DECAPEPTYL®

Triptorelina 3,75 mg
Polvo liofilizado para suspensión inyectable de liberación controlada
vía de administración: intramuscular

Industria Suiza — Venta Bajo Receta profesional

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Decapeptyl 3,75 mg
Cada dosis contiene:
Triptorelina (como pamoato) 3,75 mg
Polímero D,L láctico-co-glicólico; Manitol; Carboximetilcelulosa sódica; Polisorbato 80, c.s.

Cada ampolla con solvente contiene: Agua para inyectables: 2 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona de liberación de gonadotrofina
Código ATC L02A E04

INDICACIONES Y USOS:

Indicaciones terapéuticas

En los hombres:

Cáncer de próstata
Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente en estado avanzado. También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

En las mujeres:

Endometriosis

Reducción del tamaño de fibromas uterinos

Infertilidad femenina
Supresión hipofisiaria integral en el marco de la procreación médica asistida.

Cáncer de mama
Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa 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.

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

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

Farmacodinamia
Al administrar en forma única e intermitente LH-RH, se estimula la liberación de LH y FSH por parte de la hipófisis. Por oposición, en caso de dosificación continua, como sucede con la liberación prolongada después de la inyección de Decapeptyl 3,75 mg, puede observarse un efecto "paradójico": los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógeno / progesterona en plasma disminuyen al nivel de castración en el plazo de cerca de 2 semanas, después de un aumento transitorio al comenzar el tratamiento.

Los derivados de pamoato y acetato de triptorelina son equivalentes en materia de farmacodinamia y toxicidad y son intercambiables.

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

Farmacocinética
Absorción
Los picos de concentración plasmática de cerca de 30 ng/l se alcanzan en 1-3 horas tras una inyección intramuscular de Decapeptyl 3,75 mg. Las concentraciones disminuyen rápidamente y se estabilizan a tasas plasmáticas de cerca de 0,1 ng/l que se mantendrán durante 1 mes o más. Cerca del 80% del principio activo se libera durante este período de 4 semanas. No existe ningún aumento de la acumulación del principio activo tras una administración repetida.

Distribución
Los resultados de las investigaciones farmacocinéticas llevadas a cabo en hombres sanos indican que luego de la administración en bolo intravenoso, la triptorelina es distribuida y eliminada de acuerdo con un modelo de 3 compartimientos y las vidas medias correspondientes son aproximadamente 6 minutos, 45 minutos y 3 horas.
El volumen de distribución en un estadio regular de la triptorelina seguida de la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina es de aproximadamente 30 litros en voluntarios masculinos sanos. No existe evidencia alguna de que la triptorelina en concentraciones clínicamente relevantes se une a las proteínas del plasma.

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

Eliminación
La triptorelina es eliminada tanto por el hígado como por los riñones. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg de triptorelina, el 42% de esta dosis se excretó en la orina como triptorelina no metabolizada.
El eliminación total de triptorelina es de cerca de 200 ml/minuto y su vida media terminal es de 2,8 horas.

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

Función renal: La función renal limitada produce un atraso en la eliminación de la triptorelina.
La vida media fue de 6,7 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina media de 40 ml/min) y de 7,8 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina media de 8,9 ml/min).

Función hepática: En pacientes con función hepática limitada, la vida media de Decapeptyl 3,75 mg fue de 7,65 horas. La parte de triptorelina no metabolizada eliminada por la orina fue del 62% en estos pacientes, lo que indica que el hígado tiene un papel importante en la eliminación de la triptorelina.

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

Datos preclínicos
La toxicidad aguda de la triptorelina es baja. Los efectos observados estuvieron relacionados principalmente con la exacerbación del efecto farmacológico de la triptorelina.
En estudios de toxicidad crónica en dosis clínicas, la triptorelina indujo lesiones macro y microscópicas en los órganos reproductores en ratas y perros machos. Se consideró que estos efectos reflejan la supresión de la función gonadal causada por la actividad farmacológica del principio activo. Estas lesiones se revirtieron parcialmente en la fase de recuperación. Tras la administración subcutánea a ratas de 10 µg/kg durante los días 6 a 15 de gestación (comparable con la dosis clínica de 3,75 mg cada 4 semanas en el ser humano), la triptorelina no provocó embriotoxicidad, teratogénesis ni efectos en las crías. Sin embargo, se observó una reducción del peso materno y un mayor número de reabsorciones con 100 µg/kg.

La triptorelina no presenta efectos mutagénicos *in vitro o in vivo*.
En ratones, no se observó ningún efecto oncogénico con triptorelina, con dosis de hasta 6,000 µg/kg, al cabo de 18 meses de tratamiento.
En un estudio de carcinogénesis en ratas, de 23 meses de duración, se encontró una incidencia prácticamente del 100% de tumores benignos de la pituitaria, con cada nivel de dosis, los cuales provocaron la muerte prematura. El aumento de la incidencia de tumores hipofisarios benignos en ratas es un efecto frecuente del tratamiento con agonistas de la LH-RH. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.
Con una dosis 8 veces superior a la recomendada en humanos (con relación a la superficie corporal), los experimentos en animales mostraron una toxicidad en ratas para la organogénesis (toxicidad materna y embriotoxicidad). Se verificaron casos aislados de hidroureter en ratas jóvenes expuestas *in utero* con dosis elevadas de triptorelina.

Eficacia clínica

Cáncer de próstata
Cerca del 80% de los cánceres de próstata dependen de los andrógenos. Este es el motivo por el cual la inhibición de la secreción de testosterona a menudo permite alcanzar una remisión parcial o una disminución del avance del tumor y por lo tanto una mejora sintomática (retención urinaria, dolores cancerosos). Por una parte, esta inhibición puede obtenerse mediante una operación (orquiectomía, suprarrenalectomía, hipofisectomía) y por otra parte mediante castración química (tratamiento con estrógenos y antiandrógenos), o como ya se describió, mediante la administración continua de Decapeptyl 3,75 mg.

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 avanzados (principalmente T2c-T4 con algunos pacientes T1C a T2B con enfermedad ganglionar regional patológica) de los cuales 483 se asignaron a la terapia de deprivación androgénica a corto plazo (6 meses) en combinación con radioterapia y 487 a la terapia a largo plazo (3 años), un análisis de no inferioridad comparó la terapia concomitante a corto y largo plazo y tras el tratamiento hormonal con agonistas de la LHRH, principalmente triptorelina (62,2%) o goserelina (30,1%).

La mortalidad a los 5 años relacionada con el cáncer de próstata en los grupos de "tratamiento hormonal a corto plazo" y "tratamiento hormonal a largo plazo" fue del 4,8% 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
El concepto terapéutico de endometriosis con Decapeptyl 3,75 mg consiste en una inhibición limitada en el tiempo y reversible de la liberación de gonadotrofinas hipofisarias. Esto hace que el estrógeno y la progesterona disminuyan a un nivel equivalente al de la castración. La consecuencia es una mejora de los síntomas dismenorrea, tenesmo, disuria, dispaurea, dolores abdominales y en el sacro, así como la reabsorción de los focos ectópicos de endometriosis.

Supresión hipofisaria integral en el marco de la procreación médica asistida
La supresión hipofisaria selectiva previamente obtenida con triptorelina en el marco del tratamiento de una pareja estéril se traduce en una mejora del éxito de la estimulación ovárica con gonadotrofinas exógenas.
Con la estimulación con gonadotrofinas, debido al rápido aumento de la concentración plasmática de estradiol, se produce más a menudo un pico precoz de LH acompañado por una luteinización del folículo inmaduro y entonces debe interrumpirse el ciclo terapéutico. Esto se produce en cerca del 30% de los pacientes no tratados previamente en el marco de un programa FIV y en el 30-50% de los ciclos en el síndrome poliquístico ovárico. El tratamiento previo con triptorelina induce una supresión hipofisaria integral (downregulation) con bloqueo de la liberación de LH. La estimulación ovárica se controla únicamente con el aporte de gonadotrofinas exógenas, Esto permite obtener una mejora de la maduración folicular, de la actividad ovocitaria y del número de embarazos, al igual que una disminución de la incidencia del síndrome de hiperestimulación y de las interrupciones del tratamiento.

Cáncer de mama
Se han llevado a cabo estudios clínicos con triptorelina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio 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 (T) o un inhibidor de la aromatasa (exemestano - E) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio inicial hormonosensible.

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.

El estudio SOFT incluyó sujetos después de la cirugía de mama que permanecieron premenopáusicas después de completar la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante y mujeres premenopáusicas que no habían recibido quimioterapia y para quienes el T adyuvante solo se consideró un tratamiento adecuado. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir E + SFO, T + SFO o T solo.

El estudio TEXT se diseñó para evaluar el papel de los inhibidores de la aromatasa (IA) (exemestano) en el tratamiento adyuvante de mujeres premenopáusicas con receptor es positivo de cáncer de mama en etapa temprana que son tratadas con OFS.

En el estudio TEXT, las mujeres fueron incluidas después de una cirugía de mama y aleatorizadas para recibir tratamiento con T + SFO o E + SFO; las que recibieron quimioterapia comenzaron simultáneamente con el análogo de GnRH después de la aleatorización.

La eficacia en ambos estudios se midió utilizando el criterio de valoración primario de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y los criterios de valoración secundarios incluyeron intervalo libre de cáncer de mama (ILM) y supervivencia general (SG)

Resultados del estudio SOFT

Este análisis de preguntas SFO comparó SLE entre sujetos asignados aleatoriamente a T + SFO versus T solo. En una mediana de seguimiento de 67 meses (5,6 años), se informaron eventos de SLE para 299/2033 sujetos (14,7%) en la intención de tratar población (IDT).

En general, el 53,3% de los sujetos recibieron quimioterapia previa (es decir, sujetos que tendían a tener un alto riesgo de recurrencia de cáncer de mama). La diferencia absoluta a los 5 años fue más notable entre los sujetos que recibieron quimioterapia previa: SLE, 80,7% (T + FSO) versus 77,1% (T solo) (Tabla 1).

Tabla 1 Pregunta SFO: Resultados de eficacia de 67 meses para sujetos que recibieron quimioterapia previa (IDT población)

Puntos finales de eficacia	T solo N = 542		T + SFO N = 542		T solo vs T + SFO Cociente de riesgo (95% IC)
	Eventos	Sin eventos Valores (%)	Eventos	Sin eventos Valores (%)	
SLE [a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64 a 1,07)
ILCM	116	78,0	97	82,5	0,78 (0,60 a 1,02)
SG [b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42 a 0,96)

IC = intervalo de confianza, ILCM= intervalo libre de cáncer de mama, SFO = Supresión de la Función Ovárica, SG = supervivencia general, SLE = supervivencia libre de enfermedad, T = tamoxifeno
a La supervivencia libre de enfermedad se define como la primera aparición de recurrencia local o distante, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.
b Datos de supervivencia global inmaduros a los 67 meses.

Un análisis actualizado después de un seguimiento medio de 8 años de sujetos con quimioterapia previa ha confirmado el perfil positivo de beneficio/riesgo de la OFS de 8 años con tratamiento con triptorelina con SLE, 76,7% (T+SFO) frente al 71,4% (T solo); ILCM, 78,9% (T+SFO) frente al 73,6% (Solo T) y OS, 89,4 (T+ SFO) frente al 85,1% (solo T).

Resultados combinados del estudio SOFT y TEXT

El análisis de preguntas IA combinó los estudios TEXT y SOFT y comparó SLE entre sujetos asignados aleatoriamente a E + SFO versus T + SFO.

En una mediana de seguimiento de 68 meses (5,7 años), se informaron eventos SLE para 514/4690 sujetos (11,0%) en la población con IDT. En general, el SLE estimado a 5 años mejoró en 91,1% (IC 95%, 89,7% a 92,3%) entre los sujetos asignados E + SFO versus 87,3% (IC 95%, 85,7% a 88,7%) entre los sujetos asignados T + SFO (HR = 0,717; IC del 95%, 0,602 a 0,855; *p* = 0,0002). La Tabla 2 muestra los resultados de eficacia para los sujetos que recibieron quimioterapia previa en el análisis de IA.

Tabla 2 Pregunta IA: Resultados de eficacia de 68 meses para sujetos que recibieron población IDT de quimioterapia previa

Puntos finales de eficacia	E + SFO N = 544		T + SFO N = 543		Cociente de riesgo E + SFO vs T + SFO (95% IC)
	Eventos	Sin eventos Valores (%)	Eventos	Sin eventos Valores (%)	
SLE [a]	81	84,3	98	80,6	0,838 (0,625 a 1,125)
ILCM	72	86,1	90	82,2	0,818 (0,600 a 1,116)

E = exemestano, IA = inhibidores de la aromatasa, IC = intervalo de confianza, ILCM= intervalo libre de cáncer de mama, SFO = Supresión de la Función Ovárica, SLE = supervivencia libre de enfermedad, T = tamoxifeno
a La supervivencia libre de enfermedad se define como la primera aparición de recurrencia local o distante, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

Un análisis actualizado después de un seguimiento medio de 8 años de sujetos con quimioterapia previa ha confirmado el perfil positivo de beneficio/riesgo de la OFS de 8 años con tratamiento triptorelina con SLE, 80,4% (E+SFO) frente al 76,7% (T+SFO) y OLCM, 82,3% (E+SFO) frente al 78,9% (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.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El preparado Decapeptyl 3,75 mg sólo debe ser utilizado por médicos o personal médico.

El sitio de inyección debe modificarse periódicamente.

Cáncer de próstata

En cáncer de próstata la posología habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl 3,75 mg una vez cada 4 semanas. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En "el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia" los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. 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 triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

Endometriosis

En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl 3,75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.
En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses.

Infertilidad femenina

El régimen habitual se basa en la inyección intramuscular de un frasco ampolla de Decapeptyl 3,75 mg a partir del segundo día del ciclo.
La asociación con gonadotropinas se inicia después de la sensibilización hipofisiaria cuando los niveles en sangre de gonadotropinas y de estrógenos son consistentes con la regulación descendente de la hipófisis y supresión ovárica (generalmente alrededor del día 15 del ciclo).

Cáncer de mama
Una inyección intramuscular de Decapeptyl 3,75 mg 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 Advertencias y precauciones).
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).

Pubertad precoz central
Por lo general, una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl 3,75 mg cada cuatro semanas.

Control del tratamiento
Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Mujeres: Se debe descartar un embarazo antes de comenzar el tratamiento.

Endometriosis
Es previsible una mejora de los síntomas (por ej.: dismenorrea, dispareunia, tenesmo, dolores pélvicos) durante el tratamiento. Ante la necesidad, el seguimiento terapéutico puede basarse en las constantes biológicas habituales (E2, progesterona).

La reproducción asistida
Son necesarios exámenes biológicos y endocrinológicos regulares con controles ecográficos durante la procreación médica asistida. En caso de estimulación ovárica excesiva, reducir o interrumpir el suministro de gonadotrofinas.

Cáncer de mama
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.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de Decapeptyl 3,75 mg en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con Decapeptyl 3,75 mg debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

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

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad. No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas.

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

Modo de preparación:

a) De la ampolla que contiene agua estéril, aspirar 2 mL.
b) Mediante la jeringa y aguja (1) transferir al frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado de Decapeptyl lentamente.
c) Mezclar completamente el contenido del frasco ampolla con agitación, asegurando que el diluyente enjuague los costados del frasco y formar una suspensión lechosa y homogénea.
d) Extraer el contenido completo del frasco-ampolla hacia la jeringa.
e) Deseche la aguja (1) y proceder inmediatamente a la inyección intramuscular utilizando la aguja (2)
f) Inyectar relativamente rápido y sin interrupción.

Estabilidad: La suspensión de triptorelina debe ser descartada si no es utilizada inmediatamente después de la preparación.

El lugar donde se aplica la inyección debe variar periódicamente, ya que Decapeptyl 3,75 mg es una suspensión de microgránulos.

Debe evitarse estrictamente una inyección intravascular accidental.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones generales
Hipersensibilidad conocida a la LH-RH y sus análogos o a cualquiera de sus excipientes de la composición.

Embarazo o período de lactancia.

Sangrados vaginales sin explicación.

El inicio del tratamiento con el inhibidor de la aromatasa antes de que se haya alcanzado la adecuada supresión ovárica con triptorelina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales
Reacciones alérgicas: Poco después de la inyección de Decapeptyl 3,75 mg se observaron algunas reacciones alérgicas raras. Se describieron casos raros de shock anafiláctico y edema angioneurótico tras la administración de triptorelina. Llegado el caso, interrumpir inmediatamente el tratamiento de Decapeptyl y tomar las medidas correspondientes.
La parestesia y las migrañas severas son raras, En los casos graves o de recurrencia, interrumpir el tratamiento.

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

Problemas de humor/Depresión: Se informaron problemas del humor que van hasta depresiones (algunas severas) en pacientes tratados con triptorelina. Por lo tanto, los pacientes que sufren depresión (incluso en su anamnesis) deben ser supervisados de cerca durante la toma de Decapeptyl 3,75 mg.

Apoplejía hipofisaria: Se describieron casos raros de apoplejía hipofisaria (síndrome clínico que resulta de un infarto hipofisario) tras la administración de agonistas de la LH-RH, La mayoría de los casos se produjeron dentro de las 2 semanas y algunos dentro de la hora posterior a la primera inyección. La apoplejía hipofisaria se manifestó súbitamente mediante cefaleas, vómitos, alteraciones visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y a veces colapso cardiovascular. Es indispensable la intervención médica inmediata.
La mayoría de los pacientes afectados ya tuvo un adenoma hipofisario. Por lo tanto, no debe administrarse un agonista de la LH-RH en caso de adenoma hipofisario conocido.

Cáncer de próstata
Como puede observarse durante el tratamiento con otros agonistas de la LH-RH, la triptorelina provoca un incremento pasajero de las concentraciones de testosterona circulante durante la primera semana después de la primera inyección de la forma de liberación prolongada del principio activo. Esto también es posible si el intervalo entre 2 inyecciones es >1 mes. En oposición a la caída de los niveles de testosterona tras una ausencia completa de testosterona de los pacientes (<5%) puede experimentar un empeoramiento pasajero de los signos y síntomas del cáncer de próstata, debido a la elevación inicial de la tasa de testosterona circulante. Esto se manifiesta normalmente por un aumento del dolor relacionado con el cáncer, principalmente por una neuropatía, hematuria y dolores óseos que pueden tratarse de forma sintomática. Se han observado casos aislados de agravamiento de los síntomas, ya sea una obstrucción ureteral o del esfínter vesical, o una compresión de la médula espinal por metástasis, que pueden estar acompañadas por parálisis con o sin resolución fatal.
Si aparece compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, debe instituirse un tratamiento estándar de estas complicaciones y, en casos extremos, es preciso considerar la posibilidad de una orquiectomía inmediata. Durante las primeras semanas del tratamiento debe realizarse un seguimiento atento, sobre todo en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario. Durante la fase inicial del tratamiento, debe evaluarse la administración concomitante de un antiandrógeno para contrarrestar el aumento inicial de los niveles séricos de testosterona y evitar el empeoramiento de los síntomas clínicos.

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

La terapia con privación androgénica puede prolongar el intervalo QT
En pacientes con historia o factores de riesgo para la prolongación QT y en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección Interacciones), antes de iniciar el tratamiento con Decapeptyl 3,75 mg trimestral los médicos deben evaluar el perfil de beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsades de pointes.
Adicionalmente, de los datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej, intolerancia a la glucosa), o un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular durante la terapia de privación androgénica, No obstante, datos prospectivos no confirman el vínculo entre el tratamiento con análogos de la GnRH y un incremento de la mortalidad cardiovascular, Los pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben evaluarse meticulosamente antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse de forma adecuada durante la terapia de privación androgénica.

Osteoporosis/densidad ósea: La administración de análogos sintéticos de la LH-RH para tratar el cáncer de próstata puede provocar un aumento de la pérdida ósea, originando osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas, La consecuencia puede ser un diagnóstico falso de metástasis óseas, Debe darse especial atención a los pacientes con factores de riesgos adicionales de osteoporosis (como un abuso crónico de alcohol, tabaquismo, desnutrición, anamnesis familiares positivas de osteoporosis o un tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad ósea tales como los corticoides o anticonvulsivantes).
Se describió un aumento del número de linfocitos en los pacientes tratados con análogos de la LH-RH, Esta linfocitosis secundaria está manifiestamente relacionada con la castración inducida por la LH-RH y parece indicar que las hormonas gonádicas participan en la regresión del timo.

Pubertad precoz
El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe evaluarse cuidadosamente y de forma individual con respecto a los riesgos y beneficios.
Se deben descartar la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o suprarrenal) y la pubertad precoz independiente de las gonadotrofinas (toxicosis testicular, hiperplasia de la familia de células de Leydig).
En las niñas, la estimulación ovárica en el comienzo del tratamiento seguido de la suspensión de estrógenos inducido por el tratamiento, podría generar, en el primer mes, a un sangrado vaginal de intensidad leve o moderada.

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

La información con respecto a la futura fertilidad aún es limitada pero la función y fertilidad reproductivas futuras parecen inafectadas por el tratamiento con GnRH, En la mayoría de las niñas, la menstruación regular comenzará en un año promedio luego de terminar la terapia.

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

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

Influencia sobre los métodos de diagnóstico
La triptorelina en dosis terapéuticas provoca una supresión del sistema hipofiso-gonadal. Habitualmente la función normal se restablece al interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, los resultados de los análisis funcionales de diagnóstico hipofiso-gonadal efectuados durante el tratamiento de 4 a 12 semanas tras la interrupción de los agonistas de la LH - RH podrían estar errados.

Mujeres
Antes de comenzar un tratamiento con Decapeptyl 3,75 mg, debe excluirse cualquier eventual embarazo.

Endometriosis
Debe determinarse la etiología de eventuales hemorragias vaginales antes de la administración de triptorelina.

No hay datos disponibles sobre los efectos clínicos de una terapia con una duración superior a 6 meses.

Tras la menopausia, un tratamiento medicamentoso de la endometriosis sólo se indica en raras excepciones (por ej.: en los tumores productores de estrógenos que implican una reactivación de la endometriosis y si se encuentra contraindicado un tratamiento quirúrgico).

Durante el tratamiento y tras su finalización hasta el restablecimiento de ciclos menstruales normales debe recurrirse a métodos anticonceptivos no hormonales. Decapeptyl normalmente provoca amenorrea. Si ésta persiste, los pacientes deben informar este hecho a su médico.

El tratamiento con triptorelina puede producir una reducción de la densidad mineral ósea, generalmente reversible tras la finalización del tratamiento.

La reproducción asistida
No puede excluirse el riesgo de hiperestimulación ovárica, incluso con un tratamiento previo con triptorelina. Debe tenerse extrema prudencia (supervisión clínica y ecográfica) ante los primeros signos de hiperestimulación, sobre todo si fue inducida con gonadotrofinas exógenas durante o al final de la fase lútea.

Los signos clínicos y paraclínicos de hiperestimulación, incluso moderada, son hipovolemia, taquicardia, hipotensión, oliguria, deshidratación, ascitis, derrame pleural, así como disturbios de la función renal y la coagulación, que puede precisar hospitalización, según su severidad.

En caso de estimulación inducida con gonadotrofinas exógenas, aumenta el riesgo de embarazo gemelar o ectópico (en el marco de la procreación médica asistida), Por lo tanto, debe haber una supervisión ecográfica del embarazo durante las 4 primeras semanas.

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,

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,

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.

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

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

INTERACCIONES

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

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cautelosa el uso concomitante de Decapeptyl con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad de inducir Torsades de pointes, como los medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p.ej, quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., (ver sección Advertencias y precauciones).

Población pediátrica:
No hay estudios de interacciones realizados en la población pediátrica.

FERILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:
No hay estudios disponibles en mujeres embarazadas. Los estudios experimentales realizados en animales no proporcionaron ninguna indicación de efectos teratogénicos. Se observaron efectos embriotóxicos con dosis maternotóxicas.

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.

Si se produce un embarazo mientras se toma triptorelina, el tratamiento debe suspenderse.

Lactancia:
Se desconoce si la triptorelina pasa a la leche materna. Sin embargo, la triptorelina produce una leve baja de la tasa de prolactina y por lo tanto puede reducir la lactancia. Por lo tanto, no debe utilizarse el preparado de Decapeptyl durante la lactancia.

Fertilidad:
En el contexto de la procreación médicamente asistida, triptorelina se ha utilizado a menudo en estudios controlados para suprimir las gonadotropinas endógenas y estrógenos.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

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

REACCIONES ADVERSAS

Tolerancia general en los hombres
Tal como se vio con otras terapias agonistas de la GnRH o luego de la castración quirúrgica, los eventos adversos más comúnmente observados en relación con el tratamiento de triptorelina se debieron a sus efectos farmacológicos esperados: Aumento inicial en los niveles de testosterona, seguido de una supresión casi completa de testosterona. Estos efectos incluyeron sofocosy disminución de la libido .
Se informaron las siguientes reacciones adversas, consideradas como, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento con triptorelina. La mayoría de estas reacciones adversas son conocidas por relacionarse con la castración bioquímica o quirúrgica.
La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (de ≥1/1,000 a <1/100), raras (de ≥1/10,000 a <1/1,000) y desconocidas (no se puede estimar con la información disponible).

Clasificación por sistema orgánico	muy frecuentes	frecuentes	poco frecuentes	raras	Post-comercialización (Frecuencia desconocida)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitosis		
Trastornos cardiacos				Palpitaciones		Prolongación del QT* (ver secciones Advertencias y precauciones y Interacciones)
Trastornos del oído y del laberinto				Tinnitus Vértigo		
Trastornos oculares				Alteración visual	Sensación anómala en el ojo Trastorno visual	
Trastornos gastrointestinales			Sequedad de boca Náuseas	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Vomitos	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 torax 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda		Dolor musculoesquelético Dolor en las extremidades	Artralgia Dolor oseo Calambres musculares Debilidad muscular Mialgia	Rigidez de articulaciones Inflamación de articulaciones Rigidez musculoesquelética Osteoartritis	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia en los miembros inferiores		Mareos Cefalea	Parestesia	Alteración de la memoria	
Trastornos psiquiátricos		Descenso de la libido	Pérdida de libido Depresión* Cambios de humor*	Insomnio Irritabilidad	Confusión Disminución de la actividad Comportamiento eufórico	Ansiedad
Trastornos renales y urinarios				Nocturia Retención urinaria		Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil (incluyendo fallo en la eyaculación, trastorno de eyaculación)		Dolor pélvico	Ginecomastia Dolor en el pecho Atrofia testicular Dolor testicular		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Epistaxis	Ortopnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis			Acné Alopecia Eritema Prurito Erupción Urticaria	Ampollas Púrpura	Edema angioneurótico
Trastornos vasculares	Sofocos		Hipertensión		Hipotensión	

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

La triptorelina provoca un incremento transitorio de la testosterona circulante en la primera semana tras la inyección inicial de la formulación de liberación prolongada. Con este incremento inicial de la testosterona circulante, en un pequeño porcentaje de pacientes (≤ 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 (Advertencias y precauciones).

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

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

Tolerancia general en las mujeres (ver sección Advertencias y precauciones)
Como consecuencia de niveles reducidos de estrógenos, los eventos adversos más comúnmente informados (esperado en el 10 % de las mujeres o más) fueron dolores de cabeza, disminución de la libido, trastornos del sueño, alteración del humor, disparеunia, dismenorrea, hemorragia genital, síndrome de hiperestimulación ovárica, dolor pélvico por hipertrofia ovárica, dolor abdominal, sequedad vulvovaginal, hiperhidrosis, sofocos y astenia.

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

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (de ≥1/1,000 a <1/100), raras (de ≥1/10,000 a <1/1,000) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema y órgano	EAs muy frecuentes	EAs frecuentes	EAs poco frecuentes	EAs poscomercialización adicionales (frecuencia desconocida)
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño, alteraciones del humor, descenso de la libido	Depresión*	Depresión**	Ansiedad y confusión
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			Mareos
Trastornos oculares				Visión borrosa, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos vasculares	Sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Náuseas,dolor abdominal, molestia abdominal		Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis			Edema angioneurótico, prurito, sarpullido, urticaria
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, espasmos musculares		Mialgia, debilidad muscular
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Disparеunia, dismenorrea, hemorragia genital (incluida menorragia, metrorragia), disminución de la libido, síndrome de hiperestimulación ovárica, hipertrofia ovárica, dolor pélvico, sequedad vulvovaginal	Dolor de mamas		Amenorrea
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección		Eritema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección		Pirexia, malestar
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		Aumento de presión arterial

*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 del efecto de clase, común para todos los agonistas de la GnRH.

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.

El uso a largo plazo de análogos de GnRH puede conducir a la pérdida ósea, que es un factor de riesgo de osteoporosis.

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 aromatasa 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=pr18) se muestran en la siguiente tabla. 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); raras (≥1/10000 a <1/1000).

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos			Isquemia de miocardio
Trastornos endocrinos		Diabetes mellitus (intolerancia a la glucosa) Hiperglucemia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Sudar	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		Hemorragia del sistema nervioso central	Isquemia cerebral
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Descenso de la libido Depresión		
Trastornos urinarios y renales	Incontinencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Disparеunia Sequedad vulvovaginal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		
Trastornos vasculares	Sofocos Hipertensión	Embolismo	

La osteoporosis se ha notificado con mayor frecuencia con el uso de triptorelina en combinación con exemestano que con la combinación con tamoxifeno.

Los trastornos musculoesqueléticos y las fracturas también se notificaron con mayor frecuencia en la combinación con exemestano que con la combinación con tamoxifeno.

La hipertensión se ha notificado como reacción adversa específica muy frecuente con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno.

La hiperglucemia y la diabetes se han notificado como reacciones adversas frecuentes con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno.

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

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000) y desconocidas (no se puede estimar con la información disponible).

Clasificación por sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post-comercialización (Frecuencia desconocida)
Trastornos oculares			Alteración visual	Trastorno visual
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal	Vómitos Estreñimiento Náuseas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo dolor en el lugar de la inyección, eritema en el		

Clasificación por sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Post-comercialización (Frecuencia desconocida)
		lugar de la inyección e inflamación en el lugar de la inyección)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico (observado en hombres y mujeres adultos)
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		Aumento de la prolactina sanguínea Aumento de la presión arterial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Obesidad	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de cuello	Mialgia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos psiquiátricos			Alteración del humor	Inestabilidad emocional Depresión Nerviosismo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado vaginal (incluyendo hemorragia vaginal, Retirada del sangrado, hemorragia uterina, secreción vaginal, sangrado vaginal incluyendo manchado)			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Prurito Erupción Urticaria	Edema angioneurótico
Trastornos vasculares		Sofocos		Hipertensión

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TELÉFONO: 1722.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Estabilidad
El medicamento no debe usarse después de la fecha de vencimiento que indica en el envase.
Suspensión tras la reconstitución: por motivos microbiológicos, la suspensión debe inyectarse inmediatamente tras su reconstitución.

Almacenamiento
Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 25°C).

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

PRESENTACIÓN:

1 frasco ampolla con polvo liofilizado para suspensión inyectable IM de 3,75 mg de triptorelina de liberación controlada, 1 ampolla de solvente, 1 jeringa estéril vacía de 5 ml, 2 agujas estériles 21G.

Fecha de última revisión: Marzo 2022

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

ELABORADO POR: DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A. Rue de Levant 146, 1920, Martigny, Suiza.

ACONDICIONADO POR: ADIUM PHARMA S.A. Ruta 8, Km 17500 Zonamerica, Montevideo Uruguay

IMPORTA Y REPRESENTA: ADIUM PHARMA S.A., Ruta 8 km 17500 Local 320, Zonamérica, Montevideo, Uruguay.

Distribución exclusiva ADIUM URUGUAY S.A.