

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAPEPTYL Diario 0,1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 1 ml de solución inyectable contiene 100 microgramos de acetato de triptorelina equivalente a 95,6 microgramos de triptorelina base libre.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml está indicado para la supresión hipofisaria y para la prevención de la luteinización precoz (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

Se ha utilizado Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml en ensayos clínicos en los que se siguieron protocolos de estimulación con hormona foliculoestimulante (FSH) urinaria, FSH recombinante o gonadotropina menopáusica humana (HMG).

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

El tratamiento puede instaurarse en la fase folicular temprana (día 2 ó 3 del ciclo menstrual) o en la fase lútea media (día 21-23 del ciclo menstrual o 5-7 días antes del comienzo esperado de la menstruación). La hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas deberá comenzar aproximadamente a las 2-4 semanas del tratamiento con Gonapeptyl Diario. Deberá controlarse clínicamente la respuesta ovárica (incluyendo sólo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de los niveles de estradiol) y ajustarse consecuentemente la dosis de gonadotropinas. Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño apropiado, se interrumpe el tratamiento con Gonapeptyl y gonadotropina y se administra una inyección única de hCG para inducir la maduración final del folículo. Si no se confirma la supresión tras 4 semanas (determinado sólo por los datos de ecografía del endometrio o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol), debe considerarse la retirada de Gonapeptyl Diario. La duración total del tratamiento es normalmente de 4-7 semanas. Cuando se use Gonapeptyl Diario, debe proporcionarse soporte de la fase lútea conforme a la práctica del centro médico reproductivo.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay recomendaciones específicas de dosis para sujetos con insuficiencia renal o hepática. Un estudio clínico indicó que el riesgo de acumulación de triptorelina en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave es pequeño (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

Es irrelevante el uso de Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml en población pediátrica en la indicación: supresión hipofisaria y prevención de la luteinización precoz (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

4.2.2 Forma de administración

El tratamiento con Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico especialista en fertilidad. Gonapeptyl Diario se ha diseñado para su administración una vez al día por inyección subcutánea en la parte inferior de la pared abdominal. Tras la primera inyección, se aconseja que la paciente se mantenga bajo supervisión médica durante 30 minutos para asegurar la ausencia de reacción alérgica/pseudoalérgica debida a la inyección. Deberán estar preparadas instalaciones para el tratamiento inmediato de dichas reacciones. La propia paciente puede administrarse las siguientes inyecciones si conoce los signos y síntomas que puedan indicar la aparición de hipersensibilidad, las consecuencias de tal reacción y la necesidad de intervención médica inmediata. Debe cambiarse el lugar de la inyección para prevenir lipoatrofia. Para las instrucciones de uso y manejo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o a cualquier análogo de GnRH.
- Embarazo y período de lactancia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de agonistas de la GnRH puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. En el hombre, los datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede reducir la pérdida mineral ósea. Se recomienda una especial precaución en pacientes con otros factores de riesgo para la osteoporosis (como abuso crónico del alcohol, tabaquismo, tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, como antiepilépticos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis, malnutrición).

Pérdida de densidad mineral ósea

El uso de agonistas de la GnRH puede causar una reducción media del 1% mensual de la densidad mineral ósea durante un período de seis meses de tratamiento. Cada 10% de pérdida de densidad mineral ósea multiplica por dos o tres veces el riesgo de fractura.

En la mayoría de las mujeres, los datos actualmente disponibles indican una recuperación de la masa ósea tras la finalización del tratamiento.

No hay datos específicos disponibles sobre pacientes con osteoporosis confirmada o con factores de riesgo para la osteoporosis (como abuso crónico de alcohol, tabaquismo, tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, como antiepilépticos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis o malnutrición, p. ej., en casos de anorexia nerviosa). La pérdida de densidad mineral ósea es probablemente más perjudicial en estas pacientes, por lo que el tratamiento con triptorelina debe considerarse en cada caso y solo debe iniciarse únicamente si los beneficios son mayores que los riesgos tras una cuidadosa evaluación. Deben considerarse además otras medidas adicionales para contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea.

Debe confirmarse que la paciente no esté embarazada antes de prescribir triptorelina.

Raramente, el tratamiento con agonistas de la GnRH puede revelar la presencia de un adenoma hipofisario de células gonadotróficas desconocido hasta ese momento. Estos pacientes pueden presentar una apoplejía hipofisaria caracterizada por un cuadro súbito de cefalea, vómitos, alteraciones visuales y oftalmoplejía.

En pacientes tratados con agonistas de la GnRH, como la triptorelina, hay un aumento del riesgo de aparición de casos de depresión (que pueden ser graves). Si aparecen síntomas, los pacientes deben ser informados y tratados adecuadamente.

Se han notificado cambios de humor. Los pacientes con depresión conocida deben mantenerse bajo una estrecha vigilancia durante el tratamiento.

La estimulación ovárica debe realizarse bajo estricta supervisión médica.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, la triptorelina tiene una vida media de 7-8 horas comparado con 3-5 horas en sujetos sanos. A pesar de esta exposición prolongada, no se espera que la triptorelina esté presente en la circulación en el momento de la transferencia embrionaria.

Debe tenerse especial cuidado en mujeres con signos y síntomas de condiciones alérgicas activas o historia conocida de predisposición alérgica. No se aconseja el tratamiento con Gonapeptyl Diario en mujeres que presentan condiciones alérgicas graves. Las mujeres en edad fértil deben examinarse cuidadosamente antes del tratamiento para excluir embarazo.

Las TRA están asociadas a un mayor riesgo de embarazos múltiples, aborto, embarazos ectópicos y malformaciones congénitas. Estos riesgos también se aplican al utilizar Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml como terapia adyuvante en la hiperestimulación ovárica controlada. El uso de Gonapeptyl Diario en la hiperestimulación ovárica controlada puede incrementar el riesgo de sufrir Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) y quistes ováricos.

El reclutamiento folicular, inducido por el uso de análogos de la GnRH y gonadotropinas, puede incrementarse notablemente en una minoría de pacientes con predisposición, sobre todo en presencia de Síndrome del Ovario Poliquístico.

Al igual que con otros análogos de la GnRH, se han notificado algunos casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) asociados al uso de triptorelina en combinación con gonadotropinas.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse por sí mismo con diferentes grados de gravedad. Consiste en un marcado agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, que puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

En los casos más graves de SHO, puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, un importante agrandamiento del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemorragia intraperitoneal, edema pleural, hidrotórax, síndrome respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica, es aconsejable interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método anticonceptivo o abstinencia durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico grave, por lo que las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El SHO puede ser más grave y prolongado si la paciente queda embarazada. Con mayor frecuencia, el SHO aparece después de que el tratamiento hormonal haya concluido, alcanzando su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese. Generalmente, el SHO remite espontáneamente con el inicio de la menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonatropinas debe interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrarle el tratamiento específico para esta patología, ej: con descanso, perfusión intravenosa de soluciones de electrolitos o coloides y heparina.

Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El riesgo de aparición de SHO podría ser mayor con el uso de asociaciones de agonistas GnRH y gonadotropinas que con gonadotropinas sólo.

Quistes Ováricos

Durante la fase inicial del tratamiento con agonistas GnRH pueden aparecer quistes ováricos. Normalmente son asintomáticos y no funcionales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han investigado las interacciones de Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml con otros medicamentos para esta indicación. No se puede excluir la posibilidad de interacciones con medicamentos usados comúnmente, incluyendo los productos liberadores de histamina.

Se recomienda precaución cuando la triptorelina se administre conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción hipofisaria de gonadotropinas y siempre habrá que vigilar el estado hormonal del paciente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml no está indicado durante el embarazo. Se debe descartar un embarazo antes de iniciar el tratamiento de fertilidad. Deben utilizarse métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento hasta que se reanude la menstruación. Si una paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con triptorelina, debe interrumpirse el tratamiento. Cuando la triptorelina se utiliza para tratamiento de fertilidad, no hay evidencia clínica que indique una relación causal entre este medicamento y posteriores anomalías en el desarrollo del ovocito, el embarazo o su desenlace.

Existen datos muy limitados sobre la utilización de triptorelina durante el embarazo que no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Basándonos en los efectos farmacológicos, no se pueden excluir efectos desfavorables ni sobre el embarazo ni sobre la descendencia.

4.6.2 Lactancia

No está indicado el uso de Gonapeptyl Diario durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debido al perfil farmacológico de Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml es improbable que tenga alguna influencia en la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla, se enumeran las reacciones adversas comunicadas frecuentemente ($\geq 2\%$) durante el tratamiento con Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml en los ensayos clínicos, tanto antes como durante la co-administración con gonadotropinas. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza (27%), sangrado/manchado vaginal (24%), dolor abdominal (15%), inflamación en el lugar de la inyección (12%) y náuseas (10%).

Pueden aparecer sofocos moderados o graves e hiperhidrosis que generalmente no obligan a interrumpir el tratamiento.

Al inicio del tratamiento con Gonapeptyl Diario 0,1 mg/1 ml, la combinación con gonadotropinas puede causar síndrome de hiperestimulación ovárica. Se ha observado agrandamiento ovárico, disnea, dolor pélvico y/o abdominal (ver sección 4.4). Al inicio del tratamiento con Gonapeptyl Diario 0,1 mg/1 ml puede producirse hemorragia genital, incluida menorragia y metrorragia.

Se han comunicado frecuentemente (1%) quistes ováricos durante la fase inicial del tratamiento con Gonapeptyl Diario.

Durante el tratamiento con triptorelina, algunas reacciones adversas muestran un patrón general de acontecimientos hipoestrogénicos relacionados con bloqueo hipofiso-ovárico, como trastornos del sueño, dolor de cabeza, alteración del humor, sequedad vulvovaginal, dispareunia y disminución de la libido.

Durante el tratamiento con Gonadopeptyl Diario 0,1 mg/1 ml puede ocurrir dolor de mama, espasmos musculares, artralgia, ganancia de peso, náuseas, dolor abdominal, molestias abdominales, astenia y episodios de visión borrosa y alteración de la visión.

Se han comunicado casos aislados de reacciones alérgicas, localizadas o generales, tras la inyección de Gonapeptyl Diario.

Clasificación del sistema de órganos de MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio superior, faringitis		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos			Cambios de humor, depresión	Trastornos del sueño, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo		
Trastornos oculares				Alteración de la visión, visión borrosa
Trastornos vasculares		Sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal, vómitos		Molestias abdominales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda	Espasmos musculares, artralgia
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales		Aborto	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal	Dolor pélvico, síndrome de hiperestimulación ovárica, dismenorrea, quiste ovárico	Agrandamiento del ovario, menorragia, metrorragia, sequedad vulvovaginal, dispareunia, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en el lugar de inyección	Dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, cansancio, enfermedad parecida a la gripe	Astenia, eritema en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias			Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia: <https://notificaram.es>

4.9 Sobredosis

La sobredosis en humanos puede causar una duración de acción prolongada. En casos de sobredosis, el tratamiento con Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml deberá suspenderse (temporalmente).

No se han notificado reacciones adversas como consecuencia de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: L02AE04.

La triptorelina (acetato) es un decapeptido sintético y un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH). La triptorelina presenta una duración de acción mayor que la GnRH natural y tiene un efecto bifásico en la hipófisis. Tras un aumento repentino inicial en los niveles de LH y FSH (flare-up), los niveles de LH y FSH circulantes descienden debido a la desensibilización de los receptores de GnRH hipofisarios, produciendo consecuentemente una marcada reducción en su síntesis. No se ha establecido la duración exacta de la acción de Gonapeptyl Diario 0,1 mg/ml, pero la supresión hipofisaria

se mantiene durante al menos 6 días tras la interrupción de la administración. Tras la retirada de Gonapeptyl Diario, se debe esperar una nueva caída en los niveles de LH circulante, retornando los mismos a niveles basales tras aproximadamente 2 semanas.

La supresión hipofisaria de Gonapeptyl Diario puede prevenir el aumento de LH y con ello la ovulación prematura y/o la luteinización folicular. El uso de agonistas de GnRH en la supresión hipofisaria proporciona un menor índice de cancelaciones de ciclos y mejora la tasa de embarazos en los ciclos de TRA.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos sugieren que tras la administración subcutánea de Gonapeptyl Diario la biodisponibilidad sistémica de triptorelina se sitúa cerca del 100%. La semivida de eliminación de triptorelina es de aproximadamente 3-5 horas, indicando que la triptorelina se elimina en 24 horas y por lo tanto no estará presente en la circulación en el momento de la transferencia embrionaria. La metabolización a péptidos más pequeños y aminoácidos ocurre principalmente en el hígado y riñón. La triptorelina se excreta principalmente en la orina.

Los estudios clínicos indicaron que el riesgo de acumulación de triptorelina en pacientes con insuficiencia hepática y renal es pequeña (la semivida en estos pacientes es de aproximadamente 8 horas).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha detectado un aumento de tumores hipofisarios en ratas tratadas durante un periodo prolongado con triptorelina. Se sabe que los análogos de LHRH inducen tumores hipofisarios en roedores debido a la diferente regulación endocrina específica de los roedores con respecto a la humana. La influencia de la triptorelina en las anomalías hipofisarias en humanos es desconocida, considerándose que la observación en ratas no concierne al hombre.

La triptorelina no es teratogénica pero hay indicios de retraso en el desarrollo fetal y parto en ratas.

Los datos preclínicos no revelan riesgos específicos en humanos en relación a la toxicidad a dosis repetidas y a estudios de genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido acético, glacial (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución en jeringa precargada (de vidrio) con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de poliestireno, con la aguja integrada y una protección rígida para la aguja en tamaños de envase de 7 y 28 jeringas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyectar subcutáneamente todo el contenido de la jeringa precargada desechable. Para un único uso.

No hay requisitos específicos de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FERRING, S.A.U.
C/ Orense 4 – 7º derecha
28020 Madrid.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A.E.M. no.: 71.060

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2015