

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GONAPEPTYL® DAILY (Triptorelina)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC
Fortaleza:	0,1 mg
Presentación:	Estuche por 7 jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 1 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	FERRING GMBH, Kiel, Alemania. 1-FERRING GMBH, Kiel, Alemania.
Fabricante, país:	Producto terminado 2- FERRING LÉCIVA, A.S., Vestec u Prahy, República Checa. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-19-057-L02
Fecha de Inscripción:	2 de Agosto de 2019
Composición:	
Cada mL contiene:	
Triptorelina (eq. a 100 µg de acetato de triptorelina)	95,6 µg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas

Hombres

Tratamiento sintomático del cáncer de próstata avanzado dependiente de hormonas.

Examen de la sensibilidad hormonal de un carcinoma de próstata como parte de una terapia de prueba.

Mujeres

Está indicado para la regulación por disminución y la prevención del aumento prematuro de LH (LH = Hormona Luteinizante, siglas en inglés) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada en Reproducción Asistida (ART).

En estudios clínicos, se ha utilizado en ciclos de estimulación urinaria y Recombinante de la Hormona Folículo Estimulante humana (FSH, siglas en inglés) y de la Gonadotropina Menopáusica Humana (HMG, siglas en inglés).

Contraindicaciones

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml está contraindicado en:

General:

Hipersensibilidad a triptorelina o cualquiera de los componentes del producto.

Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u otro análogo de GnRH.

Hombres:

En el caso de carcinoma prostático no hormono-dependiente, el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no está indicado. Después de la castración quirúrgica, GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no causa ninguna disminución adicional de los niveles de testosterona.

Mujeres:

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml está contraindicado en:

Embarazo y lactancia

Precauciones

Hombres.

En pacientes con insuficiencia renal o función hepática, la triptorelina tiene una vida media terminal de 7-8 horas en comparación con 3-5 horas en personas sanas.

Inicialmente, la triptorelina, como otros análogos de la GnRH, causa un aumento transitorio de la testosterona sérica. Esto puede aumentar temporalmente los síntomas de la enfermedad del cáncer de próstata durante las primeras semanas de tratamiento.

Por lo tanto, debe considerarse la administración adicional de un antiandrógeno durante la fase inicial del tratamiento para contrarrestar el aumento inicial de la testosterona sérica y el aumento de los síntomas clínicos.

En un pequeño número de pacientes puede haber un empeoramiento temporal de los síntomas de la enfermedad de la próstata ("brote del tumor") y un aumento en el dolor (dolor metastásico). Estos pacientes pueden ser tratados sintomáticamente.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han notificado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción del tracto urinario. Para la compresión de la médula espinal o la insuficiencia renal, se debe considerar el tratamiento estándar y, si es necesario, se debe considerar una orquiectomía inmediata (castración quirúrgica). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante las primeras semanas de tratamiento, especialmente aquellos con metástasis vertebrales, riesgo de compresión de la médula espinal u obstrucción del tracto urinario.

Después de la castración quirúrgica, la triptorelina no causa una mayor disminución en la testosterona en suero.

La privación de andrógenos a largo plazo a través de la orquiectomía bilateral o la administración de un análogo de la GnRH pueden aumentar el riesgo de reducción de la densidad ósea y conducir a osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas.

El embarazo debe descartarse antes de comenzar el tratamiento.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hombres:

El tratamiento con agonistas de la GnRH puede reducir la densidad mineral ósea. Después de la interrupción del tratamiento, la densidad ósea original generalmente se restablece después de 6 a 9 meses.

Los datos preliminares en hombres sugieren que la terapia de combinación de un bisfosfonato con un agonista de la GnRH puede disminuir la pérdida de densidad mineral ósea. Se requiere precaución particular en pacientes con factores de riesgo de osteoporosis adicionales (por ejemplo, abuso crónico de alcohol, fumadores, tratamiento a largo plazo con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o corticosteroides, osteoporosis familiar, desnutrición).

En raras ocasiones, el tratamiento con agonistas de la GnRH ha revelado un adenoma gonadotrófico de células pituitarias hasta ahora no reconocido. Estos pacientes pueden tener apoplejía hipofisaria caracterizada por dolor de cabeza repentino, vómitos, visión borrosa y oftalmoplejía.

Los pacientes que se someten a tratamiento con agonistas de la GnRH, como la triptorelina, tienen un mayor riesgo de depresión grave. Los pacientes deben ser informados en consecuencia y tratados adecuadamente si se presentan síntomas.

Se han reportado cambios de humor. Los pacientes con depresión conocida deben controlarse de cerca durante el tratamiento.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes que toman medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, el médico debe evaluar el riesgo beneficio antes de iniciar el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, incluido el riesgo potencial del síndrome de "Torsades de Pointes".

Además, los datos epidemiológicos muestran que los cambios metabólicos (por ejemplo, la intolerancia a la glucosa) o las enfermedades cardiovasculares pueden ocurrir durante la privación de andrógenos. Sin embargo, los datos prospectivos no muestran asociación entre el tratamiento con análogos de la GnRH y un aumento en la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con riesgo de enfermedad metabólica o cardiovascular deben evaluarse cuidadosamente antes del tratamiento y monitorearse durante el tratamiento.

La administración de triptorelina en dosis terapéuticas conduce a la supresión del sistema pituitario-gonadal. Después del final del tratamiento, la función generalmente vuelve a la normalidad. Durante el tratamiento y las pruebas de diagnóstico postratamiento de la función pituitaria-gonadal pueden por lo tanto traer resultados engañosos.

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml contiene sodio pero menos de 1 mmol (23 mg) por unidad de dosificación.

Mujeres:

El tratamiento con agonistas de la GnRH puede reducir la densidad mineral ósea. Los datos preliminares en hombres sugieren que la terapia de combinación de un bisfosfonato con un agonista de la GnRH puede disminuir la pérdida de densidad mineral ósea. Se requiere precaución particular en pacientes con factores de riesgo de osteoporosis adicionales (por ejemplo, abuso crónico de alcohol, fumadores, tratamiento a largo plazo con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o corticosteroides, osteoporosis familiar, desnutrición).

Reducción de la densidad mineral ósea

Se espera que el tratamiento con agonistas de la GnRH reduzca la densidad mineral ósea en un promedio de 1% por mes durante un período de tratamiento de seis meses. Una reducción del 10% en la densidad mineral ósea significa un riesgo de fracturas de dos a tres veces mayor.

Los datos actualmente disponibles muestran que en la mayoría de las mujeres, la densidad mineral ósea vuelve a la normalidad después del cese del tratamiento.

No hay datos específicos para pacientes con osteoporosis existente o factores de riesgo de osteoporosis (por ejemplo, abuso crónico de alcohol, fumadores, tratamiento a largo plazo con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o corticosteroides, osteoporosis familiar, desnutrición, por ejemplo, anorexia nerviosa). Dado que una reducción en la densidad mineral ósea es particularmente perjudicial en estos pacientes, la terapia con triptorelina debe considerarse de forma individual y se debe considerar cuidadosamente si el beneficio supera los riesgos. Se deben considerar medidas adicionales para contrarrestar la reducción de la densidad mineral ósea.

En raras ocasiones, el tratamiento con agonistas de la GnRH ha revelado un adenoma gonadotrópico de células pituitarias hasta ahora no reconocido. Estos pacientes pueden tener apoplejía hipofisaria caracterizada por dolor de cabeza repentino, vómitos, visión borrosa y oftalmoplejía.

Los pacientes que se someten a tratamiento con agonistas de la GnRH, como la triptorelina, tienen un mayor riesgo de depresión grave. Los pacientes deben ser informados en consecuencia y tratados adecuadamente si se presentan síntomas.

Se reportaron cambios de humor. Los pacientes con depresión conocida deben controlarse de cerca durante el tratamiento.

La estimulación ovárica debe estar bajo estricto control médico.

En pacientes con insuficiencia renal o función hepática, la triptorelina tiene una vida media terminal de 7-8 horas en comparación con 3-5 horas en personas sanas. A pesar de esta exposición prolongada, se espera que en el momento de la transferencia del embrión, la triptorelina ya no esté presente en la circulación.

Se debe tener especial cuidado en mujeres con signos y síntomas de condiciones alérgicas activas o con antecedentes conocidos de predisposición alérgica. En las mujeres con alergias graves no se recomienda el uso de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml. Para excluir el embarazo, las mujeres en edad fértil deben examinarse cuidadosamente antes del tratamiento.

La reproducción asistida se asocia con un mayor riesgo de embarazos múltiples, abortos espontáneos, embarazos ectópicos y malformaciones congénitas. Estos riesgos también existen con el uso de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml como terapia adyuvante en la hiperestimulación ovárica controlada. El uso de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml para la hiperestimulación ovárica controlada puede aumentar el riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS, siglas en inglés) y quistes ováricos.

El número de folículos en maduración inducidos por el uso de análogos de la GnRH y gonadotropinas puede aumentar significativamente en unos pocos pacientes predispuestos, especialmente en el caso del síndrome de ovario poliquístico.

Al igual que con otros análogos de la GnRH, hay informes de la aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) asociado con el uso combinado de triptorelina y gonadotropinas.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):

El SHO es una enfermedad que difiere del agrandamiento no complicado de los ovarios. El SHO es un síndrome que se manifiesta con niveles de gravedad crecientes. Incluye aumento significativo de los ovarios, altos niveles de hormonas sexuales y aumento en permeabilidad vascular. Este último puede conducir a la acumulación de líquido en el peritoneo, pleura y raramente en las cavidades pericárdicas.

Los siguientes síntomas se pueden observar en casos graves de SHO: Dolor abdominal, abdomen distendido, agrandamiento ovárico grave, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. El examen clínico puede incluir hipovolemia, hemoconcentración, trastornos electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, dificultad respiratoria aguda y tromboembolismo.

La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropina rara vez da como resultado SHO a menos que se use hCG para inducir la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica, es aconsejable no utilizar hCG e instruir al paciente a no tener relaciones sexuales durante al menos 4 días o utilizar anticonceptivos no hormonales. El SHO puede progresar rápidamente (entre 24 horas y varios días) y convertirse en un cuadro clínico grave. Por lo tanto, los pacientes deben controlarse durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

El SHO puede ser más grave y prolongado cuando la paciente queda embarazada. El SHO es más común después de que se detiene el tratamiento hormonal y alcanza su punto máximo alrededor de 7 a 10 días después del tratamiento. Normalmente, el SHO regresa espontáneamente cuando ocurre la menstruación.

Si se produce SHO grave, se debe interrumpir el tratamiento con gonadotropina, hospitalizar e iniciar un tratamiento especial consistente en reposo, administración intravenosa de electrolitos o coloides, y heparina, si aún no se ha realizado.

El SHO es más común en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El riesgo de SHO puede ser mayor cuando se usan agonistas de la GnRH en combinación con gonadotropinas que cuando se usan gonadotropinas solas.

Quistes ováricos

Durante la fase inicial del tratamiento con un agonista de la GnRH, pueden producirse quistes ováricos, que generalmente son quistes de retención asintomáticos.

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima.

Efectos indeseables

Hombres:

Para la fase inicial del tratamiento, se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno adecuado para mitigar el aumento inicial de la testosterona y el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Debido a los ensayos clínicos limitados y los datos posteriores a la comercialización para hombres con cáncer de próstata, la información de seguridad y el resumen tabular de la experiencia de seguridad se extrapolaron con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml (formulación Depot).

Resumen del perfil de seguridad:

Al igual que con el tratamiento con otros agonistas de la GnRH o después de la castración quirúrgica, los efectos secundarios más comunes son causados por la acción farmacológica de la triptorelina: Aumento inicial de los niveles de testosterona con subsiguiente supresión de testosterona casi completa. Esto conduce a la disfunción eréctil (44%), sofocos (41%) y disminución de la libido (40%). Además, la hipertensión (1%) se ha informado como un posible evento adverso.

Dentro de la primera semana después de la inyección inicial de la formulación de depósito, la triptorelina causa un aumento transitorio en los niveles de testosterona. Debido al aumento inicial de los niveles de testosterona, en algunos pacientes (5%), los síntomas del cáncer de próstata (brote del tumor) pueden aumentar. Esto generalmente se manifiesta por un aumento en los síntomas urinarios (<2%) o dolor metastásico (5%) que pueden tratarse sintomáticamente. También puede haber síntomas concomitantes de compresión de la médula espinal causados por metástasis vertebrales, como dolor de espalda, astenia y parestesia de las extremidades inferiores. Temporalmente, puede ocurrir o aumentar el dolor óseo y el linfedema. Estos síntomas son transitorios y generalmente desaparecen en una o dos semanas sin que GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml se suspenda.

Ha habido casos aislados de un aumento en algunos síntomas de la enfermedad subyacente, como obstrucción urinaria, que puede conducir a la disminución de la función renal, o compresión de la médula espinal debido a metástasis, que puede potencialmente causar parestesia y debilidad en las piernas. Por lo tanto, los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas u obstrucción del tracto urinario superior o inferior deben controlarse de cerca durante las primeras semanas de tratamiento.

No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos y se han informado muy pocos casos en el uso posterior a la comercialización.

Resumen tabulado de reacciones adversas:

Los datos de frecuencia se basan en informes de efectos secundarios de ensayos clínicos con GONAPEPTYL® DEPOT para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata (N = 266) combinados con la experiencia posterior a la comercialización.

MedDRA – Sistema de Órganos	Muy común (≥1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Ocasionalmente (≥ 1 / 1,000 a <1/100)	Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales			Disminución del Apetito	Diabetes mellitus, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Pérdida de la Libido		Insomnio, Trastornos del sueño Cambios de humor Depresión	Confusión, Apatía, Euforia, Ansiedad,
Enfermedades del sistema nervioso		Mareo	Parestesia	Disgeusia, Letargo, Somnolencia, Distasia Dolor de cabeza, Pérdida de memoria
Enfermedades oculares				Sensación anormal del ojo, problemas de la vista, visión borrosa
Trastornos del oído y el laberinto				Tinnitus, Mareo
Enfermedades vasculares	Sofocos	Hipertensión		Hipotensión, Tromboflebitis, Embolia pulmonar (Individualmente)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, Ortopnea, Epistaxis

MedDRA Sistema de Órganos	Muy común (> 1/10)	Común (> 1/100 a <1/10)	Ocasionalmente (> 1 / 1,000 a <1/100)	Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Enfermedades del tracto gastrointestinal			Náuseas, Estreñimiento, Sequedad en la boca	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, abdomen distendido, flatulencias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		Alopecia	Purpura, Acné, Prurito, Erupción cutánea, Ampollas,

				Angioedema, Urticaria
Enfermedades musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas		Dolor de huesos	Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, Artralgia, Calambres musculares, Debilidad muscular, Mialgia, Rigidez en las articulaciones, Hinchazón de articulaciones, Rigidez musculoesquelética Osteoartritis
Enfermedades de los órganos sexuales y la glándula mamaria	Disfunción eréctil		Ginecomastia	Dolor en el pecho, Atrofia testicular, Dolor testicular, Problemas de eyaculación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el sitio de la punción. Fatiga		Astenia, eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de la inyección, reacciones en el sitio de la inyección, Edema, dolor, Escalofríos, Dolor en el pecho, Síntomas similares a la gripe, Pirexia, Malestar general, Irritabilidad
Investigaciones				Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la urea en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la temperatura corporal, aumento de peso, pérdida de peso, prolongación del intervalo QT

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

El tratamiento del cáncer de próstata con agonistas de la GnRH puede estar asociado con una mayor pérdida ósea, provocar osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas óseas. Puede haber una leve pérdida ósea trabecular que generalmente es reversible dentro de los 6-9 meses posteriores al final del tratamiento.

Nota especial:

Los niveles de testosterona pueden aumentar al comienzo del tratamiento. La terapia regular debe controlarse con fosfatasas séricas androgénica / alcalina, ecografía de la próstata y gammagrafía ósea.

Mujeres:

Los eventos adversos (> 2%) informados en ensayos clínicos durante el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml antes o durante la administración conjunta de gonadotropinas se muestran en la tabla a continuación. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea (27%), sangrado/manchado vaginal (24%), dolor abdominal (15%), inflamación del sitio de inyección (12%) y náuseas (10%).

Se pueden presentar sofocos e hiperhidrosis de leves a graves, pero generalmente no provocan la interrupción del tratamiento.

Al comenzar el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, la combinación con gonadotropinas puede inducir el síndrome de hiperestimulación ovárica. Puede producirse agrandamiento de los ovarios, disnea, dolor pélvico o abdominal (consulte Advertencias y precauciones). El sangrado genital, que incluye menorragia y metrorragia, puede ocurrir al inicio del tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml.

Con frecuencia (1%) los quistes ováricos pueden ocurrir durante la fase inicial del tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml.

Durante el tratamiento con triptorelina, algunos efectos secundarios mostraron un patrón general de reacciones hipoestrogénicas resultantes del bloqueo del eje pituitario / ovárico, como la hipertensión. Trastornos del sueño, dolor de cabeza, cambios de humor, sequedad vulvovaginal, dispareunia y disminución de la libido.

Durante el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, pueden producirse dolor en el pecho, espasmos musculares, artralgias, aumento de peso, náuseas, dolor abdominal, molestias abdominales, astenia, y visión borrosa.

Se han notificado casos aislados de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas después de la inyección de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml.

Clasificación de órganos	Muy común (> 1/10) (> 1/10)	Común (> 1/100 a <1/10)	Ocasionalmente (1/1000 a <1/100)	Desconocido (La frecuencia no puede ser estimada con base en los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio superior, Faringitis		
Trastornos del sistema inmunitario				Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos			Cambios de humor, depresión	Trastornos del sueño, disminución de la libido
Enfermedades del sistema nervioso	Dolores de cabeza	Mareo		
Enfermedades de los ojos				Problemas con la vista, visión borrosa
Enfermedades vasculares		Sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
Enfermedades gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas,	Abdomen distendido, vómitos		Malestar abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Hiperhidrosis, Prurito, Erupción, Angioedema, Urticaria
Enfermedades musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas		Dolor de espalda		Calambres musculares, Artralgia
Embarazo, parto y enfermedades perinatales		Aborto		
Enfermedades de los órganos sexuales y la glándula mamaria	Sangrado vaginal	Dolor pélvico, Síndrome de hiperestimulación ovárica, dismenorrea, quistes ováricos		Agrandamiento de ovarios, Menorragia, Metrorragia, Sequedad vulvovaginal, Dispareunia, Dolor de pecho
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Inflamación en el sitio de la inyección	Dolor/Reacción en el sitio de la inyección, Fatiga, Síntomas similares a la gripe		Astenia, enrojecimiento en el sitio de la inyección
Investigaciones				Aumento en el peso

Informe de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación es de gran importancia. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se alienta a los profesionales de la salud a reportar cualquier evento adverso sospechoso ante la Autoridad correspondiente.

Posología y modo de administración

Hombres:

Dosificación:

Para iniciar la terapia, se administran 0,5 mg de triptorelina una vez al día durante 7 días.

A partir del 8vo día, se administran 0,1 mg una vez al día. El tratamiento es usualmente de largo plazo. Alternativamente, Gonapeptyl Depot proporciona 3,75 mg de polvo y disolvente para la preparación de una suspensión inyectable (3,75 mg de triptorelina en una preparación de liberación sostenida para administración i.m. una vez cada 28 días). La duración de la terapia la determina el médico tratante. Es posible realizar el cambio de otras formas de aplicación de análogos de la GnRH en cualquier momento sin problema alguno.

Mujeres:

Dosificación

El tratamiento puede iniciarse en la fase folicular temprana (día 2 o 3 del ciclo menstrual) o en el medio de la fase lútea (día 21-23 del ciclo menstrual o 5-7 días antes del inicio esperado del período menstrual). Una hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas debe iniciarse después de aproximadamente 2 a 4 semanas de tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml. La respuesta ovárica debe controlarse clínicamente (incluyendo ultrasonido de los ovarios únicamente o en combinación con la medición de los niveles de estradiol) y la dosis de gonadotropina debe ajustarse en consecuencia. Cuando se ha logrado un número adecuado de folículos de tamaño apropiado, debe suspenderse

el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY® 0,1 mg/ml y gonadotropinas para administrarse una inyección individual de HCG para inducir la maduración folicular final. Si no se ha confirmado la regulación descendente ("downregulation") luego de 4 semanas (determinada mediante el nivel de estradiol o ultrasonido que documente un endometrio adelgazado) debe considerarse la discontinuación de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml. La duración total del tratamiento suele ser de 4 a 7 semanas. Cuando se utiliza GONAPEPTYL® DAILY® 0,1 mg/ml, debe administrarse un soporte de fase lútea. El soporte de fase lútea debe administrarse según las prácticas del Centro de Medicina Reproductiva.

Pacientes con insuficiencia hepática o función renal

No hay instrucciones de dosificación específicas para pacientes con insuficiencia renal o función hepática. Un estudio clínico ha demostrado que el riesgo de acumulación de triptorelina es bajo en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

Niños y adolescentes

No existe un uso relevante de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml en niños y adolescentes para la indicación de regulación por disminución y prevención del aumento prematuro de LH (LH = Hormona Luteinizante) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada en Reproducción asistida (ART).

Tipo de aplicación

El tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml solo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la infertilidad. GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml se inyecta por vía subcutánea en la pared abdominal inferior una vez al día. Después de la primera dosis, el paciente debe estar bajo supervisión médica durante 30 minutos para asegurarse de que no ocurra ninguna reacción alérgica/pseudoalérgica después de la inyección. Las instalaciones para el tratamiento de tales reacciones deben estar disponibles de inmediato. Las inyecciones posteriores pueden ser realizadas por la propia paciente, siempre que conozca los signos y síntomas de hipersensibilidad, las consecuencias de dicha reacción y la necesidad de una intervención médica inmediata. Para evitar la lipoatrofia, el sitio de inyección debe cambiarse.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otras drogas

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no está indicado durante el embarazo. El embarazo debe descartarse antes del tratamiento de fertilidad. Hasta el inicio de la menstruación, se deben usar anticonceptivos no hormonales durante la terapia. Si ocurre un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con triptorelina.

Cuando se usa triptorelina en el tratamiento de fertilidad, no hay evidencia clínica de una relación causal entre la triptorelina y cualquier anomalía en el desarrollo de oocitos, el embarazo o el resultado del embarazo.

Los datos muy limitados sobre la terapia con triptorelina durante el embarazo no indican un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3), con base en los efectos farmacológicos, no se puede descartar un efecto nocivo en el embarazo y el niño.

Lactancia

GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no está indicado durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debido al perfil farmacológico de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, se espera un efecto nulo o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis

Una sobredosis puede conducir a una duración prolongada de la acción. En caso de sobredosis, suspenda el tratamiento con GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml (temporalmente). Después de una sobredosis, no se observaron efectos secundarios.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

Triptorelina

Código ATC: L02A E04

Hombres:

La triptorelina es un decapeptido análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH). La GnRH es un decapeptido que se sintetiza en el hipotálamo y controla la biosíntesis y la liberación de las gonadotropinas LH (Hormona Luteinizante) y FSH (Hormona Folículo Estimulante, siglas en inglés) de la glándula pituitaria. La triptorelina estimula la hipófisis para producir LH y FSH más que una dosis comparable de gonadorelina, y el efecto dura más. El aumento en LH y FSH inicialmente conduce a un aumento en los niveles séricos de testosterona. El tratamiento prolongado con un agonista de la GnRH causa una disminución en la secreción de FSH y LH y, por lo tanto, una fuerte caída en los niveles de testosterona a los niveles de castración, es decir, una condición hipogonadotrópica.

Los niveles plasmáticos de DHEAS en plasma (dihidroepiandrosterona sulfato) no se ven afectados.

La terapia conduce a un crecimiento reducido del cáncer de próstata dependiente de testosterona.

La duración exacta de la acción de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no se ha determinado, pero la supresión hipofisaria persiste durante al menos 6 días después del final del tratamiento. Después de la interrupción de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, se espera una nueva caída en la LH circulante antes de que los valores iniciales de LH se alcancen nuevamente después de aproximadamente 2 semanas.

Después de la inyección i.v.- y s.c. de 0,25 mg de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml a voluntarios hombres, dio valores de ABC normalizados comparables, lo que resultó en una biodisponibilidad computacional de 1. Es decir, no queda nada del péptido administrado en el sitio de la inyección.

Mujeres:

La triptorelina es un decapeptido sintético y un análogo de la hormona hipotalámica natural GnRH. La triptorelina tiene una acción de mayor duración que la GnRH natural y tiene un efecto bifásico en el nivel de la hipófisis. Después de un aumento súbito repentino inicial de los valores de LH y FSH (efecto "flare up"), la LH y la FSH circulantes disminuyen debido a la desensibilización del receptor hipofisario de GnRH, lo que resulta en una marcada reducción en la producción de hormonas gonadales. La duración exacta de la acción de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml no se ha determinado, pero la supresión hipofisaria persiste durante al menos 6 días después del final del tratamiento. Después de la interrupción de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, se espera una nueva caída en la LH circulante antes de que los valores iniciales de LH se alcancen nuevamente después de aproximadamente 2 semanas.

La regulación por la disminución inducida por GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml de la glándula pituitaria previene el aumento repentino de la LH y la ovulación prematura o la luteinización folicular. La regulación por disminución con un agonista de la GnRH reduce la cantidad de ciclos de abortos y mejora la tasa de embarazo de los ciclos de ART (siglas en inglés).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Hombres:

Los datos farmacocinéticos sugieren que después de la administración subcutánea de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, la biodisponibilidad sistémica de la triptorelina es cercana al 100%. La vida media de eliminación de triptorelina es de aproximadamente 3-5 horas, es decir, la triptorelina se elimina dentro de las 24 horas. El metabolismo de péptidos y aminoácidos más pequeños ocurre principalmente en hígado y riñón. La triptorelina se excreta principalmente en la orina.

Los estudios clínicos han demostrado que el riesgo de acumulación de triptorelina en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave es bajo (es decir, una vida media de aproximadamente 8 horas en estos pacientes).

La eliminación plasmática y la vida media de la triptorelina se estudiaron en hombres sanos. Triptorelina y gonadorelina se administraron en infusión continua durante 60 minutos. La vida media de la triptorelina difiere significativamente de la gonadorelina genuina. Gonadorelina y sus análogos se eliminan biexponencialmente del plasma. Los valores individuales se dan en la siguiente tabla.

Vida Media de triptorelina y gonadorelina (según Barron).

Péptido	Componente rápido	Vida Media en minutos	
		Componente lento	Componente rápido (Ajustada)
GnRH	7.8 ± 1.2	13.0 ± 1.4	3.8
D-Trp ⁶ -GnRH	19.9 ± 1.8	50.0 ± 2.1	5.3

El estudio de Barron mostró que la tasa de eliminación metabólica (MCR, siglas en inglés) de la triptorelina fue significativamente menor a 503.4 ± 196.4 ml / min que la MCR de gonadorelina a 1766 ± 404 ml / min. De este modo, GONAPEPTYL se elimina aproximadamente tres veces más lentamente del plasma que Gonadorelina.

La eliminación plasmática de triptorelina y gonadorelina se muestra en la figura.

Fig.: La eliminación plasmática de GnRH y triptorelina (GONAPEPTYL) en comparación.

Para determinar la excreción de triptorelina a través de los riñones, se tomaron muestras de orina al final del experimento. En este momento, 3-14% de la triptorelina infundida se detectó en la orina.

Mujeres:

Los datos farmacocinéticos sugieren que después de la administración subcutánea de GONAPEPTYL® DAILY 0,1 mg/ml, la biodisponibilidad sistémica de la triptorelina es cercana al 100%. La vida media de eliminación de triptorelina es de aproximadamente 3-5 horas, es decir, la triptorelina se elimina en 24 horas y, por lo tanto, ya no está presente en el momento de la transferencia del embrión en la circulación. El metabolismo de péptidos y aminoácidos más pequeños ocurre principalmente en hígado y riñón. La triptorelina se excreta principalmente en la orina.

Los estudios clínicos han demostrado que el riesgo de acumulación de triptorelina en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave es bajo (es decir, una vida media de aproximadamente 8 horas en estos pacientes).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto

No se tienen requerimientos especiales.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2 de Agosto de 2019.