

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DECAPEPTYL **Triptorelina** **Liofilizado para suspensión inyectable de depósito** **11,25 mg, con solvente**

Industria Suiza

Venta bajo receta simple

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 2 mL de suspensión reconstituida contiene:

| | |
|----------------------|----------|
| Triptorelina pamoato | 11,25 mg |
|----------------------|----------|

Excipiente: Polímero DL láctico coglicólico 75/25, Manitol, Carmelosa sódica, Polisorbato 80, c.s

Cada ampolla con solvente contiene: agua para inyectables c.s.p: 2 mL

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estado de evolución, con o sin evidencia de metástasis.

Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

Pubertad precoz central

Tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Guía de Administración

La dosis recomendada de DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente es de 11,25 mg, administrada como una inyección única intramuscular cada 12 semanas.

General

DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente debe ser aplicado sólo por médicos o personal médico.

Como con otras drogas administradas por inyección, el lugar de inyección deberá variar periódicamente.

Debe evitarse estrictamente una inyección intravascular accidental.

Después de la reconstitución, la suspensión se debe desechar si no es utilizada inmediatamente.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. (Ver sección Propiedades farmacodinámicas.) La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración que no hayan sido castrados y bajo tratamiento con un agonista de la GnRH, como triptorelina, candidatos para recibir tratamiento con acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, o enzalutamida, un inhibidor de la función del receptor de andrógeno, deberán continuar el tratamiento con triptorelina.

Control del tratamiento de Cáncer de próstata:

La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores cancerígenos, etc.).

La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Recomendaciones posológicas particulares:

Población pediátrica: La dosis habitual es una inyección intramuscular DECAPEPTYL 11,25 mg, cada 12 semanas. El tratamiento de niños con DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad.

No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas.

Insuficiencia renal / hepática: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Forma de administración

- a) De la ampolla que contiene agua para inyectables, aspirar 2 mL.
- b) Mediante la jeringa y aguja transferir al frasco-ampolla que

- contiene el polvo liofilizado de DECAPEPTYL lentamente.
- c) Mezclar completamente el contenido del frasco con agitación, asegurando que el diluyente enjuague los costados del vial y formar una suspensión lechosa y homogénea.
 - d) Extraer la totalidad de la mezcla del frasco-ampolla.
 - e) Desechar la aguja y proceder inmediatamente a la inyección intramuscular utilizando otra aguja.
 - f) Inyectar relativamente rápido y sin interrupción.

CONTRAINDICACIONES

DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable 11,25 mg de depósito, con solvente está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la GnRH y sus análogos o a cualquiera de los excipientes, de la composición.

La triptorelina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia (Ver la sección Embarazo, fertilidad y lactancia).

Cáncer de próstata

DECAPEPTYL no debe administrar en caso de tumor no hormn dependiente o tras la castración quirúrgica.

DECAPEPTYL está contraindicado en pacientes con compresión de la medula espinal provocada por metástasis del Cáncer de próstata.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Reacciones alérgicas: Poco después de la inyección de DECAPEPTYL se observaron algunas reacciones alérgicas raras. Se describieron casos raros de shock anafiláctico y edema angioneurótico tras la administración de triptorelina. Llegado el caso, interrumpir inmediatamente el tratamiento de DECAPEPTYL y tomar las medidas correspondientes.

La parestesia y las migrañas severas son raras. En los casos graves o de recurrencia, interrumpir el tratamiento.

Pacientes tratados con anticoagulantes: Debe tenerse especial precaución en los pacientes tratados con anticoagulantes debido al riesgo de hematomas en el lugar de inyección.

Problemas de humor/Depresión: Se informaron problemas del humor que van hasta las depresiones (algunas severas) en pacientes tratados con triptorelina. Por lo tanto, los pacientes que sufren depresión (incluso en su anamnesis) deben ser supervisados de cerca durante el uso de DECAPEPTYL.

Apoplejía hipofisaria: Se describieron casos raros de apoplejía hipofisaria (síndrome clínico que resulta de un infarto hipofisario) tras la administración de agonistas de la LH-RH. La mayoría de los casos se produjeron dentro de las 2 semanas y algunos dentro de la hora posterior a la primera inyección. La apoplejía hipofisaria se manifestó súbitamente mediante cefaleas, vómitos, alteraciones visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y a veces colapso cardiovascular.

Es indispensable la intervención médica inmediata.

La mayoría de los pacientes afectados ya tuvo un adenoma hipofisario. Por lo tanto, no debe administrarse un agonista de la LH-RH en caso de adenoma hipofisario conocido.

Cáncer de próstata: Como puede observarse durante el tratamiento con otros agonistas de la LH-RH, la triptorelina provoca un incremento pasajero de las concentraciones de testosterona circulante durante la primera semana después de la primera inyección de la forma de liberación prolongada del principio activo. Esto también es posible si el intervalo entre 2 inyecciones es >1 mes. En oposición a la caída de los niveles de testosterona tras una orquiectomía, un pequeño porcentaje de los pacientes (<5%) puede experimentar un empeoramiento pasajero de los signos y síntomas del cáncer de próstata, debido a la elevación inicial de la tasa de testosterona circulante. Esto se manifiesta normalmente por un aumento del dolor relacionado con el cáncer, principalmente por una neuropatía, hematuria y dolores óseos que pueden tratarse de forma sintomática. Se han observado casos aislados de agravamiento de los síntomas, ya sea una obstrucción uretral o del esfínter vesical, o una compresión de la médula espinal por

metástasis, que pueden estar acompañadas por parálisis con o sin resolución fatal.

Si aparece compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, debe instituirse un tratamiento estándar de estas complicaciones y, en casos extremos, es preciso considerar la posibilidad de una orquiectomía inmediata. Durante las primeras semanas del tratamiento debe realizarse un seguimiento atento, sobre todo en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario. Durante la fase inicial del tratamiento, debe evaluarse la administración concomitante de un antiandrógeno para contrarrestar el aumento inicial de los niveles séricos de testosterona y evitar el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Riesgo de diabetes/riesgo cardiovascular: Se informó un aumento del riesgo de diabetes mellitus y/o de eventos cardiovasculares en los hombres tratados con agonistas de la GnRH. Por lo tanto, se aconseja supervisar a los pacientes con hipertensión, hiperlipidemias o trastornos cardiovasculares con relación a este riesgo durante el tratamiento con triptorelina.

La terapia con privación androgénica puede prolongar el intervalo QT: En pacientes con historia o factores de riesgo para la prolongación QT y en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección Interacciones), antes de iniciar el tratamiento con DECAPEPTYL trimestral los médicos deben evaluar el perfil de beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsades de pointes.

Adicionalmente, de los datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej. intolerancia a la glucosa), o un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular durante la terapia de privación androgénica. No obstante, datos prospectivos no confirmaron el vínculo entre el tratamiento con análogos de la GnRH y un incremento de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben evaluarse meticulosamente antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse de forma adecuada durante la terapia de

privación androgénica.

Osteoporosis/densidad ósea: La administración de análogos sintéticos de la LH - RH para tratar el cáncer de próstata puede provocar un aumento de la pérdida ósea, originando osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas. La consecuencia puede ser un diagnóstico falso de metástasis óseas. Debe darse especial atención a los pacientes con factores de riesgos adicionales de osteoporosis (como un abuso crónico de alcohol, tabaquismo, desnutrición, anamnesis familiares positivas de osteoporosis o un tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad ósea tales como los corticoides o anticonvulsivantes).

Se describió un aumento del número de linfocitos en los pacientes tratados con análogos de la LH-RH. Esta linfocitosis secundaria está manifiestamente relacionada con la castración inducida por la LH-RH y parece indicar que las hormonas gonádicas participan en la regresión del timo.

Pubertad precoz

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe evaluarse cuidadosamente y de forma individual con respecto a los riesgos y beneficios.

Se deben descartar la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o suprarrenal) y la pubertad precoz independiente de las gonadotropinas (toxicosis testicular, hiperplasia de la familia de células de Leydig).

En las niñas, la estimulación ovárica en el comienzo del tratamiento seguido de la suspensión de estrógenos inducido por el tratamiento podría generar, en el primer mes, un sangrado vaginal de intensidad leve o moderada.

Tras la discontinuación del tratamiento, se producirá el desarrollo de características de la pubertad.

La información con respecto a la futura fertilidad aún es limitada pero la función y fertilidad reproductivas futuras parecen inafectadas por el tratamiento con GnRH.

En la mayoría de las niñas, la menstruación regular comenzará en un año promedio luego de terminar la terapia.

La densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir durante la terapia con el agonista GnRH para la pubertad precoz central debido a los efectos esperados de la supresión estrogénica. Sin embargo, después de la cesación del tratamiento el aumento de la masa ósea subsecuente se preserva y la masa ósea pico a finales de la adolescencia no parece estar afectado por el tratamiento.

Se puede observar un deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral tras la eliminación del tratamiento con GnRH. La teoría sugerida es que las concentraciones bajas de estrógenos durante el tratamiento con agonistas de la GnRH debilitan la placa epifisaria. El aumento en la velocidad de crecimiento luego de la suspensión del tratamiento posteriormente genera una reducción del esfuerzo cortante que se necesita para el desplazamiento de la epífisis.

Influencia sobre los métodos de diagnóstico

La triptorelina en dosis terapéuticas provoca una supresión del sistema hipofiso- gonadal. Habitualmente la función normal se restablece al interrumpir el tratamiento.

Por lo tanto, los resultados de los análisis funcionales de diagnóstico hipofiso-gonadal efectuados durante el tratamiento de 4 a 12 semanas tras la interrupción de los agonistas de la LH - RH podrían estar errados.

INTERACCIONES

Cuando la triptorelina se coadministra con medicamentos que afectan la secreción hipofisaria de gonadotropinas, debe tenerse especial atención y se recomienda supervisar el estado hormonal del paciente.

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cautelosa el uso concomitante de

DECAPEPTYL trimestral con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad de inducir Torsades de pointes, como los medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., (ver sección Advertencias y precauciones).

Población pediátrica:

No hay estudios de interacciones realizados en la población pediátrica.

EMBARAZO, FERTILIDAD Y LACTANCIA

DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente no está indicado en mujeres.

Debe excluirse cualquier embarazo antes de comenzar un tratamiento con DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente.

Triptorelina no se debe utilizar durante el embarazo dado que el uso concurrente de agonistas de la GnRH se asocia con un riesgo teórico de aborto y anomalía fetal.

Antes del tratamiento, se debe examinar cuidadosamente a las mujeres con potencial fértil para excluir el embarazo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales durante la terapia, hasta que se vuelva a iniciar la menstruación.

En estudios realizados con animales se han demostrado efectos en la reproducción (ver sección Datos de Seguridad pre-clínica).

DECAPEPTYL liofilizado para suspensión inyectable de depósito 11,25 mg, con solvente no está indicado en periodo de lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre este tema. Sin embargo, varios efectos indeseables como apatía, crisis epilépticas y perturbaciones de la visión pueden disminuir los reflejos y la capacidad de manejar, utilizar herramientas o máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Tolerancia general en los hombres

Tal como se vio con otras terapias agonistas de la GnRH o luego de la castración quirúrgica, los eventos adversos más comúnmente observados en relación con el tratamiento de triptorelina se debieron a sus efectos farmacológicos esperados: Aumento inicial en los niveles de testosterona, seguido de una supresión casi completa de testosterona. Estos efectos incluyeron sofocos y disminución de la libido.

Se informaron las siguientes reacciones adversas, consideradas como, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento con triptorelina. La mayoría de estos eventos adversos son conocidos por relacionarse con la castración bioquímica o quirúrgica.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y desconocidas (no se puede estimar con la información disponible).

| Clasificación por sistema orgánico | muy frecuentes | frecuentes | poco frecuentes | raras | Post-comercialización (Frecuencia desconocida) |
|--|----------------|---|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitosis | | |
| Trastornos cardíacos | | | Palpitaciones | | Prolongación del QT* Prolongación del QT* (ver secciones Advertencias y precauciones e Interacciones) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Tinnitus Vértigo | | |
| Trastornos oculares | | | Alteración visual | Sensación anómala en el ojo Trastorno visual | |
| Trastornos gastrointestinales | | Sequedad de boca Náuseas | Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Vómitos | Distensión abdominal Disgeusia Flatulencia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Astenia | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, Inflamación y dolor) Edema | Letargia Edema periférico Dolor Escalofríos Somnolencia | Dolor en el tórax Distasia Enfermedad tipo gripe Pirexia | Malestar |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad | | Reacción anafiláctica | Shock anafiláctico |
| Infecciones e infestaciones | | | | Nasofaringitis | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso | Incremento de la alanino-aminotransferasa Incremento del aspartato amino-transferasa Incremento de creatinina en sangre Aumento de la presión arterial Incremento de urea en sangre Incremento de la Gamma-glutamyl transferasa Disminución de peso | Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea | |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Anorexia Diabetes mellitus Gota Hiperlipidemia Aumento del apetito | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda | Dolor musculoesquelético Dolor en las extremidades | Artralgia Dolor óseo Calambres musculares Debilidad muscular Mialgia | Rigidez de articulaciones Inflamación de articulaciones Rigidez musculoesquelética Osteoartritis | |
| Trastornos del sistema nervioso | Parestesia en los miembros inferiores | Mareos Cefalea | Parestesia | Alteración de la memoria | |
| Trastornos psiquiátricos | Descenso de la libido | Pérdida de libido Depresión* Cambios de humor* | Insomnio Irritabilidad | Confusión Disminución de la actividad Comportamiento eufórico | Ansiedad |
| Trastornos renales y urinarios | | | Nocturia Retención urinaria | | Incontinencia urinaria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil (incluyendo fallo en la eyaculación, trastorno de eyaculación) | Dolor pélvico | Ginecomastia Dolor en el pecho Atrofia testicular Dolor testicular | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Disnea Epistaxis | Ortopnea | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis | | Acné Alopecia Eritema Prurito Erupción Urticaria | Ampollas Púrpura | Edema angioneurótico |
| Trastornos vasculares | Sofocos | Hipertensión | | Hipotensión | |

* Esta frecuencia se basa en las frecuencias del efecto de clase, común para todos los agonistas de la GnRH

La triptorelina provoca un incremento transitorio de la testosterona circulante en la primera semana tras la inyección inicial de la formulación de liberación prolongada. Con este incremento inicial de la testosterona circulante, en un pequeño porcentaje de pacientes ($\leq 5\%$) se puede observar el empeoramiento temporal de los signos y síntomas de su cáncer de próstata (exacerbación

tumoral), normalmente manifestado por un incremento de los síntomas urinarios (<2%) y del dolor metastásico (5%), que puede tratarse sintomáticamente. Estos síntomas son transitorios y habitualmente desaparecen en una o dos semanas.

Se han presentado casos aislados de exacerbación de los síntomas de la enfermedad, ya sea con obstrucción uretral o con compresión de la médula espinal por la metástasis. Por tanto, se vigilará estrechamente a los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas o con obstrucción de las vías urinarias altas o bajas durante las primeras semanas de tratamiento (Ver Advertencias y precauciones).

El uso de agonistas de la GnRH para tratar el cáncer de próstata se asocia con el posible aumento de la pérdida ósea, puede provocar osteoporosis y aumentar el riesgo de fractura ósea.

Los pacientes que reciben el tratamiento a largo plazo con análogos de la GnRH en combinación con radioterapia pueden presentar más efectos secundarios, principalmente gastrointestinales y relacionados con la radioterapia.

Tolerancia general en los niños (ver sección Advertencias y precauciones)

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y desconocidas (no se puede estimar con la información disponible).

| Clasificación por sistema orgánico | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Post- comercialización (Frecuencia desconocida) |
|--|----------------|--|-------------------------------------|--|
| Trastornos oculares | | | Alteración visual | Trastorno visual |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal | Vómitos Estreñimiento Náuseas | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección e inflamación en el lugar de la inyección) | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | | Shock anafiláctico (observado en hombres y mujeres adultos) |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso | | Aumento de la prolactina sanguínea Aumento de la presión arterial |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Obesidad | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | Dolor de cuello | Mialgia |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | Alteración del humor | Inestabilidad emocional Depresión Nerviosismo |

| | | | | |
|--|--|---------|----------------------------|----------------------|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Sangrado vaginal (incluyendo hemorragia vaginal, Retirada del sangrado, hemorragia uterina, secreción vaginal, sangrado vaginal incluyendo manchado) | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Epistaxis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Acné | Prurito Erupción Urticaria | Edema angioneurótico |
| Trastornos vasculares | | Sofocos | | Hipertensión |

General

Se han descrito el aumento del número de linfocitos en pacientes que reciben análogos de la GnRH. Esta linfocitosis secundaria esta aparentemente relacionada con la castración inducida por GnRH y parece indicar que las hormonas gonadales están implicadas en la involución del timo.

SOBREDOSIS

Las propiedades farmacológicas de la triptorelina y su vía de administración hacen improbable cualquier sobredosis accidental o intencional. Los ensayos en animales indican que el tratamiento con dosis más elevadas de triptorelina no produce efectos distintos del efecto terapéutico previsto sobre la concentración de hormonas sexuales y el sistema reproductor. Una eventual sobredosis debe tratarse de forma sintomática.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON

**Laboratorios Tecnofarma al teléfono 25949201 ó a la dirección electrónica,
“www.tecnofarma.cl”**

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico:

Hormonas y sustancias relacionadas, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

Código ATC: L02AE04

Mecanismo de acción:

El reemplazo del aminoácido glicina por el D-triptofano en posición 6 de la gonadorelina da un agonista cuya actividad biológica es más potente que la de la hormona natural Hormona Liberadora de Gonadotropina - (GnRH, LH-RH). Este aumento del efecto puede atribuirse a una afinidad reforzada por los receptores hipofisarios y a una inactivación más lenta en el tejido a tratar.

Efectos farmacodinámicos:

Al administrar en forma única e intermitente LH - RH, se estimula la liberación de LH y FSH por parte de la hipófisis. Por oposición, en caso de dosificación continua, como sucede con la liberación prolongada después de la inyección de DECAPEPTYL, puede observarse un efecto “paradójico”: los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógeno / progesterona en plasma disminuyen al nivel de castración en el plazo de cerca de 2-4 semanas, después de un aumento transitorio al comenzar el tratamiento.

En los animales, la administración de la triptorelina ayudó a la inhibición del crecimiento de algunos tumores prostáticos sensibles a las hormonas en modelos experimentales.

Seguridad y Eficacia clínica:

Cáncer de próstata

Cerca del 80% de los cánceres de próstata dependen de los andrógenos. Este

es el motivo por el cual la inhibición de la secreción de testosterona a menudo permite alcanzar una remisión parcial o una disminución del avance del tumor y por lo tanto una mejora sintomática (retención urinaria, dolores cancerosos). Por una parte, esta inhibición puede obtenerse mediante una operación (orquiectomía, suprarrenalectomía, hipofisectomía) y por otra parte mediante castración química (tratamiento con estrógenos y antiandrógenos), o como ya se describió, mediante la administración continua de DECAPEPTYL.

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado varios ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo aportan evidencia del beneficio de la terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) en comparación con RT sola (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

En un estudio aleatorizado fase III (EORTC 22961) con 970 pacientes incluidos con cáncer de próstata localmente avanzado (principalmente T2c-T4 con algunos pacientes T1c a T2b con enfermedad ganglionar regional patológica) de los cuales 483 se asignaron a la terapia de deprivación androgénica a corto plazo (6 meses) en combinación con radioterapia y 487 a la terapia a largo plazo (3 años), un análisis de no inferioridad comparó la terapia concomitante a corto y largo plazo y tras el tratamiento hormonal con agonistas de la LHRH, principalmente triptorelina (62,2%) o goserelina (30,1%).

La mortalidad a los 5 años relacionada con el cáncer de próstata en los grupos de "tratamiento hormonal a corto plazo" y "tratamiento hormonal a largo plazo" fue del 4,7% y 3,2% respectivamente, con un riesgo relativo de 1,71 (IC95% [1,14 a 2,57], $p=0,002$).

La calidad de vida global utilizando QLQ-C30 no difiere significativamente entre los dos grupos ($P=0,37$).

La evidencia para la indicación de cáncer de próstata localizado de alto riesgo se basa en estudios publicados de radioterapia combinada con análogos

de la GnRH. Se analizaron los datos clínicos de cinco estudios publicados (EORTC 22863, RTOG 85- 31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, y D'Amico et al., 2008), que demuestran un beneficio clínico de la combinación de análogo de la GnRH con radioterapia. En los estudios publicados no fue posible la clara diferenciación de las respectivas poblaciones del estudio para las indicaciones cáncer de próstata localmente avanzado y cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los estudios clínicos han demostrado el beneficio de la adición de acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis androgénica, o de enzalutamida, un inhibidor del receptor androgénico, a los análogos de la GnRH como triptorelina.

Pubertad precoz

La administración continuada de triptorelina suprime la secreción de gonadotropinas y, en consecuencia, disminuyen las concentraciones de hormonas sexuales en niños y en niñas. Por tanto, retrasa el desarrollo puberal cuando éste se presenta a edades anormalmente tempranas.

La inhibición de la actividad de gonadotrópica hipofisaria en niños con pubertad precoz conduce a la reducción de los niveles de LH luego de la prueba de estimulación de GnRH (o agonista de GnRH) y a la supresión de la secreción del estradiol y de la testosterona en niñas y niños respectivamente.

La consecuencia es una regresión o estabilización de las características sexuales secundarias y la ralentización de la maduración ósea y crecimiento acelerados.

En las niñas, la estimulación ovárica inicial al comienzo del tratamiento, seguido por el tratamiento de incremento de estrógenos inducido, puede conducir, en el primer mes, a la retirada del sangrado uterino de intensidad leve a moderada.

DECAPEPTYL es eficaz en la supresión de la liberación hipofisaria de LH y

FSH, y consecuentemente de la secreción gonadal de estradiol en las niñas, y de testosterona en los niños a valores prepúberes, con efecto favorable sobre la progresión de los signos clínicos de la pubertad.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Después de una única inyección intramuscular de DECAPEPTYL en pacientes con cáncer de próstata, el t_{max} fue 2 (entre 2 y 6 horas) y el C_{max} (0-85 días) fue de 37,1 (22,4-57,4) ng/mL. La triptorelina no se acumuló durante 9 meses de tratamiento.

Distribución

Los resultados de las investigaciones farmacocinéticas llevadas a cabo en hombres sanos indican que luego de la administración en bolo intravenoso, la triptorelina es distribuida y eliminada de acuerdo con un modelo de 3 compartimientos y las vidas medias correspondientes son aproximadamente 6 minutos, 45 minutos y 3 horas.

El volumen de distribución en un estudio regular de la triptorelina seguida de la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina es de aproximadamente 30 litros en voluntarios masculinos sanos. No existe evidencia alguna de que la triptorelina en concentraciones clínicamente relevantes se une a las proteínas del plasma.

Metabolismo

Los metabolitos de la triptorelina no han sido determinados en los humanos. Sin embargo, la información farmacocinética en humanos sugiere que los fragmentos de la terminal C producidos por la degradación de los tejidos o son completamente degradados dentro de los mismos, se degradan más rápidamente aún en el plasma, o son evacuados por los riñones.

Eliminación

La triptorelina es eliminada tanto por el hígado y los riñones. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina el 42% de esta dosis se excretó en la orina como triptorelina no metabolizada. La eliminación total

de la triptorelina es de alrededor de 200 mL/minuto y su vida promedio terminal de 2.8 horas.

Cinética para poblaciones especiales

Edad: No se han estudiado de forma sistemática los efectos de la edad sobre la farmacocinética de la triptorelina. Sin embargo, los resultados farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos varones de 20 a 22 años con un aumento del clearance de creatina suprafisiológica (aproximadamente 150 mL/min) mostraron que la triptorelina se eliminó dos veces más rápido en la población joven. Este resultado está relacionado con el hecho de que el clearance de la creatinina disminuye con la edad.

Función renal: La función renal limitada produce un atraso en la eliminación de la triptorelina.

La vida media fue de 6,7 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina media de 40 mL/min) y de 7,8 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina media de 8,9 mL/min).

Función hepática: En pacientes con función hepática limitada, la vida media de triptorelina fue de 7,65 horas. La parte de triptorelina no metabolizada eliminada por la orina fue del 62% en estos pacientes, lo que indica que el hígado tiene un papel importante en la eliminación de la triptorelina.

Raza: No se estudió la influencia de la raza en la farmacocinética de la triptorelina.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA

La toxicidad aguda de la triptorelina es baja. Los efectos observados estuvieron relacionados principalmente con la exacerbación del efecto farmacológico de la triptorelina.

En estudios de toxicidad crónica en dosis clínicas, la triptorelina indujo lesiones macro y microscópicas en los órganos reproductores en ratas y

perros machos. Se consideró que estos efectos reflejan la supresión de la función gonadal causada por la actividad farmacológica del principio activo. Estas lesiones se revirtieron parcialmente en la fase de recuperación. Tras la administración subcutánea a ratas de 10 µg/kg durante los días 6 a 15 de gestación (comparable con la dosis clínica de 3,75 mg cada 4 semanas en el ser humano), la triptorelina no provocó embriotoxicidad, teratogénesis ni efectos en las crías. Sin embargo, se observó una reducción del peso materno y un mayor número de reabsorciones con 100 µg/kg.

La triptorelina no presenta efectos mutagénicos *in vitro* o *in vivo*. En ratones, no se observó ningún efecto oncogénico con triptorelina, con dosis de hasta 6.000 µg/kg, al cabo de 18 meses de tratamiento.

En un estudio de carcinogénesis en ratas, de 23 meses de duración, se encontró una incidencia prácticamente del 100% de tumores benignos de la pituitaria, con cada nivel de dosis, los cuales provocaron la muerte prematura. El aumento de la incidencia de tumores hipofisarios benignos en ratas es un efecto frecuente del tratamiento con agonistas de la LH - RH. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Con una dosis 8 veces superior a la recomendada en humanos (con relación a la superficie corporal), los experimentos en animales mostraron una toxicidad en ratas para la organogénesis (toxicidad materna y embriotoxicidad). Se verificaron casos aislados de hidrouréter en ratas jóvenes expuestas *in útero* con dosis elevadas de triptorelina.

LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo:

- Polímero DL láctico coglicólico
- Manitol
- Carmelosa sódica
- Polisorbato 80

Solvente:

- Agua para inyecciones

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

PERÍODO DE EFICACIA

36 meses, almacenado a no más de 30°C.

PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

36 meses, almacenado a no más de 30°C.

Estabilidad

El medicamento no debe usarse después de la fecha de vencimiento que indica en el envase.

Por motivos microbiológicos, la suspensión debe inyectarse inmediatamente tras su reconstitución.

Manipulación

La preparación de la suspensión inyectable debe realizarse inmediatamente antes de la inyección.

PRESENTACIÓN:

1 set contiene:

1 frasco ampolla con microgránulos liofilizados inyectable IM de 11,25 mg de triptorelina de liberación controlada, 1 ampolla de solvente con agua para inyección, 1 set de inyección con 1 jeringa y 2 agujas.

Fecha de última revisión: Set2020

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado liofilizado y uso de licencia de:

DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A, Rue du Levant
146, 1920, Martigny, Suiza

Elaborado solvente por:

FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A Fabricado por Farmacéutica
Paraguaya S.A.

Waldino Lovera y Del Carmen, Fernando de la Mora, Paraguay

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

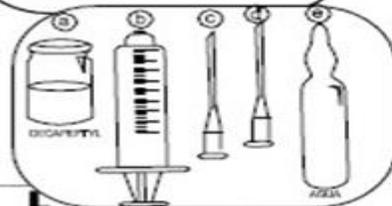
TECNOFARMA S.A., AV. Pedro de Valdivia 1215, Providencia, Santiago de Chile

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DECAPEPTYL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 11,25 mg, CON SOLVENTE**

**FORMA DE APLICACIÓN DE
DECAPEPTYL®**

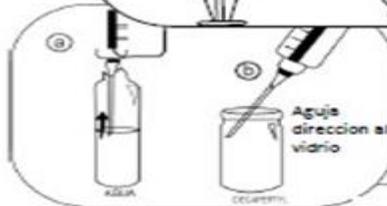


1 Verifique la receta indicada por su médico



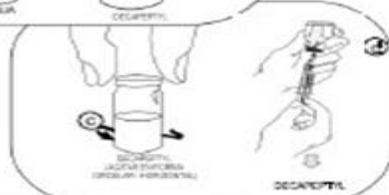
2 Disponga del siguiente material para una correcta aplicación del DECAPEPTYL 11,25 mg intramuscular

- a) Frasco ampolla conteniendo 11,25 mg de DECAPEPTYL
- b) 1 jeringa estéril desechable de 5 ml
- c) 1 aguja estéril desechable de 21 G (aguja N°1)
- d) 1 aguja estéril desechable de 21 G (aguja N° 2)
- e) 1 ampolla conteniendo el agua

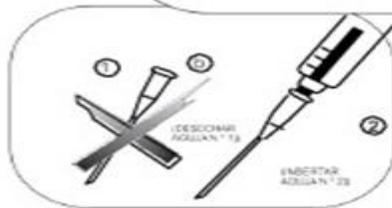


3

- a) De la ampolla que contiene agua destilada aspirar 2 mL, mediante la jeringa y aguja N°1
- b) Transferir el agua al frasco de DECAPEPTYL



- c) Agitar suavemente hasta obtener una mezcla homogénea, evitando la formación de espuma.
- d) Extraer la totalidad de la mezcla invirtiendo el vial



4

- b) Desechar la aguja N° 1 (21 G) y proceder a la inyección intramuscular relativamente rápido y sin interrupción utilizando la aguja N° 2 (21 G)

Ante cualquier duda, favor contactar al Departamento de Asesoría Médica de TECNOFARMA S. A.
Fono: 225 94 92 01 / Fax: 222 74 99 42



**BAJO LICENCIA DE
DEBIOPHARM RESEARCH &
MANUFACTURING S.A. SUIZA
DECAPEPTYL**