

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Decapeptyl trimestral 11,25 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 11,25 mg de triptorelina (pamoato).

Después de su reconstitución con 2 ml de disolvente, 1 ml de la suspensión contiene 5,625 mg de triptorelina.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

Polvo liofilizado de color ligeramente amarillento y disolvente incoloro transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Decapeptyl trimestral está indicado en el:

- Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localmente avanzado o metastásico.
- Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente, localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia. Ver sección 5.1.

El efecto favorable del medicamento es más pronunciado y más frecuente en aquellos pacientes que no han estado sometidos previamente a otros tratamientos hormonales.

Tratamiento de la pubertad precoz central (PPC) en niños a partir de los 2 años, cuando el inicio de la PPC sea antes de los 8 años, en niñas y de los 10 años, en niños.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl trimestral cada tres meses.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos 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 5.1.

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.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que no se han castrado quirúrgicamente, que reciben un agonista de la GnRH como triptorelina, y que son elegibles para el tratamiento con acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis androgénica, o enzalutamida, un inhibidor de la función del receptor androgénico, el tratamiento con el agonista de la GnRH debe continuarse

Población pediátrica

Pubertad precoz central (antes de los 8 años en niñas y de los 10 años en niños)

El tratamiento de niños con Decapeptyl trimestral se debe realizar bajo la supervisión del endocrinólogo pediátrico 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.

Forma de administración

Al igual que sucede con otros medicamentos administrados por vía inyectable, deberá cambiarse periódicamente el lugar de la inyección

Decapeptyl trimestral es solo para uso intramuscular.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

Dado que Decapeptyl trimestral es una suspensión de microgránulos, se debe evitar estrictamente la inyección intravascular accidental.

Decapeptyl trimestral debe administrarse bajo la supervisión de un médico.

Para las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

Una vez reconstituido, el producto presenta el aspecto de una mezcla homogénea.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, GnRH, a sus análogos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La triptorelina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En adultos, el uso de análogos de la GnRH puede provocar pérdida ósea que incrementa el riesgo de osteoporosis. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un análogo de la GnRH puede disminuir la pérdida mineral ósea. Es necesaria una precaución especial en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (p.ej. abuso crónico del alcohol, fumadores, terapia prolongada con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, p.ej. anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis, malnutrición).

Raramente, el tratamiento con análogos de la GnRH puede revelar la presencia de un adenoma hipofisario de células gonadotrofas previamente desconocido. Estos pacientes pueden presentar una apoplejía hipofisaria caracterizada por cefalea repentina, vómitos, alteración visual y oftalmoplejía.

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como triptorelina. Los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión. Los pacientes con depresión conocida deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento.

Se han notificado convulsiones con análogos de la GnRH, sobre todo en mujeres y niños. Algunos de estos pacientes presentaban factores de riesgo de convulsiones (como antecedentes de epilepsia, tumores intracraneales o medicación concomitante con fármacos conocidos por presentar riesgo de reacciones convulsivas). También se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de dichos factores de riesgo.

Se requiere cautela con la inyección intramuscular en los pacientes tratados con anticoagulantes, debido al posible riesgo de presentar hematomas en el lugar de la inyección.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

En hombres

Inicialmente, triptorelina, como otros análogos de la GnRH, provoca un incremento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona. En consecuencia, en las primeras semanas de tratamiento pueden aparecer casos aislados de empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de cáncer de próstata. A fin de contrarrestar el incremento inicial de las concentraciones séricas de testosterona y el empeoramiento de los síntomas clínicos, se puede considerar la posibilidad de administrar de forma simultánea un antiandrogénico adecuado durante la fase inicial del tratamiento.

Un pequeño número de pacientes puede sufrir un empeoramiento temporal de los signos y síntomas asociados a su cáncer de próstata (exacerbación tumoral) y un incremento temporal del dolor relacionado con el cáncer (dolor metastásico), que puede recibir tratamiento sintomático.

Al igual que sucede con otros análogos de la GnRH, se han observado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción uretral. Si aparece compresión de la médula espinal o insuficiencia renal se instaurará el tratamiento habitual de esas complicaciones y, en casos extremos, se planteará la orquiectomía (castración quirúrgica) inmediata. Durante las primeras semanas de tratamiento está indicada una vigilancia estricta, en particular en los pacientes con metástasis vertebrales, por el riesgo de compresión de la médula espinal, y en pacientes con obstrucción de las vías urinarias.

Después de la castración quirúrgica, triptorelina no induce ningún descenso adicional de las concentraciones séricas de testosterona. Una vez se han alcanzado niveles de testosterona de castración hacia el final del primer mes, los niveles séricos de testosterona se mantienen durante el periodo entre inyecciones de 3 meses (doce semanas). La eficacia del tratamiento puede monitorizarse determinando los niveles séricos de testosterona y antígeno prostático específico.

La privación androgénica a largo plazo, tanto por orquiectomía bilateral como por administración de análogos de la GnRH se asocia con un incremento del riesgo de pérdida ósea y puede derivar en osteoporosis y en un incremento del riesgo de fracturas.

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 4.5), 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, a partir de los datos epidemiológicos, se observa que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej. intolerancia a la glucosa, hígado graso), 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.

La administración de triptorelina en dosis terapéuticas inhibe el sistema hipofisario-gonadal. La función normal se suele restaurar después de suspender el tratamiento. En consecuencia, se pueden obtener resultados erróneos en las pruebas diagnósticas de la función hipofisaria-gonadal realizadas durante y después del tratamiento con análogos de la GnRH.

A causa de la deprivación androgénica, el tratamiento con análogos de la GnRH puede aumentar el riesgo de anemia. Este riesgo se debe evaluar en los pacientes tratados y se debe controlar adecuadamente.

Población pediátrica

Pubertad precoz central

En niñas, se debe confirmar que la paciente no está embarazada antes de prescribir triptorelina. El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe ir precedido de una meticulosa valoración individual de los riesgos y beneficios.

Se debe excluir la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o adrenal) y la pubertad precoz independiente de gonadotropinas (toxicosis testicular, hiperplasia de células de Leydig familiar).

En niñas, la estimulación ovárica inicial al comienzo del tratamiento, seguido de la retirada de estrógenos inducida por el tratamiento, puede provocar sangrado vaginal de intensidad leve o moderada, durante el primer mes.

La terapia es un tratamiento a largo plazo, que se ajusta individualmente. Decapeptyl trimestral se debe administrar de forma tan precisa como sea posible en periodos regulares de 3 meses.

Tras la interrupción del tratamiento se producirá el desarrollo característico de la pubertad.

La información en referencia a la futura fertilidad es aún limitada pero la futura fertilidad y función reproductora no parecen estar afectadas con el tratamiento con GnRH. En la mayoría de niñas, la menstruación regular se iniciará en un promedio de un año tras la finalización de la terapia.

La densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir durante la terapia con GnRH para la pubertad precoz central debido a los efectos esperados de la supresión estrogénica. No obstante, tras la interrupción de la terapia se mantiene una posterior acumulación de masa ósea, y el pico de masa ósea en la adolescencia tardía no parece estar afectado por el tratamiento.

Tras la retirada del tratamiento con GnRH puede observarse deslizamiento de la epífisis femoral capital. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógenos durante el tratamiento con análogos de la GnRH debilitan la placa epifisaria. El incremento en la velocidad de crecimiento tras la interrupción del tratamiento, posteriormente provoca una reducción de la fuerza de deslizamiento necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

Hipertensión intracraneal idiopática

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) en pacientes pediátricos que reciben triptorelina. Debe advertirse a los pacientes de la aparición de signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, como cefalea intensa o recurrente, alteraciones de la visión y acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, se debe considerar la interrupción del tratamiento con triptorelina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución al coadministrar triptorelina con fármacos que afectan la secreción pituitaria de gonadotrofinas y se recomienda que se supervise 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 4.4).

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Triptorelina no se debe utilizar durante el embarazo ya que el uso concurrente de análogos de la GnRH se asocia con un riesgo teórico de aborto o anomalías fetales. Antes del tratamiento, se debe examinar a las mujeres potencialmente fértiles para excluir un embarazo. Durante la terapia deben emplearse métodos anticonceptivos no hormonales hasta que se reanude la menstruación.

Lactancia

Decapeptyl trimestral no se debe utilizar durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

-

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, ciertos efectos indeseables del tratamiento o de la enfermedad subyacente, como mareos, somnolencia o alteraciones visuales, podrían perjudicar la capacidad de conducción o manejo de máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Tolerancia general en hombres

Dado que los pacientes que padecen cáncer de próstata hormono-dependiente, localmente avanzado o metastásico generalmente son hombres de edad avanzada y presentan otras enfermedades que con frecuencia están presentes en la población de esta edad, más del 90% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos notificaron reacciones adversas, y a menudo la causalidad es difícil de evaluar. Tal y como se observa con otras terapias con análogos de la GnRH o después de la castración quirúrgica, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con triptorelina observadas con mayor frecuencia eran

consecuencia de los efectos farmacológicos esperados. Estos efectos incluían sofocos y disminución de la libido.

Con la excepción de las reacciones inmuno-alérgicas (raras) y las reacciones en el lugar de la inyección (<5%), todas las reacciones adversas se sabe que están relacionadas con los cambios en los niveles de testosterona.

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con triptorelina. La mayoría de ellas estaban relacionadas con la castración bioquímica o quirúrgica.

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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). (Tabla 1)

Tabla 1 Tabla de RAM en población masculina

Clasificación por sistema de órganos	RA relacionadas con el tratamiento				RAs post-comercialización adicionales Frecuencia desconocida
	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ $< 1/1000$	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitosis		Anemia
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Prolongación del QT* (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus Vértigo		
Trastornos endocrinos					Apoplejía hipofisaria**
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 de la aspartato aminotransferasa 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	Depresión* Pérdida de libido Cambios de humor*	Insomnio Irritabilidad	Confusión Descenso 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 análogos de la GnRH.

**Notificado tras la administración inicial en pacientes con adenoma hipofisario.

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 sección 4.4).

Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con análogo de la GnRH en combinación con la terapia de radiación pueden presentar más efectos adversos, principalmente gastrointestinales y relacionados con la radioterapia.

Tolerancia general en niños (ver sección 4.4)

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 $< 1/100$). (Tabla 2)

Tabla 2. Tabla de RAM en población infantil

Clasificación por sistema de órganos				Post comercialización adicionales
	Muy frecuente s $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100 - < 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000 - < 1/100$	Frecuencia desconocida

Clasificación por sistema de órganos				Post comercialización adicionales
	Muy frecuente s ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 - <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 - <1/100	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)	Malestar	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafilático
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		Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) (ver sección 4.4) *Convulsiones
Trastornos psiquiátricos			Alteración del humor	Inestabilidad emocional Depresión Nerviosismo

Clasificación por sistema de órganos				Post comercialización adicionales
	Muy frecuente s ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 - <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 - <1/100	Frecuencia desconocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado vaginal (incluyendo hemorragia vaginal, retirada del sangrado, hemorragia uterina, secreción vaginal, sangrado vaginal incluyendo manchado)		Dolor en el pecho	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Prurito Erupción Urticaria	Edema angioneurótico
Trastornos vasculares		Sofocos		Hipertensión

* Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con análogos de la GnRH, incluida triptorelina.

General

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Si se produce sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas y agentes relacionados, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: L02AE04.

Mecanismo de acción

La triptorelina es un análogo deca péptido sintético de la GnRH natural (hormona liberadora de gonadotropina).

Estudios realizados en humanos y en animales han demostrado que, tras una estimulación inicial, la administración continuada de triptorelina inhibe la secreción de gonadotropinas con la consecuente supresión de las funciones testicular y ovárica.

Eficacia clínica y seguridad

En el cáncer de próstata, la administración de Decapeptyl trimestral puede provocar un incremento inicial de los niveles sanguíneos de LH y de FSH, que es consecuencia del incremento inicial de la tasa de testosterona ("flare-up"). El mantenimiento del tratamiento provoca la disminución de los niveles de LH y de FSH lo que conduce a la testosterona a niveles de castración en un plazo de 20 días, y durante todo el período en que se administre el medicamento. Al inicio del tratamiento puede observarse un incremento transitorio de las fosfatasa ácidas. Un estudio con enfermos de cáncer de próstata en el que se comparó Decapeptyl trimestral de administración trimestral con Decapeptyl mensual administrado una vez al mes durante tres meses sucesivos demostró la bioequivalencia farmacodinámica entre los dos medicamentos. Después de la administración de Decapeptyl trimestral o de Decapeptyl mensual la castración se alcanzó los días $19,98 \pm 6,19$ ó $19,02 \pm 3,94$, respectivamente. Los niveles de testosterona los días de reinyección de Decapeptyl mensual, días 28, 56 y 84, fueron idénticos a los presentados por los pacientes que recibieron Decapeptyl trimestral.

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 privación 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%).

En general, la mortalidad total a los 5 años en los grupos de "tratamiento hormonal a corto plazo" y "tratamiento hormonal a largo plazo" fue del 19,0% y 15,2% respectivamente, con un riesgo relativo de 1,42 (un IC 95,71% unilateral superior = 1,79; o IC 95,71% bilateral = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ para no inferioridad y $p = 0,0082$ para el análisis post-hoc de diferencias entre grupos de tratamiento). 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 4,78% 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.

Población pediátrica

Eficacia clínica y seguridad en niños con pubertad precoz central

La administración continuada de triptorelina suprime la secreción de gonadotropinas y, en consecuencia, disminuyen las concentraciones de hormonas sexuales en niños y niñas. Por tanto, retrasa el desarrollo puberal cuando éste se presenta a edades anormalmente tempranas como una disminución del pico de LH y una mejor relación edad de altura/edad ósea.

Se han realizado tres estudios clínicos de fase III con triptorelina 11,25 mg y un cuarto de seguimiento de uno de los anteriores. Todos estos estudios abiertos no comparativos han evaluado la eficacia de triptorelina con respecto al porcentaje de niños con respuesta de LH suprimida ($LH \leq 3$ UI/l) a la prueba de GnRH realizada a los 3 meses después de las inyecciones. En base a estos 3 estudios, 101/118 niños (85,6% IC95% 77,9-91,4) y 109/118 (90,5% IC95% 85,2-95,9) tenían suprimida la respuesta de LH 3 meses y 6 meses respectivamente después de la primera inyección con la formulación de triptorelina de 3 meses. En el estudio de seguimiento, este porcentaje de niños con respuesta de LH suprimida ($LH \leq 3$ UI/l) se mantiene durante la duración del tratamiento (91,7% (11/12) IC95% 65-99) en los niños seguidos durante 48 meses.

En general, durante el tratamiento, las gonadotropinas y los esteroides gonadales disminuyeron significativamente y de manera constante desde el inicio hasta los 12 meses. Sin embargo, la estabilización de la puntuación de desviación estándar de la altura y de la diferencia de edad ósea – edad cronológica se observó en el mes 12. Por otra parte, se observó una disminución de la velocidad de crecimiento a los 3, 6 y 12 meses. La mayoría de los pacientes lograron una regresión o estabilización de sus características sexuales secundarias. En el estudio de seguimiento el 17,5% (7/40) de las niñas se mantuvieron en el estadio pre-puberal (estadio I) y el 75% (15/40) en estadios II-III en cuanto al desarrollo de las mamas. En los niños todos se mantuvieron en los estadios II o III durante el estudio menos uno que regresó al estadio I en el mes 18, si bien los resultados en niños se basan en un número reducido de pacientes (n=8). En dicho estudio, los hallazgos en el mes 12, 24 y 36 indicaron que a los 12 meses se logra una respuesta completa que se mantiene a lo largo del tiempo.

En el ensayo clínico a largo plazo 2-54-52014-159 (NCT00909844), 34 chicas y 1 chico con pubertad precoz central (PPC) se trataron con pamoato de triptorelina 11,25 mg cada 3 meses durante un periodo de hasta 4 años. El tratamiento finalizó cuando el investigador decidió que el paciente había completado su tratamiento, es decir, aproximadamente a los 11 años en las niñas y a los 13 en los niños, normalmente tras 1-3 años de tratamiento. En ese momento, 31/34 (91%) de las niñas habían mantenido la estabilización o regresión del estadio puberal mamario de Tanner.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la inyección intramuscular de Decapeptyl trimestral en pacientes con cáncer de próstata, se observa un pico plasmático de Triptorelina hacia las tres horas después de la administración.

Posteriormente, tras una fase de progresiva disminución durante el primer mes, las concentraciones de Triptorelina circulante se mantienen constantes al menos hasta el día 90. La testosterona alcanza el nivel de castración unos 20 días después de la inyección y se mantiene por debajo de este nivel durante todo el período de liberación del principio activo que se corresponde con los niveles sanguíneos constantes de principio activo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicología animal no han mostrado toxicidad específica de la molécula. Los efectos observados están relacionados con las propiedades farmacológicas del producto sobre el sistema endocrino. Los estudios de tolerancia local en el perro, tras la administración i.m. por separado del principio activo y del excipiente, han puesto de manifiesto cambios macroscópicos como la induración o la despigmentación zonal y, a nivel histopatológico, una reacción inflamatoria granulomatosa. Después de 4 meses no ha habido evidencias histológicas de reacción local a la presencia de un cuerpo extraño. Sin embargo, en el hombre no se produjo ninguno de estos cambios, reduciéndose las manifestaciones más frecuentes a dolor en el punto de inyección y a prurito.

Triptorelina no es mutágena *in vitro* ni *in vivo*. En ratones no se han demostrado efectos oncógenos de triptorelina en dosis de hasta 6000 µg/kg después de 18 meses de tratamiento. En un estudio de carcinogénesis de 23 meses en ratas se ha demostrado una incidencia prácticamente del 100% de tumores hipofisarios benignos en cada nivel de dosis, que provocaban la muerte prematura. El aumento de la incidencia de tumores hipofisarios en ratas es un efecto frecuente asociado al tratamiento con análogos de la GnRH. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial de liofilizado :

Polímero DL lactido-co-glicolido

Manitol

Carmelosa de sodio

Polisorbato 80.

Ampolla de disolvente para la reconstitución de la suspensión :

Manitol

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El polvo deberá reconstituirse extemporáneamente utilizando únicamente el disolvente incluido en el envase.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la reconstitución de la suspensión se debe proceder inmediatamente a la administración.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El envase contiene todo el material necesario para una inyección.

Envase: Envase con un vial, una ampolla, dos agujas de 0,90 x 40 mm, una para la extracción del disolvente y otra para la inyección intramuscular y una jeringa de 3 ml de polipropileno. **Vial:** vial de vidrio neutro de tipo I, incoloro, transparente, conteniendo el polvo liofilizado y estéril. El vial está cerrado herméticamente mediante un tapón de elastómero y encapsulado. **Ampolla:** ampolla de vidrio neutro de tipo I, incoloro y transparente, que contiene 2 ml del disolvente para la reconstitución de la suspensión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La suspensión para inyección debe reconstituirse utilizando una técnica aséptica y utilizando sólo la ampolla de disolvente para la inyección.

Se deben seguir estrictamente las instrucciones de reconstitución que se adjuntan a continuación y en el prospecto. El disolvente debe extraerse con la jeringa proporcionada utilizando la aguja de reconstitución (20G, sin dispositivo de seguridad) y se debe transferir al vial que contiene el polvo. La suspensión debe reconstituirse moviendo el vial lentamente de lado a lado el tiempo suficiente para que se forme una suspensión lechosa y homogénea. No invertir el vial.

Es importante verificar que no queda polvo sin suspender en el vial. La suspensión obtenida se extrae de nuevo con la jeringa, sin invertir el vial. A continuación, se cambia la aguja de reconstitución y se utiliza la aguja para inyección (20 G, con dispositivo de seguridad) para administrar el medicamento.

Dado que el producto es una suspensión, la inyección debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución, a fin de prevenir la precipitación.

Para un solo uso.

Las agujas usadas y cualquier resto de suspensión no utilizada u otro material residual deben desecharse en conformidad con las directrices locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IPSEN PHARMA, S.A.U.

Gran Via de les Corts Catalanes 130-136

08038 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.665

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: julio 1997

Fecha de la renovación de la autorización: diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025