aanwijzingen dat het een vertraging van de embryo-foetale ontwikkeling en een vertraging van de bevalling bij ratten veroorzaakt.

Preklinische gegevens tonen geen bijzondere nadelen voor mensen, gebaseerd op herhaalde dosis- toxiciteits- en genotoxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
IJsazijn (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing als voorgevulde spuit (glas) met plunjerstop (chlorobutyl rubber), plunjerstaaf (polystyreen), geïntegreerde naald en stijve naaldbeschermhuls in verpakkingen van 7.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Injecteer de volledige inhoud van een voorgevulde wegwerpspuit subcutaan. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE339902

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

23/04/2009 – 06/06/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024