

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FERTIPEPTIL soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 100 microgrammi di triptorelina acetato, equivalenti a 95,6 microgrammi di triptorelina base libera.

Per la lista completa degli eccipienti, si veda paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

FERTIPEPTIL è indicato per la downregulation e la prevenzione dei picchi prematuri di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata in tecniche di riproduzione assistita (ART).

Negli studi clinici FERTIPEPTIL è stato utilizzato in cicli nei quali la stimolazione era stata indotta sia con ormone follicolostimolante di origine urinaria o ricombinante (FSH) sia con gonadotropina menopausale umana (HMG).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con FERTIPEPTIL deve essere iniziato sotto il controllo di uno specialista nel trattamento dell'infertilità. FERTIPEPTIL si usa come iniezione sottocutanea giornaliera nella parete addominale inferiore. Dopo la prima somministrazione, si raccomanda di tenere sotto osservazione medica la paziente per 30 minuti per assicurarsi che non insorgano reazioni allergiche/pseudo allergiche all'iniezione. Devono essere disponibili prontamente gli equipaggiamenti necessari al trattamento di tali reazioni. Le successive iniezioni possono essere effettuate a cura della paziente stessa a condizione che sia stata ben informata sui segni ed i sintomi di una possibile ipersensibilità, sulle conseguenze di tali reazioni e della necessità di ricorrere a cure mediche immediate. Per evitare lipoatrofia, si raccomanda di variare il sito di iniezione. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione, si faccia riferimento al paragrafo 6.6.

Il trattamento può essere iniziato nella prima fase follicolare (giorno 2 o 3 del ciclo mestruale) o nella fase luteale media (giorno 21-23 del ciclo mestruale o 5-7 giorni prima dell'inizio atteso della mestruazione). L'iperstimolazione ovarica controllata con gonadotropine deve essere iniziata dopo circa 2-4 settimane dal trattamento con FERTIPEPTIL. La risposta ovarica deve essere controllata clinicamente (tramite ecografia ovarica da sola o, preferibilmente, in combinazione con il dosaggio dei livelli di estradiolo) e la dose di gonadotropine dovrà essere adattata di conseguenza. Una volta ottenuto un sufficiente numero di follicoli della dimensione desiderata, il trattamento con FERTIPEPTIL e con gonadotropine deve essere interrotto e deve essere somministrata una singola iniezione di hCG per indurre la maturazione finale del follicolo. Se dopo 4 settimane la downregulation non è confermata (tramite evidenza ecografica di un endometrio sfaldato o, preferibilmente in associazione alla misurazione dei livelli di estradiolo), si deve considerare l'interruzione del trattamento con FERTIPEPTIL. La durata totale del trattamento di solito è di 4-7 settimane. Durante il

trattamento con FERTIPEPTIL, si deve fornire adeguato supporto della fase luteale, secondo il protocollo del centro medico di riferimento.

Non ci sono raccomandazioni di dosaggio particolare per pazienti con disfunzioni epatiche o renali. Uno studio clinico ha rilevato che il rischio di accumulo di triptorelina in pazienti con disfunzioni epatiche e renali gravi è basso (si veda paragrafo 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

FERTIPEPTIL è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad alcuno degli eccipienti.
- Ipersensibilità all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) o a suoi analoghi.
- Gravidanza e allattamento.

### 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

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 nelle pazienti con fattori di rischio addizionali per osteoporosi (ad es.: abuso cronico di alcool, fumo, terapie a lungo termine con farmaci noti per ridurre la densità minerale ossea come ad esempio anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare per osteoporosi, malnutrizione).

#### Perdita di densità minerale ossea

E' probabile che l'uso di agonisti del GnRH causi riduzione minerale ossea mediamente dell'1% al mese per un periodo di trattamento di sei mesi. Ogni 10% di riduzione minerale ossea è associato ad un aumento di rischio di frattura di circa due o tre volte.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che nella maggioranza delle donne il recupero della massa ossea persa avviene dopo la cessazione del trattamento.

Non sono disponibili dati specifici nelle pazienti con osteoporosi conclamata o con fattori di rischio di osteoporosi (ad es.: abuso cronico di alcool, fumatrici, terapie a lungo termine con farmaci noti per ridurre la densità minerale ossea come ad esempio anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare per osteoporosi, malnutrizione, ad es. anoressia nervosa). Poiché la perdita di densità ossea in queste pazienti può essere particolarmente dannosa, il trattamento con triptorelina deve essere valutato su base individuale e cominciato solo nel caso in cui l'analisi accurata del caso consideri i benefici attesi maggiori dei rischi associati. Devono essere prese in considerazione misure addizionali per contrastare la perdita di densità minerale ossea.

Si deve avere conferma che la paziente non sia gravida prima di prescrivere triptorelina.

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

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.

Sono state riportate variazioni dell'umore. Le pazienti con depressione nota devono essere attentamente monitorate durante il trattamento.

La stimolazione ovarica deve avvenire solo sotto stretto controllo medico.

In pazienti con disfunzioni renali o epatiche, triptorelina presenta una emivita finale media di 7-8 ore rispetto a 3-5 ore in soggetti sani. Nonostante questa prolungata esposizione, al momento del trasferimento dell'embrione non ci si attende una presenza in circolo di triptorelina.

Porre attenzione particolare in donne con segni o sintomi di allergie in fase attiva o con anamnesi di predisposizione ad allergie. Il trattamento con FERTIPEPTIL è sconsigliato in donne con reazioni allergiche gravi. Donne in età fertile devono essere controllate prima del trattamento per escludere una gravidanza. Le tecniche di riproduzione assistita (ART) sono associate a un rischio aumentato di gravidanze multiple, aborto, gravidanze ectopiche e malformazioni congenite. Questi rischi valgono anche in caso di trattamento con FERTIPEPTIL quale terapia aggiuntiva nell'iperstimolazione ovarica controllata. L'uso di FERTIPEPTIL nell'iperstimolazione ovarica controllata può aumentare il rischio di insorgenza di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) e di cisti ovariche.

La raccolta di follicoli indotta dall'uso di analoghi del GnRH e gonadotropine, può essere aumentata in maniera evidente in una minoranza di pazienti predisposte, in particolare nel caso di Sindrome da Ovaio Policistico.

Come con altri analoghi del GnRH ci sono state segnalazioni di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) associate all'uso di triptorelina in combinazione con gonadotropine.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS):

OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. OHSS è una sindrome che può manifestarsi con diversi gradi di severità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni sessuali steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolvere in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nelle pleure e, raramente, nella cavità pericardica.

In casi gravi di OHSS si può osservare la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico grave, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici, idrotorace, insufficienza polmonare acuta ed eventi tromboembolici.

Un'eccessiva risposta ovarica al trattamento con gonadotropine dà raramente luogo a OHSS se si evita la somministrazione di hCG per indurre l'ovulazione. Pertanto nei casi di OHSS è prudente non somministrare hCG e consigliare alla paziente di astenersi dai rapporti sessuali o di usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. La OHSS può evolversi rapidamente (da 24 ore a diversi giorni) e diventare un evento medico grave, pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno 2 settimane dopo la somministrazione di hCG.

L'OHSS può essere più grave e più prolungata se si instaura la gravidanza. Molto spesso l'OHSS si verifica dopo la sospensione del trattamento ormonale e raggiunge i suoi massimi livelli circa sette/dieci giorni dopo il trattamento. Generalmente, l'OHSS si risolve spontaneamente con l'inizio delle mestruazioni.

Se si verifica un'OHSS grave, il trattamento con gonadotropine deve essere interrotto, se ancora in corso, la paziente deve essere ospedalizzata e si deve iniziare una terapia specifica per la OHSS, ad esempio con riposo assoluto, infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche o colloidi ed eparina.

Questa sindrome si verifica con una più alta incidenza nelle pazienti affette da ovaio policistico.

Il rischio di OHSS può essere aumentato in caso di uso di agonisti del GnRH in combinazione con gonadotropine rispetto all'uso di gonadotropine da sole.

#### Cisti ovariche:

Durante la fase iniziale del trattamento con agonisti del GnRH possono svilupparsi cisti ovariche. Di norma queste cisti sono asintomatiche e non funzionali.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre interazioni**

Non sono state studiate interazioni di FERTIPEPTIL con altri medicinali per questa indicazione.

Non si possono escludere possibili interazioni con medicinali comunemente usati, inclusi liberatori di istamina.

Quando la triptorelina è somministrata in associazione a farmaci che interferiscono con la secrezione ipofisaria delle gonadotropine, si deve usare cautela e si raccomanda un controllo dello stato ormonale della paziente.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

FERTIPEPTIL non è indicato in gravidanza. Si deve escludere lo stato di gravidanza prima dell'inizio del trattamento dell'infertilità. Si deve adottare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento fino a ripresa delle mestruazioni. Se la paziente rimane gravida durante la terapia con triptorelina, il trattamento deve essere interrotto.

Quando la triptorelina viene usata per il trattamento dell'infertilità, non c'è evidenza di nesso causale tra la triptorelina e qualsiasi successiva anomalia dello sviluppo degli ovociti, della gravidanza o del neonato.

I pochi dati disponibili sull'uso di triptorelina in gravidanza non indicano un rischio maggiore di malformazioni congenite. Studi nell'animale hanno dimostrato tossicità riproduttiva (si veda paragrafo 5.3). Sulla base degli effetti farmacologici non si può escludere una influenza negativa sulla gravidanza e sul prodotto del concepimento.

##### Allattamento

FERTIPEPTIL non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sulla base del suo profilo farmacologico, FERTIPEPTIL non dovrebbe influenzare in maniera significativa tali attività.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati frequentemente ( $\geq 2\%$ ) durante il trattamento con FERTIPEPTIL negli studi clinici, sia prima che durante il co-trattamento con gonadotropine, sono riportati nella tabella che segue. Gli eventi avversi più frequenti sono: cefalea (27%), sanguinamento vaginale/spotting (24%), dolore addominale (15%), infiammazione al sito di iniezione (12%) e nausea (10%).

Si possono verificare vampate di calore di intensità da moderata a forte e iperidrosi che normalmente non richiedono l'interruzione del trattamento.

All'inizio del trattamento con FERTIPEPTIL, la combinazione con gonadotropine può causare sindrome da iperstimolazione ovarica. Si possono osservare ingrossamento ovarico, dispnea, dolore pelvico e/o addominale (si veda paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso). Emorragia genitale, incluse menorragia e metrorragia, possono verificarsi all'inizio del trattamento con FERTIPEPTIL.

Durante la fase iniziale del trattamento con FERTIPEPTIL è stata riportata comunemente (1%) la formazione di cisti ovariche.

Durante il trattamento con triptorelina alcune reazioni avverse hanno mostrato uno schema generale di insorgenza di eventi ipo-estrogenici collegati a un blocco ipofisi-ovaio quali disturbi del sonno, cefalea, alterazioni dell'umore, secchezza vulvovaginale, dispareunia e diminuzione della libido.

Durante il trattamento con FERTIPEPTIL si possono osservare dolore alla mammella, spasmi muscolari, artralgia, aumento di peso, nausea, dolore addominale, disturbi addominali, astenia e episodi di visione sfocata e disturbi visivi.

Dopo iniezione di FERTIPEPTIL, sono stati riportati singoli casi di reazioni allergiche, localizzate o generalizzate.

<b>Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)</b>	<b>Molto comuni <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comuni <math>\geq 1/100</math> e <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comuni <math>(\geq 1/1000</math> e <math>&lt; 1/100)</math></b>	<b>Non noti</b>
Infezioni e infestazioni		Infezioni delle vie		

		respiratorie superiori, faringiti		
Patologie del sistema immunitario				Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici			Cambiamenti d'umore, depressione	Disturbi del sonno, diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini		
Patologie oculari				Disturbi della visione, visione sfocata
Patologie Vascolari		Vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Distensione addominale, vomito		Disturbi addominali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale		Spasmi muscolari, artralgia
Gravidanza, puerperio e periodo perinatale		Aborto		
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Sanguinamento vaginale	Dolore pelvico, sindrome da iperstimolazione ovarica, dismenorrea, cisti ovariche		Ingrossamento ovarico, menorragia, metrorragia, secchezza vaginale, dispareunia, dolore alla mammella
Patologie generali e relative alla sede di somministrazione	Infiammazione al sito di iniezione	Dolore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, affaticamento, sintomi simil-influenzali		Astenia, eritema al sito di iniezione
Indagini				Aumento di peso

#### 4.9 Sovradosaggio

Nella specie umana il sovradosaggio può esprimersi come un prolungamento della durata d'azione. In caso di sovradosaggio il trattamento con FERTIPEPTIL deve essere (temporaneamente) interrotto.

Non sono state riportate reazioni avverse conseguenti a sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine. Codice ATC: L02AE04

La triptorelina (acetato) è un decapeptide sintetico analogo dell'ormone ipotalamico naturale di rilascio GnRH. La triptorelina ha una durata di azione superiore a quella del GnRH naturale ed ha una azione bifasica a livello ipofisario. Dopo un rapido e massiccio aumento iniziale dei livelli di LH e FSH (flare-up), i livelli circolanti di LH e FSH diminuiscono a causa della desensibilizzazione dei recettori di GnRH ipofisari, con conseguente marcata diminuzione della produzione gonadica.

L'esatta durata d'azione di FERTIPEPTIL non è stata stabilita, ma la soppressione a livello ipofisario permane per almeno 6 giorni dopo l'interruzione della somministrazione. Dopo interruzione della somministrazione di FERTIPEPTIL, ci si deve attendere un'ulteriore caduta dei livelli di LH, che tornano ai valori basali in circa due settimane.

La downregulation ipofisaria indotta da FERTIPEPTIL è in grado di prevenire il picco di LH e conseguentemente ovulazione precoce e/o luteinizzazione follicolare. L'uso di downregulation con GnRH agonisti riduce il tasso di cancellazione e migliora il tasso di gravidanze nei cicli di riproduzione assistita.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati di farmacocinetica suggeriscono che dopo somministrazione sottocutanea di FERTIPEPTIL la biodisponibilità sistemica di triptorelina è vicina al 100%. L'emivita di eliminazione della triptorelina è di circa 3-5 ore, ad indicare che triptorelina viene eliminata in 24 ore e perciò non sarà in circolo al momento del trasferimento dell'embrione. La molecola viene metabolizzata in peptidi più piccoli ed aminoacidi principalmente nel fegato e nei reni. L'escrezione di triptorelina avviene prevalentemente nelle urine.

Gli studi clinici indicano che il rischio di accumulo di triptorelina in pazienti con disfunzioni epatiche o renali gravi è basso (emivita osservata in questi pazienti è di circa 8 ore).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In ratti trattati a lungo termine con triptorelina, è stato rilevato un aumento dei tumori ipofisari. E' nota l'insorgenza di tumori ipofisari nei roditori in relazione anche ad altri LHRH analoghi, a causa della regolazione del sistema endocrino specifica dei roditori che è differente da quella umana. L'influenza di triptorelina sulle alterazioni ipofisarie nell'uomo non è nota e le osservazioni nel ratto non sono considerate rilevanti per la specie umana.

La triptorelina non è teratogena ma ci sono indicazioni di ritardo di sviluppo fetale e del parto nel ratto.

I dati preclinici non indicano particolari pericoli per la specie umana sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cloruro

Acido acetico glaciale (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato ad altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nel contenitore originale, per proteggerlo dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

1 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro) con tappo del pistone (gomma clorobutilica), pistone (polistirene), ago integrato e copri ago rigido, in confezioni da 7 o 28 siringhe.

Non tutte le confezioni sono in commercio.

#### **6.6 Speciali precauzioni per l'eliminazione**

Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita monouso per via sottocutanea. Solo per uso singolo. Non ci sono speciali precauzioni per l'eliminazione.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ferring S.p.A.  
Via Senigallia 18/2  
20161 - MILANO (Italia)

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FERTIPEPTIL 0,1 mg /1ml Soluzione Iniettabile 7 Siringhe Preriempite AIC n. 039404013  
FERTIPEPTIL 0,1 mg /1ml Soluzione Iniettabile 28 Siringhe Preriempite AIC n. 039404025

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Determinazione n. 1733/2010 del 07/06/2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2012