

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAPEPTYL Depot
3,75 mg
Polvere e solvente per sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 3,75 mg di triptorelina (sottoforma di acetato), da sospendere in un ml di solvente per sospensione contenente sodio.

Il prodotto, dopo ricostituzione, contiene 3,69 mg/ml equivalenti a 0,160 mmol/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringhe preriempite.

Aspetto:

Prima della miscela: polvere bianca o leggermente gialla e soluzione acquosa chiara ed incolore. Dopo la miscela: sospensione omogenea bianco latte o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nell'uomo:

Trattamento del cancro prostatico ormone-dipendente in stadio localmente avanzato o metastatico.

Nella donna:

Riduzione preoperatoria della dimensione dei miomi uterini sintomatici al fine di ridurre sintomi emorragici e dolore.

Endometriosi sintomatica confermata per via laparoscopica, per la soppressione dell'ormonogenesi ovarica quando la terapia chirurgica non è indicata.

Nei bambini:

Trattamento della pubertà precoce centrale confermata (bambine di età inferiore a 9 anni, bambini di età inferiore a 10 anni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il prodotto deve essere utilizzato solo sotto controllo di uno specialista che abbia a disposizione un equipaggiamento adatto al monitoraggio regolare della risposta terapeutica.

Il trattamento di bambini con triptorelina deve avvenire sotto stretta sorveglianza dell'endocrinologo pediatrico o di un pediatra o un endocrinologo esperto nel trattamento della pubertà precoce centrale.

E' importante che l'iniezione della preparazione a rilascio prolungato venga effettuata in modo strettamente conforme alle istruzioni fornite nel paragrafo 6.6.

La sospensione deve essere iniettata subito dopo la ricostituzione.

Dose e modo di somministrazione

La dose di una siringa, equivalente a 3,75 mg di triptorelina, deve essere somministrata ogni 28 giorni per via sottocutanea (es.: nella cute dell'addome, del gluteo o delle cosce) o per via intramuscolare profonda. Il sito di iniezione deve essere cambiato ogni volta.

Nell'uomo:

Iniezione del contenuto di una siringa, equivalente a 3,75 mg di triptorelina, una volta ogni quattro settimane. Per ottenere una soppressione continua dei livelli di testosterone, è importante che la somministrazione avvenga ogni 4 settimane.

Nella donna:

-Miomi uterini e endometriosi

Iniezione del contenuto di una siringa, equivalente a 3,75 mg di triptorelina, una volta ogni quattro settimane. Il trattamento deve essere iniziato nei primi 5 giorni del ciclo.

Nei bambini:

All'inizio del trattamento la dose del farmaco si deve basare sul peso corporeo, un'iniezione di triptorelina deve essere somministrata ai giorni 0, 14 e 28. Di seguito una iniezione ogni 4 settimane. Qualora l'effetto clinico risultasse insufficiente, l'iniezione può essere effettuata ogni tre settimane.

La dose deve essere stabilita in base al peso corporeo in accordo con la tabella seguente.

Peso corporeo	Dose
< 20 kg	1,875 mg (metà dose)
20 – 30 kg	2,5 mg (2/3 di dose)
> 30 kg	3,75 mg (dose intera)

Nota per gruppi particolari di pazienti:

- Negli anziani non è necessario un aggiustamento del dosaggio.
- Secondo i dati disponibili, non è necessaria la riduzione del dosaggio o il prolungamento dell'intervallo tra le somministrazioni in pazienti con funzionalità renale alterata.

Durata del trattamento

- Carcinoma della prostata:

Il trattamento con GONAPEPTYL Depot è normalmente una terapia a lungo termine.

- Miomi uterini e endometriosi:

La durata del trattamento dipende dalla gravità iniziale dell'endometriosi, dall'evoluzione delle sue manifestazioni cliniche (funzionali ed anatomiche) e dall'evoluzione del volume dei miomi uterini, determinati per ultrasonografia durante il trattamento. Normalmente, il risultato massimo ottenibile si raggiunge dopo 3 o 4 iniezioni.

In considerazione di un possibile effetto sulla densità ossea, la terapia non deve avere una durata superiore a 6 mesi (si veda paragrafo 4.4).

- Pubertà precoce centrale (PPC):

Il trattamento deve essere sospeso una volta raggiunta una maturazione ossea superiore a 12 anni nelle femmine e a 13 anni nei maschi.

4.3 Controindicazioni

Generali:

Ipersensibilità nota alla triptorelina, poli-(d,l lactide coglicolide), destrano, o uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità all'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH) o altri analoghi del GnRH.

Nella donna:

- Gravidanza
- Periodo di allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali:

L'uso di agonisti del GnRH può causare riduzione della densità minerale ossea. Dati preliminari nell'uomo suggeriscono che l'uso di bifosfonati in associazione agli agonisti del GnRH può ridurre la perdita minerale ossea.

Si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con fattori di rischio addizionali per osteoporosi (ad es.: abuso cronico di alcool, fumo, terapia a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea come ad esempio anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare per osteoporosi, malnutrizione).

Raramente il trattamento con GnRH agonisti può rivelare la presenza di cellule gonadotropiche di adenoma ipofisario precedente non noto. Questi pazienti possono presentare una apoplessia ipofisaria caratterizzata da improvviso mal di testa, vomito, disturbi visivi e oftalmoplegia.

Sono stati segnalati cambiamenti dell'umore. I pazienti con depressione nota devono essere attentamente monitorati durante il trattamento.

Vi è un aumentato rischio di episodi di depressione (che possono essere gravi) nei pazienti in trattamento con agonisti del GnRH, come triptorelina. I pazienti devono essere informati in proposito e trattati adeguatamente se compaiono i sintomi.

Nell'uomo:

La triptorelina, come altri GnRH agonisti, causa inizialmente un aumento transitorio dei livelli sierici di testosterone. Di conseguenza, possono occasionalmente manifestarsi casi isolati di aggravamento temporaneo dei segni e dei sintomi del tumore prostatico nelle prime settimane di trattamento. Durante le fasi iniziali di trattamento, si deve considerare la somministrazione aggiuntiva di un anti-androgeno adeguato per contrastare l'innalzamento iniziale dei livelli sierici di testosterone e il peggioramento dei sintomi clinici.

Un numero ristretto di pazienti può presentare un temporaneo peggioramento dei segni e dei sintomi del tumore prostatico (riesacerbazione tumorale) e un aumento temporaneo correlato al cancro (dolore da metastasi), che richiede trattamento sintomatico.

Come con altri GnRH agonisti, sono stati osservati casi isolati di compressione del midollo spinale o ostruzione uretrale. Se compare compressione del midollo spinale o danno renale, si devono adottare i trattamenti standard per queste complicanze e in casi estremi si dovrà prendere in considerazione una orchietomia immediata (castrazione chirurgica). Durante le prime settimane di trattamento, è richiesto un attento monitoraggio, particolarmente nei pazienti che soffrono di metastasi vertebrali, a rischio di compressione del midollo spinale, e in pazienti con ostruzione delle vie urinarie.

Dopo castrazione chirurgica, la triptorelina non induce ulteriori diminuzioni dei livelli di testosterone sierico.

La deprivazione androgenica a lungo termine sia per orchietomia bilaterale che per somministrazione di GnRH analoghi è associata ad aumento del rischio di perdita di massa ossea e può causare osteoporosi e aumento del rischio di fratture.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con anamnesi o con fattori di rischio di prolungamento dell'intervallo QT, e nei pazienti in trattamento con medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici, prima di iniziare il trattamento con GONAPEPTYL, devono valutare il rapporto rischio/beneficio tra cui la possibilità di Torsione di punta.

In aggiunta, dati epidemiologici hanno mostrato che i pazienti possono manifestare cambiamenti metabolici (es.: intolleranza al glucosio), o aumento del rischio di malattie cardiovascolari durante la terapia di deprivazione androgenica. Tuttavia, dati prospettici non confermano il legame tra il trattamento con GnRH analoghi e un aumento di mortalità per cause cardiovascolari. I pazienti ad alto rischio per malattie metaboliche o cardiovascolari devono essere valutati attentamente prima di cominciare il trattamento e monitorati adeguatamente durante la terapia di deprivazione androgenica.

La somministrazione di triptorelina alle dosi terapeutiche provoca la soppressione del sistema gonadico-ipofisario, che torna generalmente alla normalità alla sospensione del trattamento. Pertanto i test diagnostici della funzionalità gonadico-ipofisaria effettuati durante il trattamento e dopo interruzione della terapia con GnRH analoghi possono risultare alterati.

Nella donna:

GONAPEPTYL Depot deve essere prescritto solo dopo attenta diagnosi (es.: laparoscopia).

Deve essere confermato che la paziente non è in stato di gravidanza prima della prescrizione di triptorelina.

Poiché il trattamento con GONAPEPTYL Depot dovrebbe interrompere le mestruazioni, si devono informare le pazienti di riferire al medico l'eventuale persistenza di mestruazioni regolari.

Perdita della densità minerale ossea

L'uso di GnRH agonisti può determinare una riduzione della densità minerale ossea di circa l'1% al mese per un periodo di trattamento di sei mesi. Ogni 10% di riduzione minerale ossea è associato ad un aumento di circa due o tre volte del rischio di frattura. Per questo motivo, la terapia senza trattamento addizionale non deve superare i 6 mesi. Dopo sospensione del trattamento, la perdita di massa ossea è generalmente reversibile in 6-9 mesi.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che, nella maggior parte delle donne, si ha il recupero della massa ossea persa alla sospensione del trattamento.

Non sono disponibili dati specifici nelle pazienti con osteoporosi conclamata o con fattori di rischio per osteoporosi (ad es.: abuso cronico di alcool, fumo, terapie a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea come ad esempio anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare per osteoporosi, malnutrizione, ad es. anoressia nervosa). Poiché la riduzione di densità minerale ossea in queste pazienti può essere più dannosa, il trattamento con triptorelina deve essere valutato su base individuale e cominciato solo se in seguito ad un'analisi molto accurata risulta che i benefici del trattamento sono superiori ai rischi. Devono essere prese in considerazione misure addizionali per contrastare la perdita di densità minerale ossea.

Miomi uterini e endometriosi:

La comparsa di metrorragia in corso di trattamento è anomala (ad esclusione del primo mese) e deve indurre a verificare i livelli plasmatici di estrogeni. Se questi risultassero inferiori a 50 pg/ml, si deve pensare a possibili lesioni organiche associate. Dopo sospensione del trattamento, la funzionalità ovarica viene ripristinata, ad esempio, dopo 7-12 settimane dall'iniezione finale si avrà ricomparsa delle mestruazioni.

Durante il primo mese di trattamento devono essere adottati metodi di contraccezione non ormonale, poiché l'ovulazione può essere indotta dal rilascio iniziale di gonadotropine. Gli stessi metodi devono essere adottati nelle 4 settimane successive all'ultima iniezione fino a ricomparsa delle mestruazioni, o fino all'adozione di un nuovo metodo di contraccezione.

Durante il trattamento dei miomi uterini si deve procedere a un controllo regolare delle dimensioni dell'utero e dei miomi (ad esempio per ultrasonografia). La riduzione rapida sproporzionata dell'utero in confronto alla riduzione del tessuto del mioma ha provocato, in casi isolati, emorragia e sepsi.

Sono stati segnalati pochi casi di sanguinamento in pazienti con fibromi sottomucosali a seguito di terapia con GnRH analoghi. Generalmente, l'emorragia si manifestava 6-10 settimane dopo l'inizio della terapia.

Bambini:

L'età cronologica all'inizio della terapia deve essere inferiore a 9 anni nelle bambine e inferiore a 10 anni nei bambini.

Nelle bambine la stimolazione ovarica iniziale all'avvio del trattamento, seguita dalla sospensione estrogenica indotta dal trattamento, può causare, durante il primo mese, un sanguinamento vaginale di intensità lieve o moderata.

Al termine del trattamento si osserverà lo sviluppo delle caratteristiche puberali. Le informazioni sulla fertilità futura sono tuttora limitate. In molte ragazze le mestruazioni compaiono in media un anno dopo la fine della terapia, e nella maggior parte dei casi sono regolari.

Durante la terapia con analoghi del GnRH per il trattamento della pubertà precoce centrale si può avere diminuzione della densità minerale ossea. Tuttavia, dopo sospensione del trattamento il successivo accumulo di massa ossea è preservato e il picco di massa ossea nella tarda adolescenza non sembra essere influenzato dal trattamento.

Si può notare lo slittamento dell'epifisi della testa del femore dopo cessazione del trattamento con GnRH. La teoria suggerita è che basse concentrazioni di estrogeni durante il trattamento con GnRH agonisti indeboliscono la piastra epifisaria. L'aumento della velocità di crescita dopo l'interruzione del trattamento provoca conseguentemente una diminuzione della forza di taglio necessaria per spostare l'epifisi.

Il trattamento di bambini con tumori cerebrali in progressione deve essere attentamente valutato su base individuale soppesando i rischi e i benefici.

Deve essere esclusa una pubertà pseudo-precoce (tumori o iperplasia gonadica o adrenergica) e una pubertà precoce gonadotropino-indipendente (tossicosi testicolare, iperplasia familiare delle cellule di Leyding).

Reazioni allergiche e anafilattiche sono state segnalate in adulti e bambini. Queste includono sia reazioni locali nel sito di iniezione che sintomi sistemici. La patogenesi di tali reazioni non è ancora stata chiarita. E' stato osservato un tasso di segnalazioni superiore nei bambini.

4.5 Interazioni con medicinali e altre forme di interazione

Bisogna fare attenzione quando si somministra la triptorelina in associazione a farmaci che influenzano la secrezione ipofisaria delle gonadotropine e si raccomanda un controllo dello stato ormonale dei pazienti.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di GONAPEPTYL con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali in grado di indurre Torsione di punta, come medicinali antiaritmici di classe IA (es: chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. deve essere attentamente valutato (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi formali di interazione tra farmaci. Non si può escludere la possibilità di interazioni con medicinali comunemente usati, inclusi prodotti che inducono il rilascio di istamina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Prima del trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente esaminate per escludere che siano in stato di gravidanza.

I dati attualmente disponibili in donne esposte a triptorelina durante la gravidanza, sebbene scarsi, non hanno dato indicazione di un rischio aumentato di malformazioni congenite. Tuttavia, studi di controllo a lungo termine sullo sviluppo sono a tutt'oggi troppo limitati. I dati nell'animale non danno indicazioni di effetti negativi diretti o indiretti sulla gravidanza e lo sviluppo post-natale, ma ci sono segnali di fetotossicità e ritardo del parto. Sulla base degli effetti farmacologici non si può escludere un'influenza negativa sulla gravidanza e sui neonati e perciò GONAPEPTYL Depot non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi non ormonali efficaci durante la terapia fino alla ripresa del ciclo mestruale.

Non è noto se triptorelina venga escreta nel latte materno. A causa delle possibili reazioni avverse nei neonati, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento con triptorelina e per tutta la sua durata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può risultare compromessa se il paziente dovesse manifestare capogiri, sonnolenza e disturbi visivi, possibili effetti indesiderati del trattamento, o causati dalla malattia stessa.

4.8 Effetti indesiderati

Sono di seguito elencate le reazioni avverse riportate dai pazienti trattati con triptorelina nel corso di studi clinici e derivati dalla farmacovigilanza post-marketing.

A causa della diminuzione dei livelli di testosterone o di estrogeni, la maggioranza dei pazienti può incorrere in reazioni avverse, tra le quali le più frequentemente riportate sono le vampate di calore (30% nell'uomo e 75-100% nella donna). Inoltre si può verificare impotenza e diminuzione della libido nel 30-40% dei pazienti maschi mentre più del 10% delle donne può incorrere in reazioni avverse quali emorragie/spotting, sudorazione, secchezza vaginale e/o dispareunia, diminuzione della libido, cefalea e variazioni dell'umore.

A causa dell'aumento dei livelli di testosterone durante la prima settimana di trattamento, si può osservare un peggioramento di diversi sintomi e disturbi (es.: ostruzione urinaria, dolore scheletrico da metastasi, compressione del midollo spinale, affaticamento muscolare e edema linfatico delle gambe). In alcuni casi è stata segnalata ostruzione urinaria con diminuzione della funzionalità renale nonché compressione neurologica con astenia e parestesia delle gambe.

Tollerabilità generale nell'uomo (si veda paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Come osservato nelle terapie con altri GnRH agonisti o a seguito di castrazione chirurgica, gli eventi avversi più comunemente osservati associabili al trattamento con triptorelina sono dovuti all'effetto farmacologico atteso: aumento iniziale dei livelli di testosterone seguito dalla soppressione pressoché completa dello stesso. Tali effetti comprendono vampate di calore (50%), disfunzione erettile e diminuzione della libido.

Si riportano di seguito le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con triptorelina. La maggior parte di esse è notoriamente correlata alla castrazione chimica o chirurgica.

Sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Non noto
Uomini				
Infezioni e infestazioni				Nasofaringite
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazioni anafilattiche	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Diminuzione dell'appetito	Aumento dell'appetito, gotta, diabete mellito
Disturbi psichiatrici	Diminuzione della libido	Cambiamenti d'umore, umore depresso, depressione, disturbi del sonno		Insonnia, stato confusionale, diminuzione dell'attività, umore euforico, ansia, perdita di libido
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Capogiri, parestesia, compromissione della memoria, disgeusia, sonnolenza, distasia
Patologie dell'occhio				Sensibilità oculare anormale, compromissione della visione, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito, vertigini
Patologie vascolari	Vampate di calore		Embolia, ipertensione	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma aggravata	Dispnea, ortopnea, epistassi
Patologie gastrointestinali		Nausea	Dolore addominale superiore, bocca secca	Dolore addominale, costipazione, diarrea, vomito, distensione dell'addome, flatulenza, gastralgia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Ipotricosi, alopecia	Acne, prurito, eruzione cutanea, vescicole, angioedema, orticaria, porpora
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Mialgia, artralgia		Dolore dorsale, dolore muscolo scheletrico, dolore agli arti, spasmi muscolari, debolezza muscolare, rigidità articolare, gonfiore articolare, rigidità muscoloscheletrica, osteoartrite

Patologie renali e urinarie	Disuria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Ginecomastia	Atrofia testicolare	Dolore alle mammelle, dolore ai testicoli, mancanza di eiaculazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, reazioni nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, irritabilità		Astenia, eritema nella sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione, edema, dolore, brividi, dolore toracico, malattia simil-influenzale, piressia, malessere
Esami diagnostici			Aumento dei valori ematici di lattato deidrogenasi, gammaglutamiltransferasi, aspartato-aminotransferasi, alanin-aminotransferasi, aumento di peso, diminuzione di peso	Aumento dei valori ematici di creatinina, aumento della pressione arteriosa, aumento dei valori ematici di urea, fosfatasi alcalina, aumento della temperatura corporea Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)

La triptorelina provoca aumenti transitori dei livelli di testosterone circolante entro la prima settimana dopo la prima iniezione della formulazione a rilascio prolungato. A causa di questo innalzamento iniziale dei livelli di testosterone in circolo, una piccola percentuale di pazienti ($\leq 5\%$) può manifestare un temporaneo peggioramento dei segni e dei sintomi del tumore prostatico (riesacerbazione tumorale), che si manifesta normalmente con un aumento dei sintomi urinari ($< 2\%$) e con dolore metastatico (5%), che possono essere controllati con trattamento sintomatico. Questi sintomi sono transitori e di solito scompaiono entro una-due settimane.

Si sono verificati casi isolati di esacerbazione dei sintomi della malattia, quali ostruzione uretrale o compressione del midollo spinale da metastasi. Pertanto, pazienti con lesioni vertebrali metastatiche e/o ostruzione delle vie urinarie superiori o inferiori devono essere tenuti sotto attento controllo durante le prime settimane di terapia (si veda "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

L'uso di GnRH agonisti per il trattamento del cancro della prostata può essere associato a aumentata perdita ossea e portare a osteoporosi con aumento del rischio di fratture.

Tollerabilità generale nella donna (si veda paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Quale conseguenza della diminuzione dei livelli di estrogeni, gli eventi avversi più comunemente segnalati (attesi nel 10% delle donne o più) sono stati cefalea, diminuzione della libido, disturbi del sonno, cambiamenti d'umore, dispareunia, dismenorrea, emorragia genitale, sindrome da iperstimolazione ovarica,

ipertrofia ovarica, dolore pelvico, dolore addominale, secchezza vulvovaginale, iperidrosi, vampate di calore e astenia.

Si riportano di seguito le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con triptorelina. La maggior parte di esse è notoriamente correlata alla castrazione chimica o chirurgica.

Sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Non noto
Donne				
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazioni anafilattiche	
Disturbi psichiatrici	Diminuzione della libido, cambiamenti d'umore, disturbi del sonno	Umore depresso, depressione		Stato confusionale, ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Parestesia	Capogiri
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie vascolari	Vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea		Fastidio all'addome, diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi			Prurito, eruzione cutanea, angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Mialgia, artralgia	Dolore dorsale	Patologie ossee*, spasmi muscolari, debolezza muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia vaginale, secchezza vulvovaginale, dispareunia, dismenorrea, sindrome da iperstimolazione ovarica, ipertrofia ovarica, dolore pelvico			Dolore alle mammelle, menorragia, metrorragia, amenorrea
Patologie	Astenia	Affaticamento,		Eritema nella

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		reazioni nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, irritabilità		sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione, piressia, malessere
Esami diagnostici			Aumento dei valori ematici di lattato deidrogenasi, gammaglutamil-transferasi, aspartato-aminotransferasi, alanin-aminotransferasi, aumento del colesterolo ematico	Aumento della pressione arteriosa, aumento di peso, diminuzione di peso

(*) Si può verificare una lieve perdita di trabecole ossee. Ciò è in genere reversibile entro 6-9 mesi dopo sospensione del trattamento (si veda paragrafo 4.4)

Durante l'iniziale innalzamento transitorio dei livelli plasmatici di estradiolo, all'inizio del trattamento, è molto comune ($\geq 10\%$) una esacerbazione dei sintomi di endometriosi, inclusi dolore pelvico e dismenorrea. Tali sintomi sono di natura transitoria e di solito scompaiono in una-due settimane. Si può verificare emorragia genitale, comprese menorragia e metrorragia nel mese seguente la prima iniezione. Si può osservare ipertrofia ovarica, dolore pelvico e/o addominale.

Tollerabilità generale nei bambini (si veda paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Non noto
Bambini				
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Cambiamenti d'umore, depressione		Instabilità emotiva, nervosismo
Patologie del sistema nervoso				Cefalea
Patologie dell'occhio				Visione offuscata, compromissione della visione
Patologie vascolari				Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Epistassi

Patologie gastrointestinali			Nausea, vomito	Fastidio addominale, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Eruzione cutanea, edema angioneurotico, orticaria, alopecia, eritema
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Epifisiolisi*, mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale, secrezione vaginale	Emorragia genitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Eritema nella sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione, malessere, dolore, dolore nella sede di iniezione
Esami diagnostici				Aumento della pressione arteriosa, aumento di peso

(*) Sono stati segnalati pochi casi di slittamento dell'epifisi della testa del femore durante trattamento con triptorelina.

Sono stati riportati casi di aumento nelle dimensioni di adenomi ipofisari pre-esistenti durante il trattamento con LH-RH agonisti, tuttavia ciò non è stato segnalato a seguito di trattamento con triptorelina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio di triptorelina è insufficiente per trarre conclusioni sui suoi possibili effetti collaterali. Tenendo conto del tipo di confezionamento e della forma farmaceutica, non si prevedono casi di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio è indicato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della gonadorelina, codice ATC: L02AE04

La triptorelina è un decapeptide sintetico analogo dell'ormone naturale di rilascio della gonadorelina (GnRH). Il GnRH è un decapeptide sintetizzato nell'ipotalamo che regola la sintesi e il rilascio delle gonadotropine LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolostimolante) da parte dell'ipofisi. Se confrontata a una dose comparabile di gonadorelina, la triptorelina stimola l'ipofisi in maniera più potente a secernere LH e FSH e la sua durata di azione è superiore. L'aumento dei livelli di LH e FSH portano inizialmente ad un aumento delle concentrazioni sieriche di testosterone nell'uomo o di estrogeni nelle donne. La somministrazione cronica di GnRH-agonisti conduce ad una inibizione della secrezione ipofisaria di LH e FSH. Ciò causa una diminuzione della steroidogenesi e, di conseguenza, una forte diminuzione dei livelli di estradiolo nella donna e di testosterone nell'uomo vicini rispettivamente ai valori postmenopausali o da castrazione, ad es. ad uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo. Nei bambini affetti da pubertà precoce, i livelli di estradiolo o di testosterone diminuiscono fino ai valori prepuberali.

I livelli plasmatici di DHEAS (diidroepiandrosterone solfato) non sono influenzati.

Dal punto di vista terapeutico, questo porta a una diminuzione della crescita dei tumori prostatici testosterone-sensibili nell'uomo, e alla riduzione dei foci di endometriosi e dei miomi uterini estrogeno-dipendenti nella donna. Nel caso di miomi uterini, il beneficio massimo si osserva in donne anemiche (emoglobina inferiore o uguale a 8 g/dl).

Nei bambini con PPC il trattamento con triptorelina porta alla soppressione della secrezione di gonadotropine, estradiolo e testosterone a livelli pre-puberali. Ciò risulta nell'arresto o anche alla regressione dei segni puberali e all'aumento dell'altezza attesa nei pazienti PPC.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione intramuscolare di GONAPEPTYL Depot, le concentrazioni plasmatiche di triptorelina sono determinate per degradazione (lenta) del polimero poli-(d,l lactide coglicolide). Il meccanismo inerente a questa forma di somministrazione permette il rilascio prolungato di triptorelina dal polimero.

A seguito di somministrazione i.m. o s.c. di una formulazione depot di triptorelina (microparticelle a rilascio prolungato), si registra un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco, che raggiunge il massimo entro le prime ore. Di seguito le concentrazioni di triptorelina diminuiscono notevolmente entro 24 ore. Al giorno 4 le concentrazioni di triptorelina raggiungono un secondo picco massimo, e scendono al di sotto delle concentrazioni rilevabili dopo 44 giorni e con andamento biesponenziale. Dopo iniezione sottocutanea l'aumento di triptorelina è più graduale e a volte a concentrazioni più basse rispetto alla somministrazione i.m.. A seguito di iniezione s.c., il declino delle concentrazioni di triptorelina è maggiormente prolungato, con valori al di sotto del limite di rilevazione dopo 65 giorni.

In caso di trattamento per un periodo fino a 6 mesi con somministrazione ogni 28 giorni, non si è avuta evidenza di accumulo di triptorelina con entrambe le vie di somministrazione. I livelli plasmatici di triptorelina scendono a circa 100 pg/ml prima della iniezione successiva per via i.m. o s.c. (valori mediani). Si assume che la porzione di triptorelina non disponibile a livello sistemico sia metabolizzata a livello del sito di iniezione, ad es. ad opera dei macrofagi.

Nell'ipofisi, la triptorelina disponibile per via sistemica viene inattivata per delezione N-terminale a mezzo della piroglutamyl-peptidasi e una endopeptidasi neutrale. Nel fegato e nei reni la triptorelina viene degradata in peptidi e aminoacidi biologicamente inattivi.

Quaranta minuti dopo la fine di una infusione di 100 mcg di triptorelina (per 1 ora) il 3-14% della dose somministrata è già stato eliminato per via renale.

Nei pazienti con funzionalità renale alterata, non sembra necessario un adattamento o individualizzazione della terapia con la formulazione depot della triptorelina, in considerazione del significato subordinato della via di eliminazione renale e dell'ampio spettro terapeutico della triptorelina come componente attivo.

Biodisponibilità:

Nell'uomo:

La biodisponibilità sistemica del componente attivo triptorelina dal deposito intramuscolare è pari a 38,3% nei primi 13 giorni. Il successivo rilascio avviene linearmente con una media giornaliera dello 0,92% della dose. La biodisponibilità dopo applicazione s.c. è pari al 69% della disponibilità per via i.m.

Nella donna:

In un test condotto per 27 giorni, si rileva mediamente il 35,7% della dose applicata, di cui il 25,5% rilasciato entro i primi 13 giorni e un successivo rilascio in forma lineare con una media giornaliera pari allo 0,73% della dose.

In generale:

Il calcolo dei parametri di cinetica modello-dipendenti ($t_{1/2}$, K_{el} , ecc.), non è applicabile in caso di formulazioni con un rilascio del principio attivo molto prolungato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In ratti trattati a lungo termine con triptorelina, ma non nei topi, è stato rilevato un aumento dei tumori ipofisari. Non è nota l'influenza della triptorelina sulle anomalie ipofisarie nell'uomo. L'osservazione non è stata ritenuta rilevante per l'uomo. E' nota l'insorgenza di tumori ipofisari nei roditori in relazione anche ad altri LHRH analoghi. La triptorelina si è dimostrata embriotossica e fetotossica e causa ritardo nello sviluppo embrio/fetale così come ritarda il parto nel ratto. I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi di tossicità e genotossicità ripetute. Singole dosi i.m. o s.c. di GONAPEPTYL Depot o della soluzione per la sospensione hanno provocato reazioni da corpo estraneo ritardate. Dopo 8 settimane, tali reazioni ritardate erano quasi totalmente risolte nel caso di iniezioni i.m. e solo parzialmente risolte in caso di iniezioni s.c.. La tollerabilità locale di GONAPEPTYL Depot somministrato per iniezione e.v. è limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una siringa preriempita di polvere contiene:

Poli-(d,l lactide coglicolide)

Glicolepropilenico dicaprilcaproato

Una siringa preriempita con un ml di sospensione contiene:

Destrano 70

Polisorbato 80

Sodio cloruro

Sodio idrogeno fosfato diidrato

Sodio idrossido

Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, non miscelare il prodotto con altri medicinali.

6.3 Periodo di Validità

3 anni

Sospensione ricostituita: 3 minuti

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Conservare il contenitore primario nell'astuccio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: siringhe preriempite

Solvente: siringhe preriempite

Siringhe preriempite (vetro borosilicato trasparente tipo I) con raccordo (polipropilene), chiusura in gomma clorobutilica nera (fermo del pistone, tipo I) e ago per iniezione.

Confezioni:

1 siringa preriempita (polvere) più 1 siringa preriempita (solvente)

3 siringhe preriempite (polvere) più 3 siringhe preriempite (solvente)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

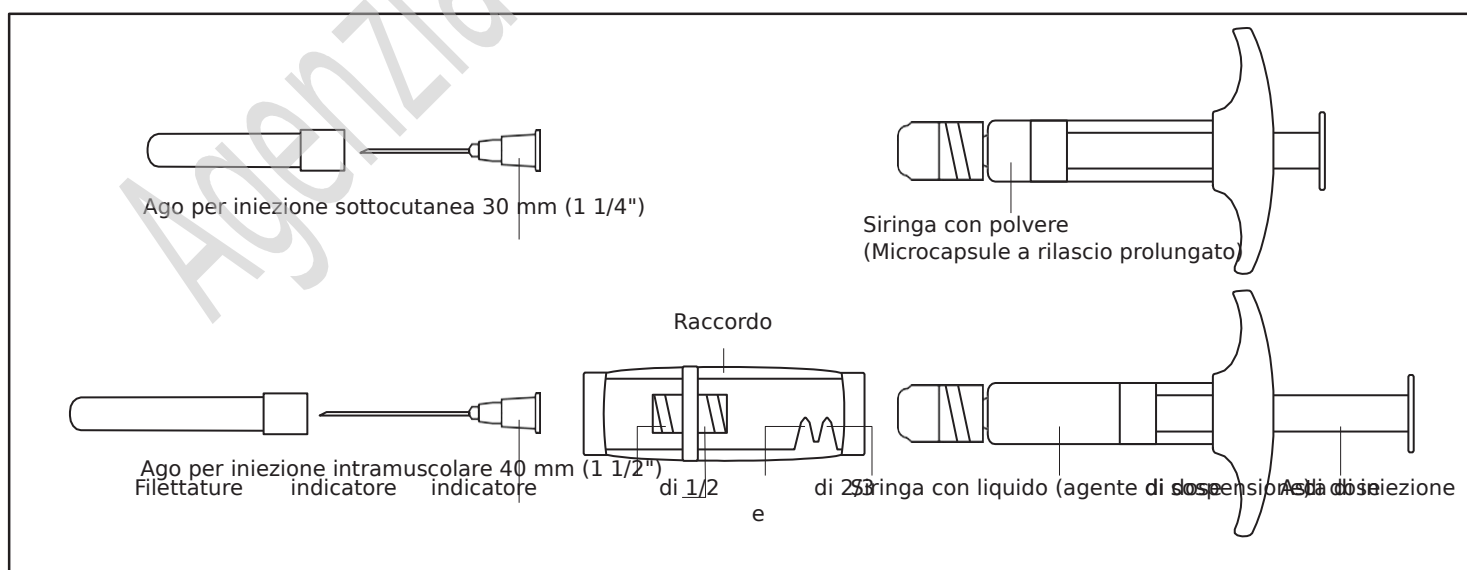
Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

ISTRUZIONI PER L'USO

⚠ Informazioni importanti:

1. Conservare la confezione di GONAPEPTYL Depot nel frigorifero.
2. Accertarsi di iniettare GONAPEPTYL Depot entro 3 minuti dalla ricostituzione.

Panoramica dei componenti di GONAPEPTYL Depot:



1. Preparazione

Per garantire la corretta preparazione della sospensione, è necessario seguire scrupolosamente le seguenti istruzioni:

A

- Prelevare la confezione di GONAPEPTYL Depot dal frigorifero.
- Aprire la confezione del raccordo ed estrarre il raccordo.



Assicurarsi di non toccare le filettature del raccordo.

B

- Svitare il cappuccino della siringa con polvere. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto per evitare la fuoriuscita di polvere.



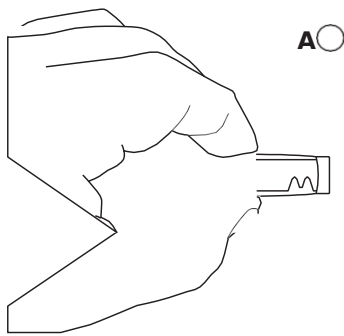
Assicurarsi di non spingere l'asta di iniezione.

C

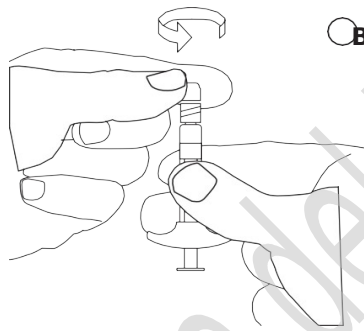
- Avvitare la siringa con la polvere su una delle filettature del raccordo fino a quando non si arresta.



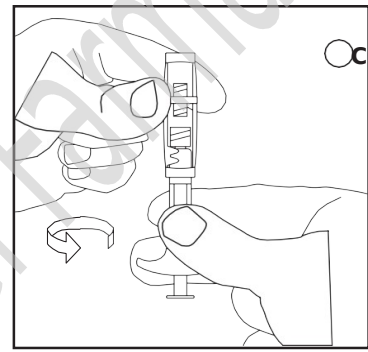
Collegare sempre la siringa con la polvere al raccordo prima di collegare la siringa con il liquido



A



B



C

D

- Svitare il cappuccino della siringa con il liquido. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto per evitare la fuoriuscita di liquidi.

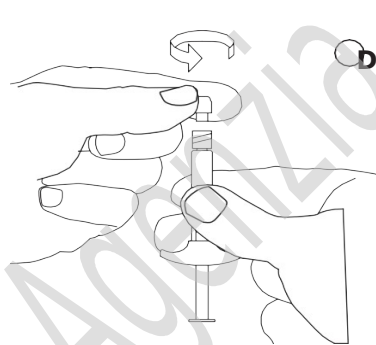


Assicurarsi di non spingere l'asta di iniezione.

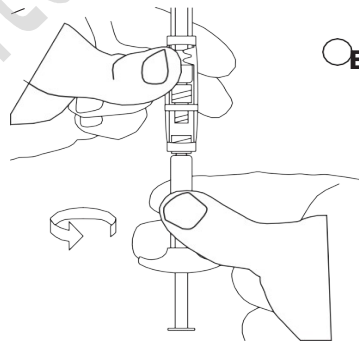
E

- Avvitare la siringa con il liquido sull'altra filettatura del raccordo fino a quando non si arresta.

CONTINUA ALLA PAGINA POSTERIORE GIRARE



D



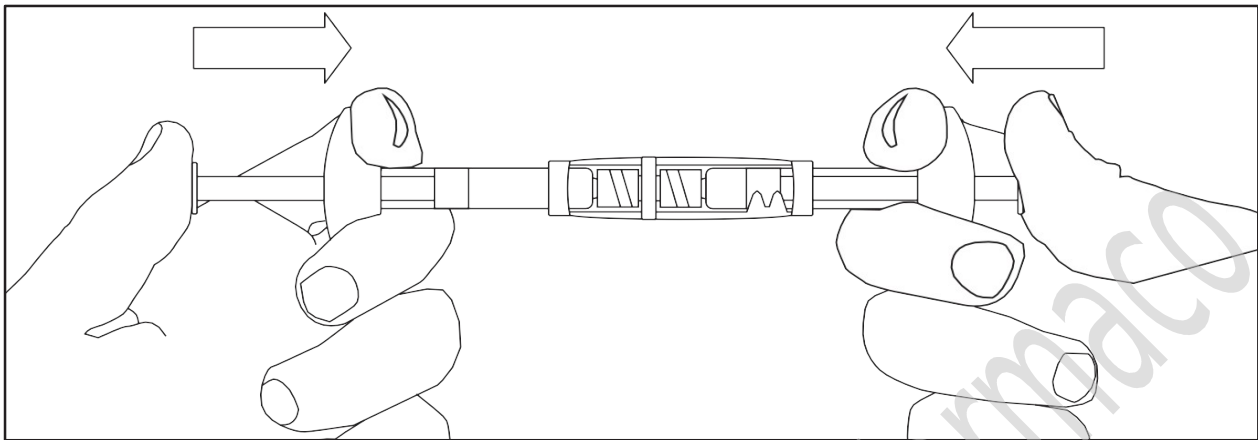
E

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

2. Recostituzione

Per miscelare la sospensione:

- Iniettare tutto il liquido nella siringa con la polvere.
- Spingere lentamente la sospensione in avanti e indietro nelle due siringhe fino a renderla omogenea da bianca lattiginosa a lievemente gialla. Fare attenzione a tenere le siringhe dritte; non piegare.



1/2 o 2/3 di dose per bambini:

Utilizzare gli indicatori di dose sul raccordo per misurare 1/2 o 2/3 di dose:

- Accertarsi che la sospensione sia nella siringa collegata al lato del raccordo **senza** indicatori di dose.
- Ruotare le siringhe in posizione verticale con la siringa contenente la sospensione in alto.
- Attendere alcuni secondi per separare la schiuma.
- Tirare lentamente verso il basso l'asta di iniezione della siringa vuota fino a quando la sospensione raggiunge l'indicatore 1/2 o 2/3.

1/2 DOSE

2/3 DOSE

3. Iniezione

- Svitare la siringa con la sospensione pronta per l'iniezione dal raccordo.
- Avvitare l'ago per iniezione sulla siringa.
- Iniettare la sospensione entro 3 minuti.



GONAPEPTYL Depot è monouso e l'eventuale sospensione non utilizzata deve essere eliminata

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. - Via C. Imbonati, 18 - 20159 MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 1 siringa preriempita di polvere + 1 - AIC n. 035562014
siringa preriempita di solvente + 1
raccordo + ago per iniezione
- 3 siringhe preriempite di polvere + 3 - AIC n. 035562026
siringhe preriempite di solvente + 3
raccordi + aghi per iniezione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 24.03.03

Rinnovo: 07.08.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO