

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena brizga z 1 ml raztopine za injiciranjem vsebuje 100 mikrogramov triptorelinijevega acetata, kar ustreza 95,6 mikrogramom proste baze triptorelina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml je indicirano za uravnavanje z zmanjšanjem in preprečevanje prezgodnjih pulzirajočih sproščanj luteinizirajočega hormona (LH) pri ženskah v postopku nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov v tehniki asistirane reprodukcije (ART).

V kliničnih preskušanjih so zdravilo Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml uporabljali v ciklih, kjer so za stimulacijo uporabljali urinski in rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (FSH) in humani menopavzni gonadotropin (HMG).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravljenje se lahko začne v zgodnji folikularni fazi (2. ali 3. dan menstrualnega cikla) ali v sredini lutealne faze (21.–23. dan menstrualnega cikla ali 5–7 dni pred pričakovanim začetkom menstruacije). Nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov z gonadotropini naj se začne približno 2–4 tednov po zdravljenju z zdravilom Gonapeptyl. Odziv jajčnikov se nadzira klinično (vključno s samo ultrazvokom jajčnikov ali, še bolje, v kombinaciji z merjenjem ravni estradiola), odmerki gonadotropinov pa se temu ustrezno prilagaja. Ko ustrezno število foliklov doseže primerno velikost, se zdravljenje z zdravilom Gonapeptyl in gonadotropinom ustavi in injicira se ena sama injekcija hCG za indukcijo končne zrelosti foliklov. Če zmanjševanje po 4 tednih ni potrjeno (ugotavlja se samo z ultrazvočnim dokumentiranjem luščenja endometrija še bolje, v kombinaciji z merjenjem ravni estradiola), je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Gonapeptyl. Običajna dolžina zdravljenja je 4–7 tednov. Pri uporabi zdravila Gonapeptyl mora podpora lutealne faze potekati v skladu z ustaljeno prakso zdravstvenega centra za reprodukcijo.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter*

Posebnih priporočil za osebe z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni. Klinična študija kaže, da je tveganje kopičenja triptorelina pri bolnicah s hudo okvarjenim delovanjem jeter in ledvic majhno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml pri pediatrični populaciji ni primerna za indikacijo: uravnavanje z zmanjšanjem in preprečevanje prezgodnjih pulzirajočih sproščanj luteinizirajočega hormona (LH) pri ženskah v postopku nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov v tehniki asistirane reprodukcije (ART).

### Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml se mora uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami v zdravljenju neplodnosti. Zdravilo Gonapeptyl se uporablja kot subkutana injekcija enkrat na dan, ki se injicira v spodnji del trebušne stene. Po prvi uporabi je priporočljivo, da bolnica ostane pod zdravniškim nadzorom še 30 minut, da se prepričamo, da nima alergijske/psevdoalergijske reakcije na injekcijo. Na voljo morajo biti pogoji za takojšnje zdravljenje takih reakcij. Nadaljnje injekcije si lahko bolnica daje sama, če je seznanjena z znaki in simptomi, ki lahko kažejo na preobčutljivostno reakcijo, posledicami takšne reakcije in potrebo po takojšnjem zdravniškem ukrepanju. Mesto injiciranja je treba spreminjati, da se prepreči lipoatrofija. Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na gonadotropin sproščujoči hormon (GnRH) ali katerikoli analog GnRH
- Obdobje nosečnosti in dojenja

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporaba agonistov GnRH lahko povzroči zmanjšanje mineralne gostote kosti. Preliminarni podatki pri moških kažejo, da lahko uporaba bisfosfonata v kombinaciji z agonistom GnRH zmanjša izgubo mineralne gostote kosti.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, kjer obstajajo dodatni dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronična zloraba alkohola, kadilci, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki manjšajo mineralno gostoto kosti, npr. antikonvulzanti ali kortikosteroidi, osteoporozo v družinski anamnezi, slaba prehrana).

#### Izguba mineralne gostote kosti

Verjetno je, da bo uporaba agonistov GnRH povzročila zmanjšanje mineralne gostote kosti, v povprečju 1 % na mesec, v šestmesečnem obdobju zdravljenja. Vsakih 10 % zmanjšanja mineralne gostote kosti je povezano z dva- do trikratnim zvečanjem tveganja za zlom kosti.

Pri večini žensk kažejo trenutni podatki na izboljšanje izgube mineralne gostote kosti po prenehanju zdravljenja.

Ni specifičnih podatkov za bolnike s potrjeno osteoporozo ali z dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronična zloraba alkohola, kadilci, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki manjšajo mineralno gostoto kosti, npr. antikonvulzanti ali kortikosteroidi, osteoporozo v družinski anamnezi, slaba prehrana, npr. anoreksija nervoza). Ker je zmanjšanje mineralne gostote kosti za te bolnice bolj škodljivo, je treba zdravljenje s triptorelinom skrbno oceniti za vsako posamezno bolnico in ga uvesti samo, če so koristi večje od tveganj. Dodatno je treba razmisliti o ukrepih, ki delujejo proti izgubi mineralne gostote kosti.

Preden se bolnici predpiše triptorelin, je treba izključiti nosečnost.

Pri zdravljenju z agonisti GnRH se redko odkrije prisotnost predhodno neznanega hipofiznega adenoma gonadotropnih celic. Pri teh bolnicah se lahko pojavi hipofizna apopleksija, za katero so značilni nenaden glavobol, bruhanje, okvara vida in oftalmoplegija.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti GnRH, kot je triptorelin, obstaja povečano tveganje za pojav depresije (ta je lahko huda). Bolnike je treba ustrezno poučiti in jih, če se pojavijo simptomi, primerno zdraviti.

Poročali so o spremembah v razpoloženju. Bolnice s potrjeno depresijo je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati.

Stimulacija jajčnikov mora potekati pod strogim medicinskim nadzorom.

Pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ima triptorelin končno razpolovno dobo 7–8 ur, v primerjavi z zdravimi bolnicami, kjer znaša 3–5 ur. Kljub podaljšani izpostavitvi se ne pričakuje, da bi bil triptorelin prisoten v obtoku v času prenosa embria.

Posebna pozornost je potrebna pri ženskah z znaki in simptomi aktivnih alergijskih stanj ali s potrjeno alergijsko predispozicijo v anamnezi. Zdravljenje z zdravilom Gonapeptyl se odsvetuje ženskam s hudimi alergijskimi stanji. Ženske v rodni dobi je treba pred zdravljenjem skrbno pregledati in izključiti nosečnost.

ART je povezana z večjim tveganjem za večplodno nosečnost, izgubo nosečnosti, zunajmaternično nosečnost in prirojene okvare. Ta tveganja veljajo tudi za uporabo zdravila Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml kot dodatnega zdravljenja v postopku nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov. Uporaba zdravila Gonapeptyl v postopku nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov lahko poveča tveganje za sindrom hiperstimulacije jajčnikov (ovarian hyperstimulation syndrome – OHSS) in ciste jajčnikov.

Rekrutiranje foliklov, ki ga inducira uporaba analogov GnRH in gonadotropinov, se lahko močno poveča pri manjšini predisponiranih bolnic, zlasti v primeru sindroma policističnih jajčnikov.

Kot pri drugih analogih GnRH, obstajajo poročila o sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), povezanem z uporabo triptorelina v kombinaciji z gonadotropini.

#### Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS):

OHSS je medicinski dogodek, ki se razlikuje od nezapletenega povečanja jajčnikov. OHSS je sindrom, ki se lahko kaže z naraščajočo stopnjo resnosti. Med znake sodi veliko zvečanje jajčnikov, visoka stopnja spolnih steroidov v serumu in večja vaskularna permeabilnost, ki lahko povzroči kopičenje tekočine v peritonealni, plevralni in, čeprav redko, tudi v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS je možno opaziti naslednje simptome: bolečina v trebuhu, nabrekli trebuh, hudo povečanje jajčnikov, povečanje telesne mase, dispneja, oligurija in gastrointestinalni simptomi vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokonzracijo, elektrolitska neravnovesja, ascites, hemoperitoneum, plevralno efuzijo, hidrotoraks, akutno dihalno stisko in tromboembolične dogodke.

Pretiran odziv jajčnikov na zdravljenje z gonadotropinom redko vodi v OHSS, razen ob apliciranju hCG za sproženje ovulacije. Zato je v primerih OHSS preudarno, da se dajanje hCG zadrži, bolnicam pa se svetuje, da se vsaj 4 dni vzdržijo spolnih odnosov ali uporabljajo mehansko obliko zaščite. OHSS lahko hitro napreduje (v 24 urah do nekaj dni) in postane resen zdravstveni dogodek, zato je treba bolnice spremljati vsaj dva tedna po dajanju hCG.

V primeru nosečnosti lahko postane OHSS bolj resen in traja dalj časa. Najpogosteje se OHSS pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže najhujšo obliko približno sedem do deset dni po zdravljenju. Običajno OHSS spontano izzveni ob nastopu menstruacije.

Če se pojavi huda oblika OHSS, je treba zdravljenje z gonadotropinom ustaviti, če še vedno traja, bolnico hospitalizirati in uvesti specifično zdravljenje za OHSS, npr. z mirovanjem, intravenskimi infuzijami raztopin elektrolitov ali koloidi in heparinom.

Ta sindrom se pojavlja z večjo pogostostjo pri bolnicah s policistično boleznijo jajčnikov.

Tveganje OHSS se lahko poveča z uporabo agonistov GnRH v kombinaciji z gonadotropini v primerjavi z uporabo gonadotropinov samih.

#### Ciste jajčnikov:

V začetni fazi zdravljenja z agonistom GnRH se lahko pojavijo ciste jajčnikov. Običajno so asimptomatske in nefunkcijske.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcij zdravila Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml z drugimi zdravili niso preučevali za to indikacijo.

Možnosti interakcij z drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo, vključno z zdravili, ki lahko sprožijo sproščanje histamina, ni mogoče izključiti.

Pri dajanju triptorelina sočasno z zdravili, ki vplivajo na izločanje gonadotropinov iz hipofize, je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi nadziranje bolničinega hormonskega statusa.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Zdravilo Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml ni indicirano za uporabo med nosečnostjo. Pred začetkom zdravljenja plodnosti je treba nosečnost izključiti. V času zdravljenja je treba uporabljati nehormonski način kontracepcije, dokler se menstruacija ne vrne. Če bolnica v času zdravljenja s triptorelinom zanosi, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri uporabi triptorelina za zdravljenje neplodnosti ni kliničnih znakov, ki bi kazali na vzročno povezanost med triptorelinom in kasnejšimi abnormalnostmi pri razvoju oocitov, nosečnosti ali njenem izidu. O uporabi triptorelina med nosečnostjo je na voljo zelo malo podatkov, ki pa ne kažejo na povečanje tveganja prirojenih okvar. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi farmakoloških učinkov neugodnih vplivov na nosečnost in potomstvo ni mogoče izključiti.

##### Dojenje

Zdravilo Gonapeptyl ni indicirano za uporabo med dojenjem.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa se pričakuje, da zaradi svojega farmakološkega profila zdravilo Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V spodnji preglednici so naštetih pogosto ( $\geq 2$  %) poročani neželeni učinki, ki so se pojavili z zdravljenjem z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml v kliničnih preskušanjih, bodisi pred ali med dajanjem sočasno z gonadotropini. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (27 %), vaginalna krvavitev/izcedek (24 %), bolečina v trebuhu (15 %), vnetje mesta injiciranja (12 %) in navzea (10 %).

Blagi do resni navali vročine in hiperhidroza se lahko pojavijo, vendar zaradi tega običajno ni treba prekiniti zdravljenja.

Na začetku zdravljenja z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml lahko kombinacija z gonadotropini povzroči sindrom hiperstimulacije jajčnikov. Opaziti je možno povečanje jajčnikov, dispnejo, bolečine v medenici in/ali trebuhu (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Na začetku zdravljenja z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml se lahko pojavi genitalna krvavitev, vključno z menorangijo in metroragijo.

V začetni fazi zdravljenja z zdravilom Gonapeptyl so pogosto poročali o pojavu cist na jajčnikih (1 %).

Med zdravljenjem s triptorelinom so nekateri neželeni učinki razkrili splošni vzorec hipoestrogenih dogodkov, povezanih z blokado med hipofizo in jajčniki, kot so motnje spanja, glavobol, spremembe v razpoloženju, vulvovaginalna suhost, disparevnija in zmanjšanje libida.

Med zdravljenjem z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml se lahko pojavijo bolečine v dojkah, mišični spazmi, artralgija, povečanje telesne mase, navzea, bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, astenija in zamegljen vid ter motnje vida.

Po injiciranju zdravila Gonapeptyl so poročali o posamičnih primerih alergijskih reakcij, bodisi lokaliziranih ali generaliziranih.

Organski sistem po MedDRA	zelo pogosti (≥1/10)	pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		okužbe zgornjih dihal, faringitis		
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost
Psihiatrične motnje			spremembe razpoloženja, depresija	motnje spanja, zmanjšanje libida
Bolezni živčevja	glavobol	omotičnost		
Očesne bolezni				motnja vida, zamegljen vid
Žilne bolezni		navali vročine		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja
Bolezni prebavil	bolečina trebuha, navzea	trebušna distenzija, bruhanje		nelagodje v trebuhu
Bolezni kože in podkožja				hiperhidroza, pruritus, izpuščaj, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema		bolečina v hrbtu		mišični spazmi, artralgijska
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju		spontani splav		
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalna krvavitev	bolečina medenice, sindrom hiperstimulacije jajčnikov, dismenoreja, cista jajčnikov		povečanje jajčnikov, menoragija, metroragija, vulvovaginalna suhost, disparevnija, bolečina dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje na mestu injiciranja	bolečina na mestu injiciranja/reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, gripi podobna bolezen		astenija, eritem na mestu injiciranja
Preiskave				povečanje telesne mase

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje lahko pri človeku povzroči podaljšano delovanje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml (začasno) prekiniti. Ni poročil o neželenih učinkih zaradi prevelikega odmerjanja.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi gonadotropin sproščujočih hormonov, oznaka ATC: L02AE04

Triptorelin (acetat) je sintetični dekaeptid in analog naravnega hormona GnRH, ki ga izloča hipotalamus.

Delovanje triptorelina je daljše kot delovanje naravnega GnRH in ima dvofazni učinek na ravni hipofize. Po začetnem velikem in naglem povečanju ravni LH in FSH (izbruhu) ravni LH in FSH v obtoku padejo zaradi desenzitizacije hipofiznih receptorjev GnRH, s posledičnim znatnim zmanjšanjem izločanja gonadala. Natančnega trajanja delovanja zdravila Gonapeptyl 0,1 mg/1 ml niso ugotavljali, vendar se supresijo hipofize vzdržuje vsaj 6 dni po prenehanju dajanja. Po prekinitvi dajanja zdravila Gonapeptyl je pričakovati nadaljnji upad ravni LH v obtoku, ravni LH pa se vrnejo na izhodišče po približno 2 tednih.

Upravljanje hipofize z zmanjšanjem, ki ga inducira zdravilo Gonapeptyl, lahko prepreči pulzirajoče sproščanje LH in s tem prezgodnjo ovulacijo in/ali folikularno luteinizacijo. Uporaba uravnavanja z zmanjšanjem z agonistom GnRH zmanjša stopnjo odpovedi in izboljša stopnjo nosečnosti v ciklih ART.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetični podatki kažejo, da je po subkutanem dajanju zdravila Gonapeptyl sistemska biološka razpoložljivost triptorelina blizu 100 %. Razpolovni čas izločanja triptorelina je približno 3–5 ur, kar kaže na to, da se triptorelin izloči v roku 24 ur in zato ni prisoten v obtoku v času prenosa embria. Presnavljanje v manjše peptide in aminokisliline poteka pretežno v jetrih in ledvicah. Triptorelin se v glavnem izloča z urinom.

Klinične študije kažejo, da je tveganje kopičenja triptorelina pri bolnicah s hudo okvaro delovanja jeter in ledvic majhno (tj. razpolovna doba pri teh bolnicah je približno 8 ur).

#### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri podganah, ki so jim dalj časa dajali triptorelin, so opazili povečano stopnjo hipofiznih tumorjev. Znano je, da analogi LHRH inducirajo hipofizne tumorje pri glodavcih zaradi specifičnosti uravnavanja endokrinega sistema, ki je drugačen od uravnavanja pri ljudeh. Vpliv triptorelina na hipofizne nenormalnosti pri ljudeh ni znan, opažanja pri podganah pa se ne obravnavajo kot pomembna za ljudi.

Triptorelin ni teratogen, vendar obstajajo znaki za upočasnitev razvoja zarodka in kotitev pri podganah.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
ocetna kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (stekleni) z zamaškom (klorobutilna guma), batom (polistiren), z vgrajeno iglo in togim pokrovom igle v velikostih pakiranja po 7.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Subkutano injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge za enkratno uporabo. Samo za enkratno uporabo.

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/09/00712/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve: 15.12.2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 20.09.2013



**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8. 3. 2021