

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Decapeptyl mensual 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 3,75 mg de triptorelina (acetato).

Después de su reconstitución con 2 ml de disolvente), 1 ml de la suspensión contiene 1,875 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 blanquecino y disolvente incoloro transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Decapeptyl mensual 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.

- **Endometriosis genital y extragenital:**

La duración del tratamiento se halla limitada a 6 meses (ver Reacciones Adversas). No es recomendable empezar un segundo tratamiento con triptorelina o con cualquier otro análogo de la GnRH.

- **Fibromas uterinos.**

- **Infertilidad femenina:**

Tratamiento complementario asociado a gonadotropinas (HMG, FSH, HCG) durante la inducción de la ovulación para la fecundación in vitro y transferencia de embrión (F.I.V.T.E.).

- **Cáncer de mama:**

Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, del cáncer de mama en estadio inicial hormonosensible en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se han confirmado premenopáusicas tras la finalización de la quimioterapia (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

- **Pubertad precoz:**

En las niñas, el tratamiento debe iniciarse antes de los 8 años y, en los niños, antes de los 10 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cáncer de próstata: Una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl mensual cada cuatro semanas. Para la duración del tratamiento, ver sección 5.1.

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, no castrados 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.

Endometriosis: El tratamiento debe iniciarse durante los primeros cinco días del ciclo. Una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl mensual cada cuatro semanas. La duración del tratamiento depende de la gravedad inicial de la endometriosis y de la evolución de sus manifestaciones clínicas (funcionales y anatómicas) durante el tratamiento. En principio la duración del tratamiento debería ser de cuatro a seis meses. No se aconseja un segundo tratamiento con Decapeptyl mensual o con otro análogo de la GnRH.

Fibromas uterinos: El tratamiento debe iniciarse durante los cinco primeros días del ciclo. La dosis recomendada es una inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas. La duración del tratamiento depende de la evolución del volumen de los fibromas, determinado por ecografía. En principio los fibromas deben ser tratados durante un mínimo de cuatro meses y un máximo de seis meses (ver Reacciones Adversas). No se aconseja un segundo tratamiento con Decapeptyl mensual o con otro análogo de la GnRH.

Infertilidad femenina: Una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl mensual administrada el segundo día del ciclo. En general, la estimulación por las gonadotropinas debería realizarse cuando los niveles plasmáticos de estrógenos son inferiores a 50 pg/ml (normalmente alrededor del día 15 del ciclo).

Cáncer de mama: una inyección intramuscular cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Triptorelina se debe iniciar tras finalizar la quimioterapia, una vez se ha confirmado el estado premenopáusico (ver sección 4.4).

El tratamiento con triptorelina se debe iniciar al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones).

Durante el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa, no se debe suspender la administración de triptorelina, a fin de evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

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

El tratamiento de niños con triptorelina debe realizarse bajo la supervisión del endocrinólogo pediátrico o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

Niños de más de 30 kg de peso: una inyección intramuscular cada 4 semanas (28 días).

Niños de entre 20 y 30 kg de peso: dos tercios de la dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administrar dos terceras partes del volumen de la suspensión reconstituida.

Niños de menos de 20 kg: la mitad de una dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administrar la mitad del volumen de la suspensión reconstituida.

Forma de administración

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

Decapeptyl mensual es sólo para uso intramuscular.

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

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

Decapeptyl mensual 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 medicamento presenta el aspecto de una mezcla homogénea.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la GnRH, a sus análogos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.8).
- Embarazo y periodo de lactancia.
- En el escenario del cáncer de mama premenopáusico: el inicio del tratamiento con el inhibidor de la aromatasas antes de que se haya alcanzado la adecuada supresión ovárica con triptorelina (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de agonistas de la GnRH puede causar una reducción de la densidad mineral ósea. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista 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).

Debe confirmarse que la paciente no está embarazada antes de prescribir triptorelina.

Raramente, el tratamiento con agonistas 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.

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.

Decapeptyl mensual contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Cáncer de próstata

Inicialmente, triptorelina, como otros agonistas 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 antiandrógeno 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 agonistas 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 (cuatro 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 mensual 3,75 mg los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el potencial de Torsade de pointes.

Adicionalmente, a partir de los datos epidemiológicos, se observa 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 deprivación 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.

Mujeres

El uso de agonistas de la GnRH es probable que cause una reducción de la densidad mineral ósea con un promedio de un 1% al mes durante un periodo de tratamiento de seis meses. Cada 10% de reducción en la densidad mineral ósea se asocia con un aumento de dos a tres veces del riesgo de fractura ósea.

Los datos actualmente disponibles sugieren que, en la mayoría de mujeres, tras la finalización de la terapia se produce la recuperación de la densidad ósea.

No se dispone de datos específicos para las pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para osteoporosis (p.ej. abuso crónico del alcohol, fumadoras, terapia prolongada con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, p.ej. anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis, malnutrición p.ej. anorexia nerviosa). Dado que la reducción de la densidad mineral ósea es probable que sea más perjudicial en estas pacientes, el tratamiento con triptorelina debe considerarse en base individual y sólo debe iniciarse si, tras una meticulosa valoración, los beneficios del tratamiento superan el riesgo. Deben considerarse medidas adicionales a fin de contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea.

Fibromiomas uterinos y endometriosis

Administrada a la dosis recomendada, la triptorelina causa amenorrea hipogonadotrópica sostenida. Si después del primer mes se produce hemorragia genital, deben determinarse los niveles plasmáticos de estradiol y si los niveles están por debajo de 50 pg/ml, deben verificarse posibles lesiones orgánicas asociadas.

Después de la retirada del tratamiento, se reactiva la función ovárica y la ovulación tiene lugar aproximadamente 2 meses después de la última inyección. Durante todo el tratamiento, incluyendo el mes posterior a la última inyección, se requieren medidas anticonceptivas no hormonales.

Dado que la menstruación debería interrumpirse durante el tratamiento con triptorelina, debe instruirse a la paciente para que informe a su médico en caso de que persista la menstruación regular.

Se recomienda que durante el tratamiento de los fibroides uterinos, regularmente se determine el tamaño del fibroide. Ha habido algunas notificaciones de sangrado en pacientes con fibroides submucosos tras la terapia con análogos de la GnRH. Típicamente, el sangrado se produce en las 6-10 semanas posteriores al inicio de la terapia.

Infertilidad femenina

La recuperación folicular, inducida por el uso de análogos de la GnRH y gonadotropinas, puede incrementar notablemente en una minoría de pacientes predispuestas, particularmente en casos de síndrome ovárico poliquístico.

Al igual que con otros análogos de la GnRH se han comunicado casos de síndrome de hipertestimulación ovárica (SHEO) asociado al uso de triptorelina en combinación con gonadotropinas.

En pacientes con alteración renal o hepática, la triptorelina tiene una semivida media terminal de 7-8 horas en comparación con las 3-5 horas en sujetos sanos. A pesar de su prolongada exposición, no es de esperar que triptorelina esté presente en la circulación en el momento de la transferencia del embrión.

Cáncer de mama

A fin de asegurar la adecuada supresión ovárica en mujeres premenopáusicas, el tratamiento con triptorelina se debe administrar durante al menos 6-8 semanas antes del inicio de un inhibidor de la aromatasa, y las inyecciones mensuales de triptorelina se deben administrar según la pauta establecida y sin interrupción a lo largo del tratamiento con el inhibidor de la aromatasa.

Las mujeres que son premenopáusicas en el momento del diagnóstico del cáncer de mama y que desarrollan amenorrea tras la quimioterapia pueden o no tener una producción continua de estrógenos en los ovarios. Independientemente del estado menstrual, tras la quimioterapia y antes de iniciar triptorelina se debe confirmar el estado premenopáusico, mediante determinación de las concentraciones de estradiol y FSH en sangre dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas, a fin de evitar tratamiento innecesario con triptorelina en caso de menopausia inducida por la quimioterapia. Tras el inicio de triptorelina, es importante confirmar la adecuada supresión ovárica (menopausia inducida por el análogo de la gonadotropina) mediante la evaluación continua de estradiol y FSH circulante si este subgrupo de mujeres se considera para la terapia con un inhibidor de la aromatasa, en conformidad con las actuales recomendaciones de práctica clínica. En consecuencia, la supresión ovárica se debe confirmar con concentraciones sanguíneas bajas de FSH y estradiol antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa y las determinaciones deben repetirse cada tres meses durante la terapia de combinación con triptorelina y un inhibidor de la aromatasa. Esto debe hacerse para evitar el efecto rebote de aumento del estrógeno circulante inducido por el inhibidor de la aromatasa, con las consecuentes implicaciones para el cáncer de mama. Cabe destacar que los niveles circulantes de FSH se reducen en respuesta a la supresión ovárica inducida por el análogo de gonadotropina (menopausia inducida), a diferencia de una menopausia natural en la que los niveles de FSH están elevados.

Triptorelina, cuando se usa como terapia adyuvante en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, se asocia con un alto riesgo de osteoporosis. Se ha notificado mayor frecuencia de osteoporosis tras el uso de triptorelina en combinación con un inhibidor de la aromatasa que en combinación con tamoxifeno (39% frente a 25%).

La densidad mineral ósea se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento con triptorelina, especialmente en mujeres que tienen múltiples factores de riesgo para la osteoporosis. Estas pacientes deben monitorizarse estrechamente y cuando sea adecuado, debe iniciarse el tratamiento o profilaxis de la osteoporosis.

El tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio inicial hormonosensible, con triptorelina en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa, debe seguir una cautelosa evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Las pacientes que suspenden el tratamiento con triptorelina también deben suspender el inhibidor de la aromataza en el plazo de un mes desde la última administración de triptorelina (formulación mensual).

El riesgo de trastornos musculoesqueléticos (incluyendo dolor articular o musculoesquelético) cuando se utiliza triptorelina en combinación con un inhibidor de la aromataza (IA) o tamoxifeno es de aproximadamente el 89% con el IA y aproximadamente el 76% con tamoxifeno.

La hipertensión se ha notificado como reacción adversa muy frecuente con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (ver sección 4.8).

Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno se deben someter a un control periódico de los factores de riesgo cardiovasculares y de presión arterial.

La hiperglucemia y la diabetes se notificaron como reacciones adversas específicas frecuentes con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (ver sección 4.8).

Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno deben someterse a un control periódico de los factores de riesgo para la diabetes con control de la glucosa en sangre de forma periódica y con inicio de un tratamiento antidiabético adecuado, según corresponda, de acuerdo con las directrices nacionales.

La depresión ocurrió en aproximadamente el 50% de las pacientes tratadas con triptorelina en combinación con tamoxifeno o exemestano en todos los grupos de tratamiento en los estudios TEXT y SOFT, pero menos del 5% de las pacientes presentaron depresión grave (grado 3-4). Se debe informar a las pacientes y, si aparecen síntomas, se deben tratar adecuadamente. Las pacientes con depresión conocida o historial de depresión deben estar estrechamente controladas durante el tratamiento.

También se debe prestar especial atención a la información de prescripción de exemestano y tamoxifeno en cuanto a la información de seguridad relevante cuando se administra en combinación con triptorelina.

La quimioterapia puede inducir una amenorrea temporal o una pérdida permanente de la función ovárica debido al daño citotóxico del tejido gonadal. El mantenimiento del estado premenopáusico tras la finalización de la quimioterapia debe confirmarse según las guías clínicas mediante concentraciones sanguíneas de estradiol y FSH dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas.

Población pediátrica

Pubertad precoz

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe resultar de una meticulosa valoración individual de los riesgos y beneficios.

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.

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

La información en referencia a la futura fertilidad es aún limitada. En la mayoría de niñas, la menstruación regular se iniciará en un promedio de un año tras la finalización de la terapia.

Debe excluirse 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).

La densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir durante la terapia con GnRH para la pubertad precoz central. 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 epifisis femoral capital. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógenos durante el tratamiento con agonistas 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 corte necesaria para el desplazamiento de la epifisis.

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 gonadotropinas y se recomienda supervisar el estado hormonal de la paciente.

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cautelosa el uso concomitante de Decapeptyl mensual con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad de inducir Torsade 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 debe utilizarse durante el embarazo ya que el uso concurrente de agonistas 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.

Antes de utilizar triptorelina para un tratamiento de fecundación debe excluirse el embarazo. Cuando triptorelina se utiliza en esta indicación, no hay ninguna evidencia clínica que sugiera conexión causal entre triptorelina y posteriores anomalías en el desarrollo del oocito, el embarazo o el desenlace posterior.

Lactancia

Triptorelina no debe utilizarse durante la 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

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 agonistas 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 $< 1/1000$).

Clasificación por sistema de órganos	RA Muy frecuentes	RA Frecuentes	RA Poco frecuentes	RA Raras	RA post-comercialización adicionales
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ $< 1/10$	$\geq 1/1000$ $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ $< 1/1000$	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitosis		
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Prolongación del QT* (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus Vértigo		
Trastornos oculares			Alteración visual	Sensación anormal 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

Clasificación por sistema de órganos	RA Muy frecuentes	RA Frecuentes	RA Poco frecuentes	RA Raras	RA post-comercialización adicionales
	≥1/10	≥1/100 <1/10	≥1/1000-<1/100	≥1/10.000 <1/1000	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica	Shock anafiláctico
Infecciones e infestaciones				Nasofaringitis	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Incremento de la alanino-aminotransferasa Incremento de la aspartato amino-transferasa Incremento de creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Incremento de urea en sangre Aumento de la Gamma-glutamil 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	Disminución 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

Clasificación por sistema de órganos	RA Muy frecuentes	RA Frecuentes	RA Poco frecuentes	RA Raras	RA post-comercialización adicionales
	≥1/10	≥1/100 <1/10	≥1/1000-<1/100	≥1/10.000 <1/1000	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil (incluyendo fallo de 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 sección 4.4).

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 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 mujeres (ver sección 4.4)

Como consecuencia de los niveles disminuidos de estrógenos, los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados (esperados en un 10% de mujeres o más) fueron cefalea, descenso de la libido, trastornos del sueño, cambios de humor, dispareunia, dismenorrea, hemorragia genital, síndrome de hiperestimulación ovárica, hipertrofia ovárica, dolor pélvico, dolor abdominal, sequedad vulvovaginal, hiperhidrosis, sofocos y astenia.

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 $< 1/1000$).

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post-comercialización adicionales Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos oculares			Sequedad de ojo Alteración visual	Trastorno visual
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal Malestar abdominal	Distensión abdominal Sequedad de boca Flatulencia Ulceración de la boca Vómitos	Diarrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema e inflamación) Edema periférico		Pirexia Malestar
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Disminución de peso	Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea Aumento de la presión arterial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito Retención de líquidos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia Espasmos musculares Dolor en extremidades	Dolor de espalda Mialgia	Debilidad muscular

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post-comercialización adicionales Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Disgeusia Hipoestesia Síncope Alteración de la memoria Trastornos de atención Parestesia Temblor	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño (incluyendo insomnio) Cambios de humor Descenso de la libido	Depresión* Nerviosismo	Inestabilidad emocional Ansiedad Depresión** Desorientación	Confusión
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos del pecho Dispareunia Sangrado genital (incluyendo sangrado vaginal, retirada del sangrado) Síndrome de hiperestimulación ovárica Hipertrofia ovárica Dolor pélvico Sequedad vulvovaginal	Dolor en el pecho	Sangrado coital Cistocele Transtorno menstrual (incluyendo dismenorrea, metrorragia y menorragia) Quiste ovárico Secreción vaginal	Amenorrea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea Epistaxis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Hiperhidrosis Seborrea		Alopecia Sequedad de piel Hirsutismo Onicoclasia Prurito Erupción	Edema angioneurótico Urticaria
Trastornos vasculares	Sofocos			Hipertensión

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

** Uso a corto plazo. Esta frecuencia se basa en las frecuencias de efecto de clase, común para todos los agonistas de la GnRH.

Al inicio del tratamiento, los síntomas de endometriosis incluyendo el dolor pélvico y la dismenorrea, pueden estar muy frecuentemente ($\geq 10\%$) exacerbados durante el incremento transitorio inicial de los niveles de estradiol plasmático. Estos síntomas son transitorios y habitualmente desaparecen en una o dos semanas.

La hemorragia genital, incluyendo menorragia y metrorragia, pueden aparecer al mes siguiente a la primera inyección.

Cuando se utiliza para tratar la infertilidad, la combinación con gonadotrofinas puede producir síndrome de hiperestimulación ovárica. Puede observarse hipertrofia ovárica, dolor pélvico y/o abdominal.

Cáncer de mama

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con triptorelina durante 5 años en combinación con tamoxifeno o con un inhibidor de la aromatasas en los estudios TEXT y SOFT fueron sofocos, trastornos musculoesqueléticos, fatiga, insomnio, hiperhidrosis, sequedad vulvovaginal y depresión.

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con triptorelina en combinación con tamoxifeno (N=2325) o exemestano (N=2318) se muestran en la siguiente tabla. 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 $< 1/1000$).

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardíacos			Isquemia de miocardio	Prolongación del QT
Trastornos endocrinos		Diabetes mellitus (intolerancia a la glucosa) Hiperglucemia		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	Reacción en el lugar de la inyección		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Trastorno musculoesquelético Osteoporosis	Fractura		
Trastornos del sistema nervioso			Isquemia cerebral Hemorragia del sistema nervioso central	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Descenso de la libido Depresión			
Trastornos urinarios y renales	Incontinencia urinaria			
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dispareunia Sequedad vulvovaginal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis			
Trastornos vasculares	Sofocos Hipertensión	Embolismo		

Estas reacciones adversas identificadas en la tabla anterior se deben utilizar además de las reacciones adversas de triptorelina identificadas en las anteriores tablas de reacciones adversas en hombres y mujeres a

fin de describir completamente el perfil de reacciones adversas de la utilización de la supresión de la función ovárica en combinación con exemestano o tamoxifeno.

La osteoporosis se ha notificado con mayor frecuencia con el uso de triptorelina en combinación con exemestano que con la combinación con tamoxifeno (39% frente a 25%) (ver sección 4.4).

Los trastornos musculoesqueléticos y las fracturas también se notificaron con mayor frecuencia en la combinación con exemestano que con la combinación con tamoxifeno (89% frente al 76% y 6,8% frente al 5,2%, respectivamente)

La hipertensión se ha notificado como reacción adversa específica muy frecuente con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (23% y 22% respectivamente).

La hiperglucemia y la diabetes se han notificado como reacciones adversas frecuentes con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (hiperglucemia: 2,6% y 3,4% respectivamente; diabetes: 2,3% y 2,3% respectivamente).

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 $< 1/100$). La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente forma: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post comercialización adicionales
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 (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

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post comercialización adicionales
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)		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

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 sustancias relacionadas, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, 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.

Estudios adicionales en animales han sugerido otro mecanismo de acción: efectos directos sobre las gónadas, disminuyendo la sensibilidad de los receptores periféricos a la GnRH.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de próstata

La administración de triptorelina inicialmente puede incrementar los niveles de LH y FSH en sangre (exacerbación o llamada) y, consecuentemente puede incrementar los niveles iniciales de testosterona. El tratamiento prolongado disminuye los niveles de LH y FSH hasta concentraciones que dan lugar a niveles de castración esteroidea a las 2-3 semanas y que duran mientras se administra el medicamento.

Al inicio del tratamiento puede observarse un incremento concomitante y transitorio en las fosfatasa ácidas.

El tratamiento puede mejorar los síntomas funcionales y objetivos.

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%).

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.

Endometriosis

La administración continuada de triptorelina induce la supresión de la secreción estrogénica y, por tanto, posibilita el reposo del tejido endometriósico ectópico.

Fibroma uterino

La supresión de la secreción estrogénica produce una significativa reducción del volumen de los fibromas uterinos.

Infertilidad femenina

La administración de triptorelina induce una fase inicial de estimulación gonadotrópica (FSH y LH), seguida de una fase de inhibición. El tratamiento asegura la supresión de los niveles de LH posibilitando el aumento de la foliculogénesis y el aumento de la recuperación folicular, y como consecuencia un mayor porcentaje de embarazos por ciclo.

Cáncer de mama

Se han llevado a cabo estudios clínicos con triptorelina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estado inicial hormonosensible a fin de suprimir la secreción ovárica de estradiol, la principal fuente de estrógenos. En base a los estudios realizados en mujeres sanas y mujeres con endometriosis, el efecto de triptorelina se alcanza 3-4 semanas después de la administración.

Dos estudios de Fase 3 (SOFT y TEXT) han investigado el beneficio de 5 años de supresión de la función ovárica (SFO) en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa (exemestano - E) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio inicial hormonosensible.

Triptorelina fue el principal tratamiento utilizado para alcanzar la SFO (91,0% de sujetos aleatorizados en el estudio SOFT, y el 100% en el estudio TEXT). El 9% restante de mujeres del estudio SOFT se sometieron a ooforectomía bilateral o irradiación ovárica bilateral.

Resultados del estudio SOFT

El estudio SOFT se diseñó para responder a la pregunta del valor añadido de la SFO con tamoxifeno como tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio inicial hormonosensible.

Se analizaron un total de 3047 mujeres (1015 mujeres en el grupo T+SFO, 1018 mujeres en el grupo de T solo y 1014 mujeres en el grupo de E+SFO).

A una mediana de seguimiento de 67 meses (5,6 años), el tratamiento con T+SFO mejoró de forma no significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) frente a T solo (HR=0,83; IC95%, 0,66 a 1,04; p=0,10). La SLE estimada a los 5 años fue del 86,6% (IC95%, 84,2% a 88,7%) entre las mujeres asignadas a T+SFO en comparación con un 84,7% (IC95%, 82,2% a 86,9%) para mujeres asignadas a T solo.

Sin embargo, tras el ajuste de las covariables preespecificadas en el modelo multivariable de Cox, las mujeres asignadas al tratamiento con T+SFO presentaron un riesgo significativamente reducido de un

evento de SLE en comparación con las mujeres asignadas a T solo, con una reducción del 22% (HR=0,78; IC95%, 0,62 a 0,98; p=0,03).

Las mujeres asignadas al tratamiento con T+SFO presentaron una reducción del riesgo no significativa de un evento de cáncer de mama en comparación con las mujeres asignadas a T solo (HR=0,81; IC 95%, 0,63 a 1,03; p=0,09). El intervalo libre de cáncer de mama (ILCM) estimado a los 5 años fue del 88,4% (IC95%, 86,1% a 90,3%) para mujeres asignadas al tratamiento con T+SFO en comparación con el 86,4% (IC95%, 84,0% a 88,5%) para las mujeres asignadas a T solo.

Sin embargo, después de ajustar las covariables preespecificadas en el modelo multivariable de Cox, las mujeres asignadas a T + SFO tuvieron un riesgo significativamente reducido de un evento de ILCM en comparación con las mujeres asignadas a T con una reducción del 25% (HR = 0,75; IC 95%; a 0,96, p = 0,02).

El beneficio absoluto es mayor en las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante. La tasa de SLE a los 5 años para las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante fue del 80,7% en el grupo de T + SFO y del 77,1% en el grupo con solo T (HR = 0,82; IC 95%: 0,64 a 1,07) con un beneficio absoluto del 3,6% para T + SFO.

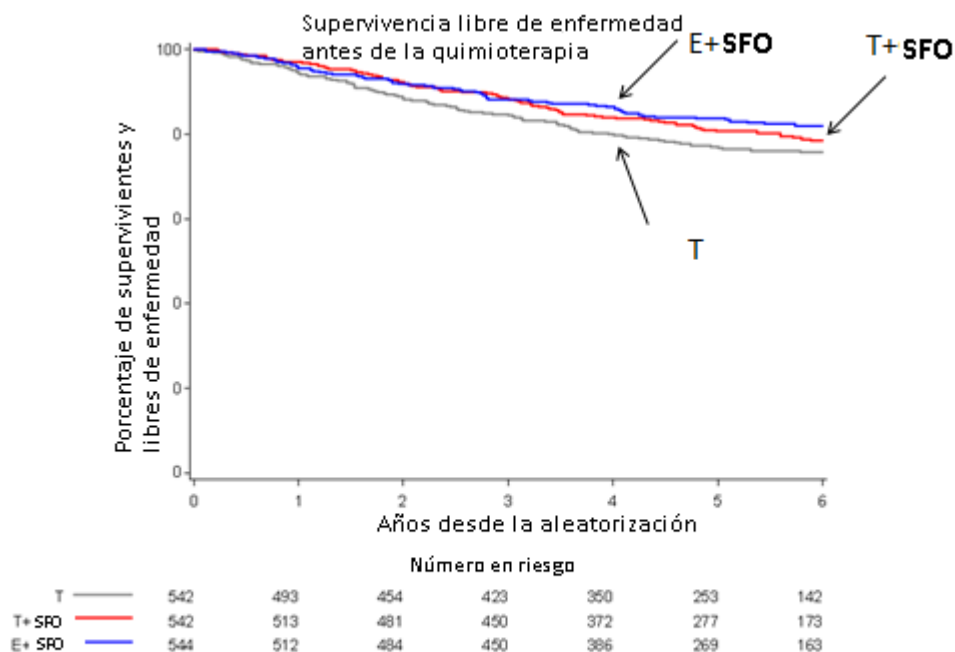
En particular, el beneficio de la adición de la SFO fue aparente para la SLE de 5 años en un análisis post-hoc para el subgrupo de mujeres menores de 40 años (HR = 0,74; IC 95%; 0,53; 1,03) con un beneficio absoluto del 4,4 % para T + SFO en comparación con T solo.

En el estudio SOFT, las pacientes asignadas a E + SFO tuvieron un riesgo estadísticamente reducido de un evento de SLE, en comparación con las pacientes asignadas a T solo (HR = 0,68, IC95%, 0,53 a 0,86). La tasa estimada de SLE a los 5 años fue del 89,0% (IC95%, 86,8% a 90,9%) entre las pacientes asignadas a E + SFO en comparación con el 84,7% (IC95%, 82,2% a 86,9%) de las pacientes asignadas a T solo.

Las pacientes asignadas a E + SFO tuvieron un riesgo estadísticamente significativamente menor de un evento de cáncer de mama en comparación con las pacientes asignadas a T solo (HR = 0,64, IC 95%, 0,49 a 0,83). El ILCM estimado de 5 años fue del 90,9% (IC95%, 88,9% a 92,6%) entre las pacientes asignadas a E + SFO en comparación con el 86,4% (IC95%, 84,0% a 88,5%) entre las pacientes asignadas a T solo.

Las pacientes asignadas a E + SFO presentaron un riesgo estadísticamente reducido de una recidiva distante en comparación con las pacientes asignadas a T solo (HR = 0,71; IC 95%: 0,52 a 0,96). El Intervalo Libre de Recurrencia Distante (ILRD) estimado en 5 años fue del 93,0% (IC95%, 91,2% a 94,5%) entre las pacientes asignadas a E + SFO en comparación con el 90,7% (IC95%, 88,6% a 92,4%). El beneficio absoluto es mayor en las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante. La tasa de SLE a los 5 años para las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante fue del 83,8% en el grupo de E + SFO y del 77,1% en el grupo de T solo (HR = 0,70, IC95%: 0,53 a 0,92), con un beneficio absoluto del 6,7% con E + SFO.

Estimaciones de Kaplan-Meier de SLE en mujeres que recibieron quimioterapia previa



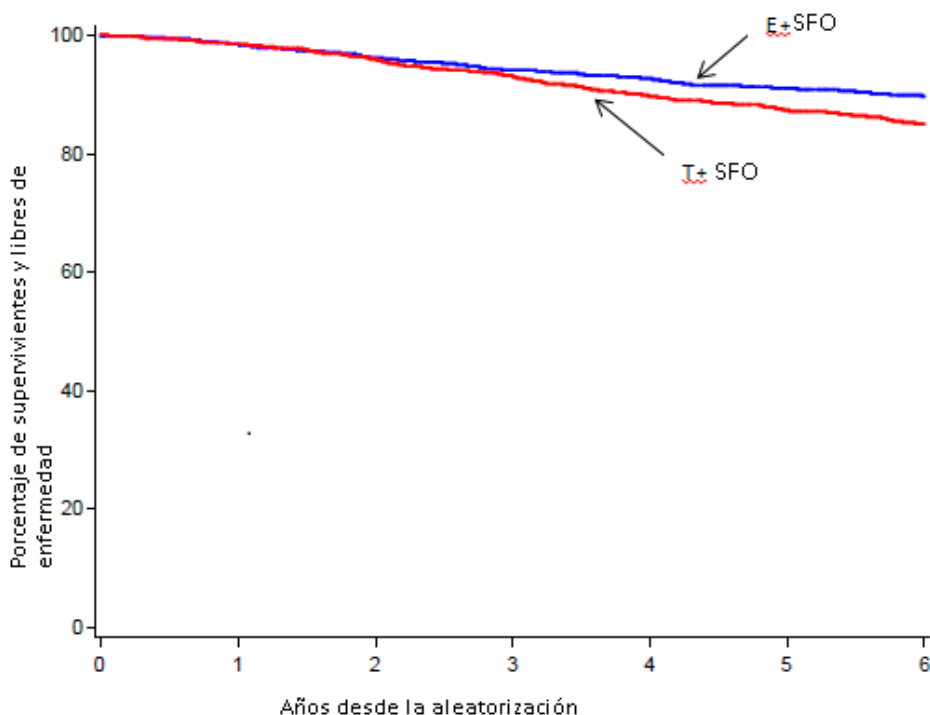
En el estudio SOFT de 3 grupos, las mujeres que recibieron quimioterapia presentaban un mayor porcentaje de criterios clínicos de alto riesgo de recidiva: 49,3% menores de 40 años, 56,9% con ganglios linfáticos positivos, 47,0% con tamaño del tumor de mama > 2 cm y 33,7% con tumor grado 3.

Resultados de los estudios SOFT y TEXT combinados

El objetivo principal del estudio TEXT fue evaluar el papel de los inhibidores de la aromatasas (exemestano) en las mujeres tratadas con SFO en comparación con T +SFO, incluyendo todas las mujeres de los estudios SOFT y TEXT. Se analizaron un total de 4690 mujeres: 2346 mujeres en el grupo E + SFO y 2344 mujeres en el grupo T + SFO.

A una mediana de seguimiento de 68 meses (5,7 años), el tratamiento con E + SFO redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de un evento de SLE frente a T + SFO (HR = 0,72, IC 95%, 0,60 a 0,86, p = 0,0002). La SLE estimada de 5 años fue del 91,1% (IC 95%, 89,7% a 92,3%) para las mujeres asignadas a E + SFO, frente al 87,3% (IC 95%: 85,7% a 88,7%) de mujeres asignadas a T+SFO.

Estimaciones de Kaplan-Meier de SLE de SFO+E vs SFO +T



	Número en riesgo						
E+ SFO	2346	2217	2128	1848	1517	1289	866
T+ SFO	2344	2247	2148	1845	1486	1261	834

Las mujeres asignadas a E + SFO presentaron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de un evento de cáncer de mama en comparación con las mujeres asignadas a T + SFO (HR = 0,66, IC 95%, 0,55 a 0,80 y P <0,0001). El ILCM estimado de 5 años se mejoró en un 92,8% (IC95%, 91,6% a 93,9%) para las mujeres asignadas a E+ SFO, en comparación con el 88,8% (IC95%, 87,3% a 90.1%) para las mujeres asignadas a T+SFO.

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.

Eficacia clínica y seguridad

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En hombres: Tras la inyección intramuscular, se observa una fase inicial de liberación del principio activo presente en la superficie de las micropartículas, seguido de una liberación regular de triptorelina ($C_{max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml) con una velocidad media de $46,6 \pm 7,1$ µg/día. La biodisponibilidad de la suspensión de micropartículas es de aproximadamente el 53 % en un mes.

En mujeres: Tras la inyección intramuscular, el nivel máximo de triptorelina en sangre se obtiene entre las 2 y 6 horas posteriores a la inyección, el valor máximo que se alcanza es de 11 ng/ml. No se detectó evidencia de acumulación del producto después de 6 inyecciones mensuales. El nivel mínimo en sangre oscila entre 0,1 y 0,2 ng/ml. La biodisponibilidad del producto de liberación sostenida es de aproximadamente el 50%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos en base a los estudios farmacológicos convencionales de seguridad, de toxicidad a dosis repetida, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad en la reproducción.

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.

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 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 producto.

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.

Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.404

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

Fecha de la primera autorización: abril 1990

Fecha de la renovación de la autorización: marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019