

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gonapeptyl Depot 3,75 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een voorgevulde spuit bevat 3,75 mg triptoreline (als acetaat) te suspenderen in één ml natriumhoudend suspensiemiddel.

Het product bevat na reconstitutie 3,69 mg/ml natrium, overeenkomend met 0,160 mmol/ml natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in voorgevulde spuiten.

Uiterlijk van het product:

Voor het mengen: wit tot vaag geel poeder en een heldere, kleurloze vloeistof.

Na het mengen: homogeen, melkachtige, wit tot vaag gele suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### *Mannen*

Behandeling van een lokaal gevorderd of gemetastaseerd, hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom.

#### *Vrouwen*

Preoperatieve reductie van de myoomgrootte om de symptomen van bloedingen en pijn bij vrouwen met symptomatische baarmoedermyomen te verminderen.

Symptomatische endometriose bevestigd door middel van laparoscopie, indien onderdrukking van de ovariële hormonogenese geïndiceerd is in die mate dat chirurgische behandeling niet primair is geïndiceerd.

#### *Kinderen*

Behandeling van pubertas praecox met een bevestigde centrale oorzaak (meisjes beneden de 9 jaar, jongens beneden de 10 jaar).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het product mag alleen worden gebruikt onder toezicht van een geschikte specialist die over de vereiste faciliteiten beschikt voor regelmatige controle van de respons.

De behandeling van kinderen met triptoreline moet gebeuren onder toezicht van een kinderendocrinoloog of een kinderarts of een endocrinoloog met ervaring inzake de behandeling van centrale pubertas praecox.

Het is van belang dat de injectie van de vorm met verlengde afgifte strikt wordt uitgevoerd volgens de instructies in rubriek 6.6.

Na reconstitutie dient de suspensie onmiddellijk te worden geïnjecteerd.

#### Dosering en wijze van toediening

De dosering van een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline, wordt iedere 28 dagen subcutaan (bv. in de huid van het abdomen, de bil of de dij) of diep intramusculair geïnjecteerd. De plaats van injectie wordt iedere keer veranderd.

#### *Mannen*

Eens per vier weken een injectie met een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline. Om aanhoudend de testosteronspiegels te onderdrukken, is het van belang een vierwekelijkse toediening na te leven.

#### *Vrouwen*

##### *– Uteriene myomen en endometriose*

Eens per vier weken een injectie met een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline. De behandeling moet worden gestart in de eerste 5 dagen van de cyclus.

#### *Kinderen*

Bij aanvang van de behandeling dient de dosering gebaseerd te zijn op het lichaamsgewicht. Een injectie triptoreline dient te worden gegeven op dag 0, 14 en 28. Daarna eens per vier weken een injectie. Bij onvoldoende effect kunnen de injecties om de drie weken toegediend worden. De dosering dient op basis van het lichaamsgewicht te worden gegeven volgens onderstaande tabel.

<b>Lichaamsgewicht</b>	<b>Dosering</b>
< 20 kg	1,875 mg (halve dosis)
20-30 kg	2,5 mg (2/3 dosis)
> 30 kg	3,75 mg (hele dosis)

#### *Richtlijn voor bijzondere patiëntengroepen*

- Het is niet nodig om de dosis voor ouderen aan te passen.
- Volgens de huidige gegevens is een reductie van de dosis of verlenging van het doseerinterval bij patiënten met nierinsufficiëntie niet noodzakelijk.

#### Duur van de behandeling

##### *– Prostaatcarcinooma*

Behandeling met Gonapeptyl Depot is gewoonlijk een langetermijnbehandeling.

##### *– Uteriene myomen en endometriose*

De duur van de behandeling hangt af van de initiële ernst van endometriose, van de ontwikkeling van haar klinische symptomen (functioneel en anatomisch), en van de ontwikkeling van het volume van de uteriene myomen, bepaald door middel van echografie gedurende de behandeling. Gewoonlijk wordt het maximaal haalbare resultaat bereikt na 3 tot 4 injecties.

Gezien het mogelijke effect op de botdichtheid mag de behandeling niet langer dan 6 maanden duren (zie 4.4).

##### *– Centrale pubertas praecox (CPP)*

De behandeling moet worden gestopt als een botleeftijd wordt bereikt van ouder dan 12 jaar bij meisjes en ouder dan 13 jaar bij jongens.

### 4.3 Contra-indicaties

#### *Algemeen*

Bekende overgevoeligheid voor triptoreline, poly-(d,l lactide coglycolide), dextraan of één van de hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor gonadotrofinevrijzettend hormoon (GnRH) of andere GnRH-analogen.

#### *Vrouwen*

- zwangerschap,
- periode van borstvoeding.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Algemeen*

Het gebruik van GnRH-agonisten kan de botdichtheid verlagen.

Bij mannen zijn er preliminaire gegevens die erop wijzen dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist het botmineraalverlies kan verminderen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bv. chronische alcoholabusus, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botdichtheid verlagen, bv. anti-epileptica en corticoïden, familiale antecedenten van osteoporose, ondervoeding).

In zeldzame gevallen kan een behandeling met GnRH-agonisten een niet eerder bekend hypofyseadenoom van de gonadotrope cellen aan het licht brengen. Deze patiënten kunnen een hypofysaire apoplexie ontwikkelen die wordt gekenmerkt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsstoornissen en oftalmoplegie.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals triptoreline, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet.

Stemmingswisselingen zijn gerapporteerd. Patiënten waarvan bekend is dat ze aan een depressie lijden, dienen tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Mannen*

Triptoreline veroorzaakt net als andere GnRH-agonisten aanvankelijk een voorbijgaande stijging van de serumtestosteronspiegels. Dat kan in enkele gevallen leiden tot een voorbijgaande verergering van de tekenen en de symptomen van prostaatkanker tijdens de eerste weken van de behandeling. Tijdens de initiële fase van de behandeling moet worden overwogen om tevens een geschikt antiandrogeen te geven, om de initiële stijging van de serumtestosteronspiegels en de verergering van de klinische symptomen tegen te gaan.

Een klein aantal patiënten kan een tijdelijke verergering van de tekenen en symptomen van hun prostaatkanker vertonen (“tumor flare”) en een tijdelijke toename van de kankerpijn (pijn als gevolg van metastasen), die symptomatisch kunnen worden behandeld.

Net als met andere GnRH-agonisten zijn er geïsoleerde gevallen van ruggenmergcompressie en obstructie van de urethra waargenomen. In geval van ruggenmergcompressie of nierstoornissen moet de standaardbehandeling van deze complicaties worden gestart en in extreme gevallen moet onmiddellijk een orchidectomie (chirurgische castratie) worden overwogen. Zorgvuldige controle is geïndiceerd tijdens de eerste weken van de behandeling, vooral bij patiënten met wervelmetastasen, patiënten die een risico lopen op ruggenmergcompressie, en patiënten met een urinewegobstructie.

Na chirurgische castratie leidt triptoreline niet tot een verdere daling van de serumtestosteronspiegels.

Een langdurige androgeendeprivatie door bilaterale orchidectomie of toediening van GnRH-analogen verhoogt het risico op botverlies en kan leiden tot osteoporose en een hoger risico op botfracturen.

Een androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), moeten de artsen de risico-batenverhouding, waaronder het risico op torsade de pointes, evalueren alvorens te starten met Gonapeptyl Depot.

Bovendien is in epidemiologische studies waargenomen dat patiënten metabole veranderingen (bv. glucose-intolerantie, leververvetting) of een hoger risico op hart- en vaataandoeningen kunnen vertonen tijdens een androgeendeprivatietherapie. In prospectieve studies kon het verband tussen de behandeling met GnRH-analogen en de stijging van de cardiovasculaire mortaliteit echter niet worden bevestigd. Patiënten die een hoog risico lopen op metabole of cardiovasculaire aandoeningen, moeten zorgvuldig worden geëvalueerd voor de behandeling wordt gestart, en moeten onder adequaat toezicht worden gehouden tijdens de androgeendeprivatietherapie.

Toediening van triptoreline in een therapeutische dosering resulteert in een onderdrukking van het hypofyse-gonadensysteem. Na stopzetting van de behandeling wordt de functie gewoonlijk weer normaal. Diagnostische tests van de hypofyse-gonadenas die worden uitgevoerd tijdens en na stopzetting van een behandeling met GnRH-analogen, kunnen dan ook misleidend zijn.

#### *Vrouwen*

Gonapeptyl Depot dient alleen te worden voorgeschreven na zorgvuldige indicatiestelling (bv. laparoscopie).

Zwangerschap dient voor de behandeling te worden uitgesloten.

De maandstonen zouden achterwege moeten blijven tijdens de behandeling met Gonapeptyl Depot. De patiënte moet dan ook de instructie krijgen haar arts in te lichten als ze regelmatige maandstonen blijft hebben.

#### Verlies van botdichtheid

Het gebruik van GnRH-agonisten zal waarschijnlijk de botdichtheid verlagen met gemiddeld 1% per maand gedurende een behandelingsperiode van zes maanden. Elke daling van de botdichtheid met 10% verhoogt het fractuurrisico met ongeveer een factor twee of drie. Daarom mag de behandeling zonder addbacktherapie niet langer duren dan 6 maanden. Na stopzetting van de behandeling is het botverlies doorgaans reversibel binnen 6-9 maanden.

De huidige gegevens wijzen erop dat bij de meeste vrouwen het botverlies herstelt na stopzetting van de behandeling.

Er bestaan geen specifieke gegevens over patiënten met een bestaande osteoporose of risicofactoren voor osteoporose (bv. chronische alcoholabusus, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botdichtheid verlagen, bv. anti-epileptica en corticoiden, familiale antecedenten van osteoporose of ondervoeding, bv. anorexia nervosa). Aangezien een daling van de botdichtheid allicht schadelijker zal zijn bij dergelijke patiënten, moet een behandeling met triptoreline op individuele basis worden overwogen en mag deze behandeling alleen worden gestart na een zeer zorgvuldige evaluatie, als de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico. Er moeten ook extra maatregelen worden overwogen om het verlies van botdichtheid tegen te gaan.

– *Uteriene myomen en endometriose*

Een optredende metrorragie in de loop van de behandeling is abnormaal (behalve in de eerste maand), en dient te leiden tot een verificatie van de plasmaoestrogenspiegel. Indien deze spiegel lager is dan 50 pg/ml, moet worden gezocht naar mogelijke geassocieerde organische laesies. Na stopzetting van de behandeling hervat zich de ovariële functie, d.w.z. de menstruatie zal weer optreden na 7 tot 12 weken na de laatste injectie.

Niet-hormonale methoden van anticonceptie dienen te worden toegepast gedurende de eerste maand van behandeling, omdat ovulatie kan worden teweeggebracht door de initiële afgifte van gonadotrofines. Deze methoden dienen tevens te worden toegepast vanaf 4 weken na de laatste injectie totdat de menstruatie is opgetreden, of totdat een andere anticonceptie wordt toegepast.

Gedurende de behandeling van uteriene myomen dient de afmeting van de uterus en de myomen regelmatig bepaald te worden, bv door middel van echografie. Een disproportionele snelle reductie van de uterusgrootte ten opzichte van de reductie van het myoomweefsel heeft in geïsoleerde gevallen geleid tot bloedingen en sepsis.

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van bloeding bij patiënten met submucosale fibromen na behandeling met een GnRH-analoog. De bloeding trad doorgaans op 6-10 weken na het starten van de behandeling.

*Kinderen*

De chronologische leeftijd aan het begin van de behandeling dient bij meisjes beneden 9 jaar te zijn, en bij jongens beneden 10 jaar.

Bij meisjes kan de initiële stimulatie van de ovaria bij de start van de behandeling gevolgd door de daling van de oestrogenen als gevolg van de behandeling in de eerste maand leiden tot een lichte tot matige vaginale bloeding.

Na beëindiging van de therapie zal ontwikkeling van de puberteitskenmerken plaatsvinden. Informatie met betrekking tot de toekomstige fertiliteit is nog beperkt. Bij de meeste meisjes zal gemiddeld een jaar na de beëindiging van de behandeling de menses optreden, welke in de meeste gevallen regelmatig van karakter is.

De botdichtheid (BMD) kan dalen tijdens behandeling van centrale pubertas praecox met GnRH-agonisten. Maar na stopzetting van de behandeling blijft de daaropvolgende botaangroei behouden en de piekbotmassa op het einde van de adolescentie blijkt niet te worden beïnvloed door de behandeling.

Na staken van de behandeling met GnRH wordt wel het loslaten van de kop van het dijbeen gezien. De vermoedelijke theorie hierachter is dat de lage concentraties oestrogeen tijdens behandeling met GnRH-agonisten de epifysair schijf verzwakt. De verhoging in groeisnelheid na staken van de behandeling resulteert daarom in een verminderde hefkracht die nodig is voor de verplaatsing van de epifyse.

Bij de behandeling van kinderen met een progressieve hersentumor moeten de risico's en de voordelen van geval tot geval zorgvuldig worden geëvalueerd.

Pseudo pubertas praecox (gonadale of bijniertumor of hyperplasie) en gonadotropineonafhankelijke pubertas praecox (testiculaire toxicose, familiale Leydig cel-hyperplasie) dient te worden uitgesloten.

Het optreden van allergische en anafylactische reacties bij volwassenen en kinderen is gerapporteerd. Dit betrof zowel lokale reacties op de injectieplaats, alsmede systemische reacties. De pathogenese van deze reacties kon niet achterhaald worden. De frequentie van rapporten met betrekking tot kinderen was hoger dan de frequentie van rapporten met betrekking tot volwassenen.

#### Idiopathische intracraniale hypertensie

Idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) werd gemeld bij pediatrie patiënten die met triptoreline behandeld worden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniale hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniale hypertensie optreedt, moet stopzetting van de behandeling met triptoreline worden overwogen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties**

Als triptoreline wordt toegediend samen met geneesmiddelen die invloed hebben op de secretie van gonadotrofines door de hypofyse, is voorzichtigheid geboden en verdient het aanbeveling de hormonale toestand van de patiënt regelmatig te controleren.

Aangezien een androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, is het raadzaam om gelijktijdig gebruik van Gonapeptyl Depot en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken zoals klasse IA-antiarritmica (bijvoorbeeld kinidine en disopyramide) of klasse III-antiarritmica (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide en ibutilide), methadon, moxifloxacin, antipsychotica ... (zie rubriek 4.4) zorgvuldig te evalueren.

Er zijn geen formele geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd. De mogelijkheid van interacties met vaak gebruikte geneesmiddelen zoals producten die histamine vrijzetten, kan niet worden uitgesloten.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Voor behandeling moeten potentieel vruchtbare vrouwen zorgvuldig worden onderzocht om een zwangerschap uit te sluiten.

Zeer beperkte gegevens over het gebruik van triptoreline tijdens de zwangerschap wijzen niet op een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Langetermijnstudies over ontwikkeling zijn echter veel te beperkt. Dierstudies tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan voor de zwangerschap of postnatale ontwikkeling, maar er zijn aanwijzingen voor foetotoxiciteit en vertraagde bevalling. Op grond van de farmacologische effecten kan een nadelige invloed op de zwangerschap en de nakomelingen niet worden uitgesloten en dient Gonapeptyl Depot niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tot de menstruatie weer op gang komt.

Het is onbekend of triptoreline wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen door triptoreline, dient borstvoeding te worden stopgezet vóór en tijdens de behandeling.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Maar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken zouden kunnen verminderen mocht de patiënt duizeligheid, slaperigheid en gezichtsstoornissen vertonen als mogelijke bijwerkingen van de behandeling of als gevolg van de onderliggende ziekte.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen bij patiënten behandeld met triptoreline, die gerapporteerd zijn gedurende de klinische studies en met behulp van de geneesmiddelenbewaking, worden hierna weergegeven. Als gevolg van een

verlaagde testosteron- of oestrogeenconcentratie wordt van de meeste patiënten verwacht dat zij bijwerkingen zullen ervaren, waarbij opvliegers het meest frequent wordt gerapporteerd (30% bij mannen en 75-100% bij vrouwen). Bovendien moet impotentie en verlaagd libido worden verwacht bij 30-40% van de mannelijke patiënten, en doorbraakbloedingen, zweten, vaginale droogheid en/of dyspareunie, verlaagd libido, hoofdpijn en stemmingswisselingen bij meer dan 10% van de vrouwen.

Als gevolg van het feit dat de testosteronconcentratie stijgt tijdens de eerste week van de behandeling, kan een verergering van de symptomen en klachten optreden (bijvoorbeeld urinaire obstructie, botpijn door metastasen, compressie van het ruggenmerg, spiervermoeidheid en lymfatisch oedeem van de benen). In sommige gevallen verlaagt een urinewegobstructie de nierfunctie. Neurologische compressie met asthenie en paresthesie in de benen is waargenomen.

Algemene tolerantie bij mannen (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)

De frequentste bijwerkingen van triptoreline waren, net als bij andere GnRH-agonisten of na chirurgische castratie, te wijten aan de verwachte farmacologische effecten: initiële stijging van de testosteronspiegels gevolgd door een bijna volledige onderdrukking van testosteron. Deze effecten waren warmteopwellingen (50%), erectiestoornissen en verminderd libido.

De volgende bijwerkingen, die in ieder geval mogelijk toe te schrijven waren aan de behandeling met triptoreline, werden gerapporteerd. De meeste bijwerkingen zijn het gevolg van biochemische of chirurgische castratie.

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
Mannen				
Infecties en parasitaire aandoeningen				nasofaryngitis
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheid	anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			verminderde eetlust	meer eetlust, jicht, diabetes mellitus
Psychische stoornissen	verminderd libido	stemmingswisselingen, depressieve stemming, depressie, slaapstoornissen		insomnia, verwardheid, verminderde activiteit, euforische stemming, angst, verlies van libido
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn		duizeligheid, paresthesie, geheugenstoornissen, dysgeusie, somnolentie, dysstasie
Oogaandoeningen				abnormale gewaarwording in het oog, gezichtsstoornis, wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				tinnitus, vertigo
Bloedvataandoeningen	opvliegers		embolische aandoeningen, hypertensie	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			verergering van astma	dyspneu, orthopneu, epistaxis
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid	pijn in de bovenbuik, droge mond	buikpijn, constipatie, diarree, braken, opzetting van het

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
				abdomen, flatulentie, gastralgie
Huid- en onderhuidaandoeningen		hyperhidrosis	hypotrichosis, alopecia	acne, pruritus, rash, blaarvorming, angio-oedeem, urticaria, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	botpijn	spierpijn, gewrichtspijn		rugpijn, pijn van de skeletmusculatuur, pijn in de extremiteiten, spierspasmen, spierzwakte, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, stijfheid van de skeletmusculatuur, artrose
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiele disfunctie	gynaecomastie	testiculaire atrofie	pijn in de borsten, pijn aan de teelballen, ejaculatiefalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, reactie op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, prikkelbaarheid		asthenie, erytheem op de plaats van injectie, ontsteking op de plaats van injectie, oedeem, pijn, rillingen, pijn in de borstkas, griepachtige ziekte, pyrexie, malaise
Onderzoeken			verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte in het bloed, stijging van gammaglutamyltransferase, stijging van aspartaataminotransferase, stijging van alanineaminotransferase, gewichtstoename, gewichtsdaling	verhoogd bloedcreatininegehalte, verhoogde bloeddruk, verhoogd bloedureumgehalte, verhoogde bloedspiegel van alkalische fosfatase, verhoogde lichaamstemperatuur, verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Triptoreline veroorzaakt een voorbijgaande stijging van de circulerende testosteronspiegels in de eerste week na de initiële injectie van de galenische vorm met verlengde afgifte. Door deze initiële stijging van de circulerende testosteronspiegels kan een klein percentage van de patiënten (≤ 5%) een tijdelijke verergering vertonen van de tekenen en symptomen van hun prostaatkanker (“tumor flare”), gewoonlijk in de vorm van meer urinewegsymptomen (< 2%) en metastatische pijn (5%). Deze kunnen symptomatisch worden behandeld. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen gewoonlijk na een tot twee weken.

Er zijn geïsoleerde gevallen beschreven van verergering van de ziektesymptomen in de vorm van obstructie van de urethra of ruggenmergcompressie door een metastase. Patiënten met wervelmetastasen

en/of een obstructie van de hoge of lage urinewegen moeten dan ook regelmatig worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Het gebruik van GnRH-agonisten om prostaatkanker te behandelen kan gepaard gaan met meer botverlies, kan leiden tot osteoporose en verhoogt het risico op botfracturen.

Algemene tolerantie bij vrouwen (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)

Als gevolg van de daling van de oestrogenspiegels waren de frequentste bijwerkingen (te verwachten bij 10% van de vrouwen of meer) hoofdpijn, verminderd libido, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, dyspareunie, dysmenorroe, genitale bloeding, syndroom van ovariële overstimulatie, hypertrofie van de ovaria, bekkenpijn, buikpijn, vulvovaginale droogheid, hyperhidrosis, warmteopwellingen en asthenie.

De volgende bijwerkingen, die in ieder geval mogelijk toe te schrijven waren aan de behandeling met triptoreline, werden gerapporteerd. De meeste bijwerkingen zijn het gevolg van biochemische of chirurgische castratie.

Orgaansysteem	ZeervaaK (≥ 1/10)	VaaK (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
Vrouwen				
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheid	anafylactische reactie	
Psychische stoornissen	verminderde libido, stemmingswisselingen, slaapstoornissen	depressieve stemming, depressie		verwardheid, angst
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		paresthesie	duizeligheid
Oogaandoeningen			gezichtsstoornissen	wazig zicht
Evenwichts- en ooraandoeningen				vertigo
Bloedvataandoeningen	opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				dyspneu
Maag- darmstelselaandoeningen	buikpijn	nausea		abdominaal ongemak, diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	hyperhidrosis			pruritus, rash, angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	botpijn	myalgie, artralgie	rugpijn	aandoeningen aan beenderen <sup>(*)</sup> , spierspasmen, spierzwakte
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaginale bloeding/spotting, droge vagina, dyspareunie, dysmenorroe, ovariële hyperstimulatie-syndroom, ovariële hypertrofie, bekkenpijn			pijn in de borsten, menorrhagie, metrorragie, amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vermoeidheid, reactie op de plaats van injectie, pijn op de plaats van		erytheem op de plaats van injectie, ontsteking op de plaats van

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
		injectie, prikkelbaarheid		injectie, pyrexie, malaise
Onderzoeken			verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte in het bloed, stijging van gammaglutamyltransferase, stijging van aspartaataminotransferase, stijging van alanineaminotransferase, verhoging in cholesterolspiegel	verhoogde bloeddruk, gewichtstoename, gewichtsdeling

(\*) Een licht trabeculair botverlies kan optreden. Dit is in het algemeen reversibel binnen 6-9 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In het begin van de behandeling zullen de symptomen van endometriose, zoals bekkenpijn en dysmenorroe, zeer vaak (≥ 10%) verergeren tijdens de initiële voorbijgaande stijging van de plasma-oestradiolspiegels. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen gewoonlijk na een of twee weken.

De eerste maand na de eerste injectie kan een genitale bloeding optreden zoals menorrhagie en metrorragie. Hypertrofie van de ovaria, bekken- en/of buikpijn kunnen worden waargenomen.

Algemene tolerantie bij kinderen (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
Kinderen				
Immuunsysteemaandoeningen			anafylactische reactie	overgevoeligheid
Psychische stoornissen		stemmingswisselingen, depressie		labiele affecten, zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen				hoofdpijn, idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen				wazig zicht, gezichtsstoornis
Bloedvataandoeningen				opvliegers
Ademhalingsstelsel, en borstkas- en mediastinumaandoeningen				epistaxis
Maag-darmstelselaandoeningen			braken, misselijkheid	abdominaal ongemak, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen				rash, angioneurotisch oedeem, urticaria, alopecia, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				epifysiolyse(*), myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			vaginale bloeding en afscheiding	genitale bloeding
Algemene aandoeningen en				erytheem op de plaats

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Onbekend
toedieningsplaatsstoornissen				van injectie, ontsteking op de plaats van injectie, malaise, pijn, pijn op de plaats van injectie
Onderzoeken				verhoogde bloeddruk, gewichtstoename

(\*) Er zijn enkele gevallen van epifysiolyse van de caput femoris gemeld tijdens gebruik van triptoreline.

Er zijn gevallen gerapporteerd van vergroting van reeds bestaande adenomen in de hypofyse tijdens behandeling met LH-RH-agonisten. Dit is echter nog niet waargenomen tijdens behandeling met triptoreline.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten ([www.fagg.be](http://www.fagg.be))  
Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er bestaat onvoldoende ervaring met overdosering van triptoreline om daaruit conclusies te trekken over eventuele ongewenste effecten. Gezien de verpakkingseenheid en de farmaceutische vorm is overdosering niet te verwachten.

In geval van een overdosering is een symptomatische behandeling geïndiceerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadorelineanalogen.  
ATC code: L02AE04.

Triptoreline is een synthetisch decapeptide en een analoog van gonadotrofine releasing hormone (GnRH). GnRH is een decapeptide, dat wordt gesynthetiseerd in de hypothalamus en dat de biosynthese en afgifte van de gonadotrofines LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon) door de hypofyse reguleert. Triptoreline zet de hypofyse sterker tot afgifte van LH en FSH aan dan een overeenkomstige dosis gonadoreline, terwijl de werkingsduur langer is. De verhoging van de LH- en FSH-spiegels zal aanvankelijk leiden tot stijging van serumtestosteronconcentraties bij mannen of serumoestrogenconcentraties bij vrouwen. Langdurige toediening van een GnRH-agonist resulteert in een remming van de afgifte van LH en FSH door de hypofyse. Deze remming leidt tot een reductie van de steroïdogeenese, waardoor de serumestradiolconcentratie bij vrouwen en de serumtestosteronconcentratie bij mannen zal dalen tot op het niveau van respectievelijk de menopauze of castratie, dus een hypogonadotrofe hypogonadale toestand. Bij kinderen met pubertas praecox zal de oestradiolconcentratie of testosteronconcentratie dalen tot een prepuberteitsniveau. Plasma DHEAS (dihydro-epiandrosteendion

sulfaat) concentraties worden niet beïnvloed. Therapeutisch leidt dit tot een vermindering van de groei van testosteroengevoelige prostaattumoren bij mannen, en tot een reductie van oestrogeenafhankelijke uteriene myoma en reductie van endometriotische foci bij vrouwen. Wat betreft uteriene myomen wordt een maximaal resultaat van behandeling waargenomen bij vrouwen met anemie (hemoglobine minder dan of gelijk aan 8 g/dl). Bij kinderen, lijdend aan centrale pubertas praecox leidt triptorelinebehandeling tot een onderdrukking van de secretie van gonadotrofines, oestradiol en testosteron tot prepuberale niveaus. Dit resulteert in stopzetting of zelfs teruggang van de puberale symptomen en een verhoogde, voorspelde volwassen eindlengte van centrale-pubertas-paercoxpatiënten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire toediening van Gonapeptyl Depot, wordt de plasmaconcentratie van triptoreline bepaald door de (langzame) degradatie van het poly-(d,l lactide coglycolide) polymeer. Het aan deze toedieningsvorm inherente degradatiemechanisme maakt deze langzame afgifte van triptoreline uit het polymeer mogelijk.

Na i.m.- of s.c.-toediening van een triptorelinedepotpreparaat (vertraagde afgifte microcapsules) wordt een snelle toename van de concentratie van triptoreline in het plasma waargenomen, met een maximum in de eerste uren. Vervolgens daalt de triptorelineconcentratie aanzienlijk binnen 24 uur. Op dag 4 bereiken de waarden een tweede maximum, met een daling tot beneden de detectielimiet in een bi-exponentiële curve na 44 dagen. Na s.c.-injecties is de triptorelinetoeename geleidelijker en met iets lagere concentraties dan na i.m.-injecties. Na s.c.-injectie duurt het verval van de triptorelineconcentratie langer, met waarden die beneden de detectielimiet zakken na 65 dagen.

Tijdens de behandeling gedurende 6 maanden en een toediening iedere 28 dagen was er geen bewijs van triptorelineaccumulatie bij beide toedieningswegen. Plasmatriptorelineconcentraties daalden tot ongeveer 100 pg/ml voor de volgende toediening na i.m.- of s.c.-toediening (mediane waarden). Het wordt aangenomen dat het niet-systemisch beschikbare deel van triptoreline gemetaboliseerd wordt op de plaats van injectie, bijvoorbeeld door macrofagen.

In de hypofyse wordt het systemisch beschikbare triptoreline geïnactiveerd door N-terminussplitsing door pyroglutamyl-peptidase en een neutraal endopeptidase. In de lever en de nieren wordt triptoreline afgebroken tot biologisch inactieve peptiden en aminozuren.

Veertig minuten na het eind van een infuus van 100 microgram triptoreline (in 1 uur) is 3-14% van de toegediende dosis reeds geëlimineerd door de nieren.

Voor patiënten met een nierinsufficiëntie lijkt een aanpassing en individualisering van de behandeling met de triptoreline niet noodzakelijk, gezien de ondergeschikte significantie van de renale eliminatieroute en de grote therapeutische breedte van triptoreline als actief bestanddeel.

Biologische beschikbaarheid:

### *Mannen*

De systemische beschikbaarheid van het actieve bestanddeel triptoreline uit het intramusculaire depot is 38,3% in de eerste 13 dagen. Verdere afgifte is lineair en gemiddeld 0,92% van de dosis per dag. De biologische beschikbaarheid na s.c.-toediening is 69% van de i.m.-beschikbaarheid.

### *Vrouwen*

Na 27 testdagen kan gemiddeld 35,7% van de toegediende dosis worden gedetecteerd, met 25,5% afgifte in de eerste 13 dagen en een verdere afgifte die lineair is en gemiddeld 0,73% van de dosis per dag.

### *Algemeen*

Berekening van modelafhankelijke kinetische parameters ( $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$ , etc.) is niet mogelijk in formuleringen

met een sterk verlengde afgifte van het actieve bestanddeel.

### **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Na langdurige toediening van triptoreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Dit effect treedt niet op bij de muis. De invloed van triptoreline op het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend. De waarneming wordt als niet relevant voor de mens beschouwd. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analoga. Van triptoreline is aangetoond dat het embryo-/foetotoxisch is, en dat het een vertraging van de embryonale/foetale ontwikkeling en een vertraging van de bevalling bij ratten veroorzaakt. Preklinische gegevens tonen geen bijzondere nadelen voor mensen, gebaseerd op herhaaldedosis toxiciteits- en genotoxiciteitsstudies. Enkelvoudige intramusculaire of subcutane toediening van Gonapeptyl Depot of het oplosmiddel liet een vertraagde immuunreactie zien op de injectieplaats. Binnen acht weken waren deze late reacties verdwenen na intramusculaire injectie, maar slechts licht verdwenen na subcutane injectie. De lokale tolerantie van Gonapeptyl Depot na intraveneuze injectie was beperkt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Eén voorgevulde spuit met poeder bevat:*

Poly-(d,l-lactide coglycolide)  
Propyleenglycol dicaprylocapraat

*Eén voorgevulde spuit met één ml suspensevloeistof bevat:*

Dextraan 70  
Polysorbaat 80  
Natriumchloride  
Natriumwaterstoffosfaat dihydraat  
Natriumhydroxide  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Gereconstitueerde suspensie: 3 min.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Poeder: voorgevulde spuit.  
Oplosmiddel: voorgevulde spuit.  
Voorgevulde spuiten (borosilicaat glas (type I, helder) met een zwarte chloorbutyl stopje (plunjerstopje type I) en een verbindingsstuk (polypropyleen) en een injectienaald.

Verpakkingsgroottes:

1 voorgevulde spuit (poeder) met 1 voorgevulde spuit (oplosmiddel).

3 voorgevulde spuiten (poeder) met 3 voorgevulde spuiten (oplosmiddel).

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

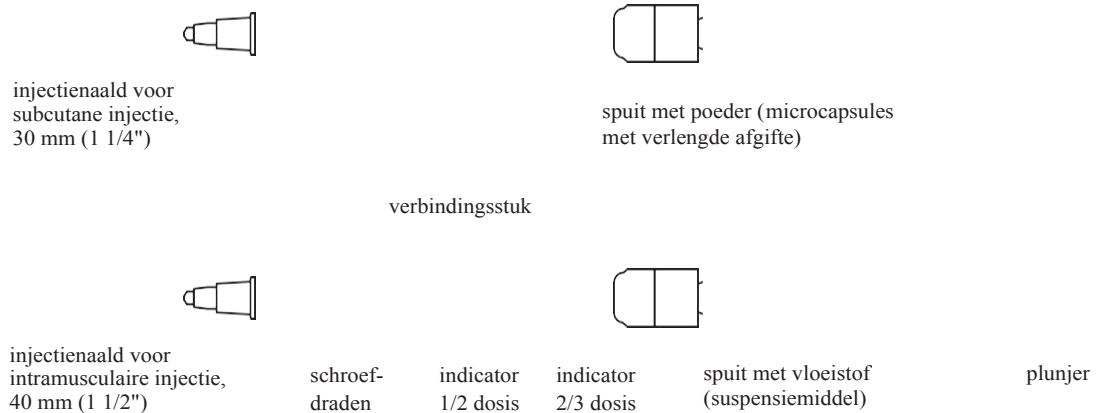
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

#### **Belangrijke informatie:**

1. Bewaar Gonapeptyl Depot in zijn verpakking in de koelkast.
2. Zorg dat je Gonapeptyl Depot binnen 3 minuten na reconstitutie injecteert.

#### Overzicht van de onderdelen van Gonapeptyl Depot



### 1. Voorbereiding

Voor een correcte bereiding van de suspensie moeten de volgende instructies strikt worden gevolgd:

A

- Neem de doos Gonapeptyl Depot uit de koelkast.
- Open de verpakking met het verbindingsstuk en neem het verbindingsstuk eruit.



**De schroefdraden in het verbindingsstuk niet aanraken.**

B

- Draai de dop van de spuit met poeder. Houd de spuit met het uiteinde naar boven gericht om te voorkomen dat u poeder morst.



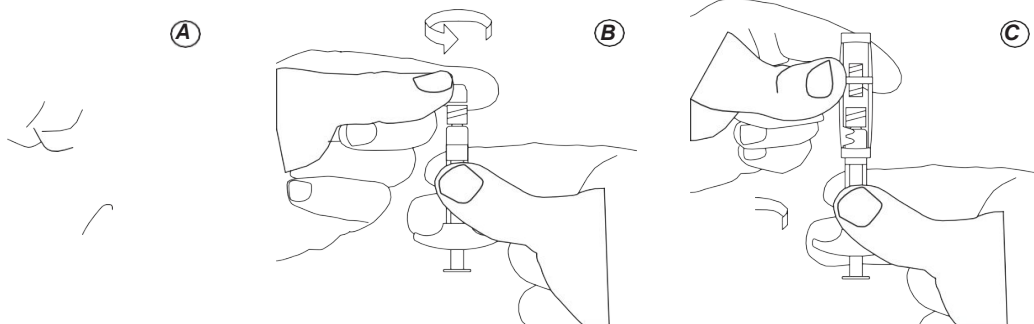
**De plunjer niet indrukken.**

C

- Schroef de spuit met poeder vast op een van de schroefdraden in het verbindingsstuk totdat u de spuit niet verder kunt aandraaien.



**De spuit met poeder altijd eerst bevestigen op het verbindingsstuk alvorens de spuit met vloeistof te bevestigen.**



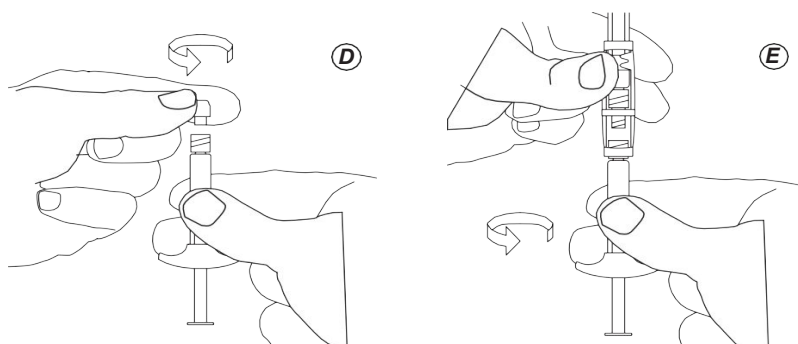
D

- Draai de dop van de spuit met vloeistof. Houd de spuit met het uiteinde naar boven gericht om te voorkomen dat u vloeistof morst.

**!** De plunjer niet indrukken.

E

- Schroef de spuit met vloeistof vast op de andere schroefdraad in het verbindingstuk totdat u de spuit niet verder kunt aandraaien.

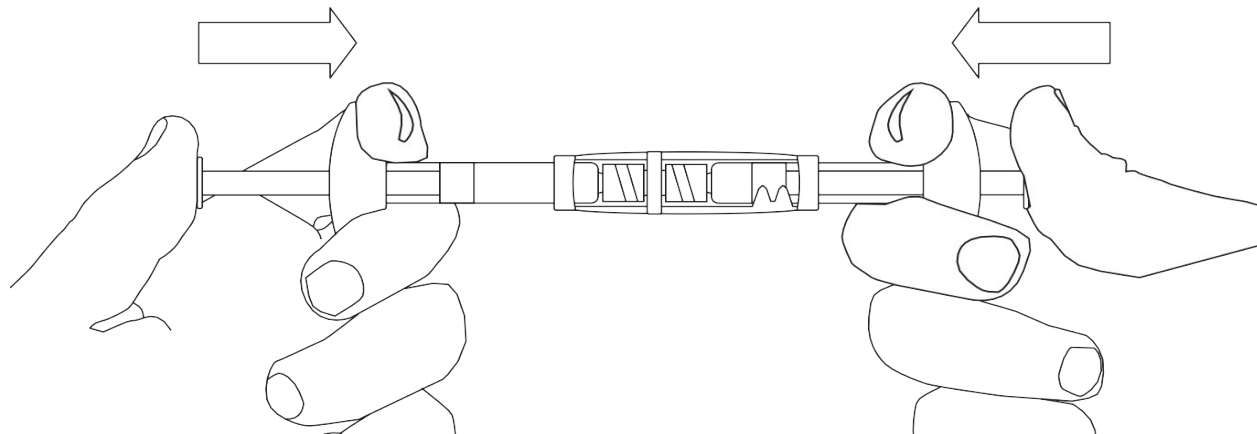


De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## 2. Reconstitutie

Om de suspensie te mengen:

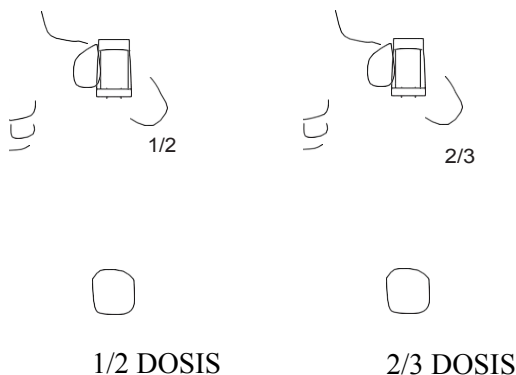
- Injecteer de volledige vloeistof in de spuit met poeder.
- Duw de suspensie langzaam heen en weer in de twee spuiten totdat het homogeen melkachtig wit tot vaalgeel is. Let erop dat u de spuiten recht houdt en niet buigt.



### 1/2 of 2/3 dosis voor kinderen:

Gebruik de dosisindicatoren op het verbindingstuk om een 1/2 of 2/3 dosis af te meten:

- Let erop dat de suspensie zich in de spuit bevindt aan de zijde van het verbindingstuk **zonder** dosisindicatoren.
- Houd de spuiten verticaal, waarbij de spuit met de suspensie zich bovenaan bevindt.
- Wacht enkele seconden zodat het schuim zich kan afscheiden.
- Trek de plunjer van de lege spuit langzaam naar beneden totdat de suspensie de indicator voor een 1/2 of 2/3 dosis bereikt heeft.



### 3. Injectie

- Schroef de spuit met de injectieklare suspensie los van het verbindingstuk.
- Draai de injectienaald op de spuit.
- Injecteer de suspensie binnen drie minuten.

Gebruiken  
binnen  
3 minuten

**Gonapeptyl Depot is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al de ongebruikte suspensie moet worden vernietigd.**

### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring N.V., The Crescent Business Center  
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

### 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE230027

### 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 maart 2001 –

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 03/2023.

Goedkeuringsdatum: 12/2024.