FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Decapeptyl semestral 22,5 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene pamoato de triptorelina equivalente a 22,5 mg de triptorelina.

Después de su reconstitución con 2 ml de disolvente, 1 ml de la suspensión reconstituida contiene 11,25 mg de triptorelina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Decapeptyl semestral está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente, localmente avanzado o metastásico.

Decapeptyl semestral está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia. Ver sección 5.1.

Decapeptyl semestral está indicado para el 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 de Decapeptyl semestral es de 22,5 mg de triptorelina (1 vial) administrada cada seis meses (veinticuatro semanas) en forma de una única inyección intramuscular.

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 o 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No es necesario ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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 semestral 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.

Una vez reconstituida, la suspensión de Decapeptyl semestral se debe inyectar por vía intramuscular de forma relativamente rápida y sin interrupciones, a fin de evitar una posible obturación de la aguja.

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

Decapeptyl semestral es de uso exclusivamente intramuscular.

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

Decapeptyl semestral debe administrarse bajo la supervisión de un médico.

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de análogos 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 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 análogos de la 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 la terapia.

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. La eficacia y seguridad de Decapeptyl semestral se ha establecido sólo con la vía intramuscular. No se recomienda la administración subcutánea.

Se han notificado convulsiones con análogos de la GnRH, sobre todo en 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.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

<u>En hombres</u>

Inicialmente, triptorelina, como otros análogos de la GnRH, causa 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 de 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 instituirá el tratamiento habitual de esas complicaciones y, en casos extremos, debe considerarse la orquiectomía inmediata (castración quirúrgica). 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 6 meses (veinticuatro 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 llevar a osteoporosis y a un incremento del riesgo de fracturas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 semestral los médicos deben evaluar el perfil beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsades de pointes.
Adicionalmente, de los datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej. intolerancia a la glucosa, 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

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 semestral se debe administrar de forma tan precisa como sea posible en periodos regulares de 6 meses. Un retraso excepcional de unos días (169±3 días) no influye en los resultados de la terapia.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Debe tenerse 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 semestral 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

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Decapeptyl semestral está indicado para hombres adultos y niños. Existen datos muy limitados del uso de triptorelina en mujeres embarazadas. El tratamiento con Decapeptyl semestral no está indicado en mujeres.
Se debe confirmar que la paciente no está embarazada ante de prescribir Decapeptyl semestral.

Triptorelina no se debe utilizar durante el embarazo dado que el uso concurrente de agonistas de la GnRH se asocia con un riesgo teórico de aborto y anomalía fetal. Antes del tratamiento, se debe examinar cautelosamente a las mujeres con potencial fértil para excluir el embarazo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales durante la terapia, hasta que se vuelva a iniciar la menstruación.

En estudios realizados con animales se han demostrado efectos en la reproducción (ver sección 5.3.).

Lactancia

Decapeptyl semestral no está indicado en mujeres en periodo de lactancia..

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Debido a que los pacientes que sufren de cáncer de próstata hormono-dependiente y localmente avanzado o metastásico son, en general, ancianos y tienen otras enfermedades habituales en esta población, más del 90% de los pacientes incluidos en los estudios clínicos describió acontecimientos adversos, y a menudo la causalidad es difícil de evaluar. Como puede observarse durante el tratamiento con otros análogos de la GnRH o después de la castración quirúrgica, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento con triptorelina se debieron a sus efectos farmacológicos esperados. Estos efectos observados incluyeron sofocos y descenso de la libido.

Con la excepción de las reacciones inmunoalérgicas (raras) y las reacciones en el lugar de la inyección (<5%), se sabe que todas las reacciones adversas están relacionadas con los cambios de la 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Post-comercialización adicionales Frecuencia no conocida**
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	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 amino-transferasa Incremento de creatinina en sangre Aumento de la presión arterial Incremento de urea en sangre Incremento 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 musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Dolor en las extremidades	Artralgia Dolor óseo Calambres musculares Debilidad muscular Mialgia	Rigidez de articulaciones Inflamación de articulaciones Rigidez musculoesquelética Osteoartritis	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia en los miembros inferiores	Mareos Cefalea	Parestesia	Alteración de la memoria	
Trastornos psiquiátricos	Descenso de la libido	Pérdida de libido Depresión* Cambios de humor*	Insomnio Irritabilidad	Confusión Disminución de la actividad Comportamiento eufórico	Ansiedad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, comunes 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 (≤ 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 dolor metastático (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 Advertencias y precauciones especiales de empleo) .

El uso de análogos de la GnRH para tratar el cáncer de próstata se asocia con el posible aumento de la pérdida ósea, puede provocar osteoporosis y aumenta el riesgo de fractura ósea. Esto también puede llevar al diagnóstico incorrecto de metástasis óseas.

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

Tolerancia general en niños (ver sección 4.4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Las propiedades farmacéuticas de Decapeptyl semestral y su modo de administración hacen improbable la sobredosis accidental o intencionada. No hay experiencia con sobredosis en seres humanos. El estudio en animales indica que con dosis superiores de Decapeptyl semestral no hay otros efectos evidentes, aparte de los efectos terapéuticos previstos en la concentración de hormonas sexuales y en el aparato reproductor. Si se produce una sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 y efectos farmacodinámicos

La triptorelina, un análogo de la GnRH, actúa como un inhibidor potente de la secreción de gonadotropina cuando se administra de manera continuada y en dosis terapéuticas. En estudios con animales y con hombres se demuestra que después de la administración de triptorelina se produce un incremento inicial y transitorio de las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), testosterona en hombres y estradiol en mujeres.

No obstante, la administración crónica y continuada de triptorelina disminuye la secreción de LH y FSH e inhibe la esteroidogénesis testicular y ovárica.

En hombres con cáncer de próstata:

La reducción de las concentraciones séricas de testosterona hasta el intervalo que se ve normalmente en los varones sometidos a castración quirúrgica tiene lugar entre 2 y 4 semanas después de iniciar el tratamiento. Decapeptyl semestral se ha diseñado para liberar 22,5 mg de triptorelina en un periodo de 6 meses. Una vez alcanzados los niveles de testosterona propios de la castración al final del primer mes, estos se mantienen mientras los pacientes reciban su inyección cada veinticuatro semanas.

De esta manera, se consigue la atrofia de los órganos sexuales accesorios. Estos efectos en general son reversibles al suspender la administración del medicamento. La eficacia del tratamiento se puede monitorizar midiendo las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA). Tal como se ve en el programa de estudios clínicos, con Decapeptyl semestral se produjo una reducción mediana relativa del 97% del PSA en el mes 6.

En modelos experimentales con animales, la administración de triptorelina inhibió el crecimiento de algunos tumores de próstata sensibles a hormonas.

Mecanismo de acción

Eficacia clínica y seguridad

La administración de Decapeptyl semestral a pacientes con cáncer de próstata avanzado en forma de inyección intramuscular en un total de 2 dosis (12 meses) permitió alcanzar niveles de testosterona de castración, en el 97,5% de los pacientes después de cuatro semanas a la vez que el mantenimiento de estos niveles en el 93% de los pacientes entre el mes 2 y el mes 12 de tratamiento.

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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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% 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

En un estudio clínico no comparativo, 44 niños con pubertad precoz central (39 niños y 5 niñas) se trataron con un total de dos inyecciones intramusculares de Decapeptyl semestral durante 12 meses (48 semanas). La supresión de las concentraciones de LH estimulada a niveles prepuberales se alcanzó en el 95,5% de los sujetos a los 3 meses, y en el 93,2% y el 97,7% de sujetos a los 6 y 12 meses, respectivamente.

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

En niñas, la estimulación inicial ovárica al inicio del tratamiento, seguido de la retirada de estrógenos inducida por el tratamiento, puede llevar, en el primer mes, a un sangrado vaginal de intensidad leve o moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de una única inyección intramuscular de Decapeptyl semestral a pacientes con cáncer de próstata, el $t_{máx}$ fue de 3 (2-12) horas y la $C_{máx}$ (0-169 días) fue de 40,0 (22,2-76,8) ng/ml. La triptorelina no se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

acumuló a lo largo de los 12 meses de tratamiento.

En niños con pubertad precoz la tmáx fue de 4 (2-8) horas y la Cmáx (0-169 días) fue de 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

La triptorelina no se acumula durante 12 meses de tratamiento.

Distribución:

Los resultados de los estudios de farmacocinética realizados en varones sanos indican que la triptorelina se distribuye y se elimina según un modelo de 3 compartimentos después de la administración en bolo por vía intravenosa, y las semividas correspondientes son de aproximadamente 6 minutos, 45 minutos y 3 horas.

El volumen de distribución en equilibrio de la triptorelina después de la administración intravenosa de 0,5 mg de acetato de triptorelina es de 30 l en varones voluntarios sanos. Como no hay evidencias de que la triptorelina se una a las proteínas plasmáticas a concentraciones relevantes, es improbable que exista interacción con otros medicamentos por desplazamiento de los lugares de unión.

Biotransformación:

No se han determinado los metabolitos de la triptorelina en el ser humano. No obstante, los datos de farmacocinética obtenidos en el ser humano indican que los fragmentos c-terminales producidos por la degradación tisular o bien se degradan completamente dentro de los tejidos o bien se siguen degradando con rapidez en el plasma o son eliminados por los riñones.

Eliminación:

La triptorelina se elimina por vía hepática y vía renal. Después de la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina a varones voluntarios sanos, el 42 % de la dosis se excretó por orina como triptorelina intacta, un resultado que aumentó hasta el 62 % en los sujetos con insuficiencia hepática. Como el aclaramiento de creatinina (Cl_{creat}) en voluntarios sanos fue de 150 ml/min y de sólo 90 ml/min en los sujetos con insuficiencia hepática, esto indica que el hígado es el principal lugar de eliminación de la triptorelina. En esos voluntarios sanos, la semivida terminal verdadera de triptorelina fue de 2,8 horas y el aclaramiento total de triptorelina fue de 212 ml/min, dependiendo este último de la combinación de eliminación hepática y renal.

Poblaciones especiales:

Después de la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina a sujetos con insuficiencia renal moderada (Cl_{creat}: 40 ml/min) la semivida de eliminación de triptorelina fue de 6,7 horas, 7,81 horas en sujetos con insuficiencia renal grave (Cl_{creat}: 8,9 ml/min) y 7,65 horas en pacientes con insuficiencia hepática (Cl_{creat}: 89,9 ml/min).

Los efectos de la edad y la raza en la farmacocinética de la triptorelina no se han estudiado sistemáticamente. No obstante, los datos de farmacocinética obtenidos en varones voluntarios sanos de 20 a 22 años de edad con aclaramiento de creatinina elevado (150 ml/min) indicaron que la triptorelina se eliminó dos veces más rápido en la población joven. Este resultado estuvo relacionado con el hecho de que el aclaramiento de triptorelina se correlaciona con el aclaramiento total de creatinina que, como es bien sabido, disminuye con la edad.

Dado el elevado margen de seguridad de la triptorelina, y como Decapeptyl semestral es una formulación de liberación prolongada, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica de triptorelina no es fácil de evaluar, ya que no es lineal y depende del tiempo. Por tanto, la triptorelina induce un incremento de las respuestas de la LH y FSH dependientes de la dosis después de la administración aguda en sujetos no tratados previamente.

Cuando se administra en una formulación de liberación prolongada, durante los primeros días posteriores a la administración, triptorelina estimula la secreción de LH y FSH y, en consecuencia, la secreción de testosterona. Tal como se demuestra por los resultados obtenidos en los diferentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estudios de bioequivalencia, el incremento máximo de la testosterona se alcanza después de 4 días con una $C_{máx}$ equivalente que es independiente de la velocidad de liberación de triptorelina. Esta respuesta inicial no se mantiene a pesar de la exposición continua a triptorelina y después se produce un descenso progresivo y equivalente de las concentraciones de testosterona. También en este caso, el grado de exposición a triptorelina varía mucho sin afectar al efecto global de las concentraciones séricas de testosterona.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de la triptorelina en los órganos extragenitales es baja.

Los efectos observados se relacionaron principalmente con la exacerbación de los efectos farmacológicos de la triptorelina.

En los estudios de toxicidad crónica con dosis clínicamente relevantes, la administración de triptorelina indujo cambios macro y microscópicos en los órganos reproductores de ratas, perros y monos macho. Estos cambios se consideraron una reacción ante la función gonadal inhibida causada por la actividad farmacológica del compuesto. Los cambios se revirtieron parcialmente durante la recuperación. Después de la administración subcutánea de 10 µg/kg a ratas en los días 6 a 15 de gestación, triptorelina no provocó efectos embriotóxicos, teratógenos o de otro tipo en el desarrollo de la descendencia (generación F1) o en su rendimiento reproductor. Con dosis de 100 µg/kg se observó una reducción del aumento de peso materno y un aumento del número de reabsorciones.

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 carcinogenia 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

Polvo:
polímero D,L-lactido-co-glicolido
manitol
carmelosa de sodio
polisorbato 80
Disolvente:
agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

4 años.

Usar inmediatamente tras su reconstitución.

Desde el punto de vista microbiológico, la suspensión lista para su uso en inyección debería utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

producto preparado antes de usarse son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2ºC y 8ºC.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo: vial marrón claro transparente de 6 ml con membrana (vidrio tipo I) con tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio con tapa de tipo *flip-off verde oscuro*.

Ampolla de disolvente: ampolla incolora, transparente (vidrio tipo I) que contiene 2 ml de disolvente estéril para la suspensión.

Caja de:

1 vial, 1 ampolla y 1 blíster con 1 jeringa para inyección y 2 agujas para inyección.

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 medicamento 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.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Nº Reg. AEMPS: 72077

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Abril 2010/Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios