

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Decapeptyl diario 0,1 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,1 mg de triptorelina (acetato).

Excipiente con efecto conocido:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo liofilizado de color blanquecino y disolvente incoloro transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Protocolo corto: Una inyección subcutánea diaria de un vial de Decapeptyl diario 0,1 mg a partir del día 2 del ciclo (concurrentemente con el inicio de la estimulación ovárica) hasta el día anterior al previsto para la inducción. La duración media del tratamiento es de 10 a 12 días por ciclo.

Protocolo largo: Una inyección subcutánea diaria de un vial de Decapeptyl diario 0,1 mg a partir del día 2 del ciclo. Cuando aparece la desensibilización hipofisaria ($E2 < 50$ pg/ml) aproximadamente el día 15 después de la iniciación del tratamiento, se inicia la estimulación con gonadotropinas mientras se continúa con la administración de Decapeptyl diario 0,1 mg hasta el día anterior al previsto para la inducción. La duración de este tratamiento puede ser de 18 a 25 días por ciclo.

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

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

Embarazo y periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como triptorelina. Los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión. Los pacientes con depresión conocida se deben monitorizar estrechamente durante la terapia.

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

Infertilidad femenina

Debe confirmarse que la paciente no está embarazada antes de prescribir triptorelina 0,1 mg.

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

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

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

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

La respuesta ovárica a la asociación triptorelina-gonadotropina puede diferir con las mismas dosis de una paciente a otra, y en ciertos casos, de un ciclo a otro en la misma paciente.

Precauciones de empleo

La ovulación inducida debe ser monitorizada bajo rigurosa supervisión médica con estrictos y regulares controles biológicos y clínicos: estradiol plasmático y ultrasonografía (ver sección 4.8).

Si la respuesta ovárica es excesiva, se recomienda interrumpir el ciclo de estimulación suspendiendo las inyecciones de gonadotropina.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, triptorelina tiene una vida media terminal de 7-8 horas, en comparación con 3-5 horas en sujetos sanos. A pesar de esta prolongada exposición, no se espera que la triptorelina esté presente en la circulación en el momento de la transferencia de embriones..

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución al coadministrar triptorelina con fármacos que afectan la secreción pituitaria de gonadotrofinas y se recomienda supervisar el estado hormonal de la paciente.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antes de utilizar triptorelina debe excluirse el embarazo.

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

.

Lactancia

Triptorelina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

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, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada en caso de que el paciente experimente mareos, somnolencia y alteraciones visuales, que son posibles efectos indeseables del tratamiento o resultan de la enfermedad subyacente..

4.8. Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

La población adulta reclutada en ensayos clínicos y tratada con la formulación de liberación inmediata de triptorelina incluyó 127 varones que padecían cáncer de próstata tratados diariamente durante 3 meses y unas 1000 mujeres que se sometieron a protocolos de fecundación in vitro.

El análisis global de la experiencia sobre seguridad notificada durante los ensayos clínicos incluyó reacciones adversas de clase como resultado del hipogonadismo hipogonadotrófico u, ocasionalmente la estimulación gonadal-pituitaria inicial.

Tolerancia general en mujeres (ver sección 4.4)

Al igual que en el caso de otros tratamientos con agonistas de la GnRH, los acontecimientos adversos más comúnmente observados en relación con el tratamiento con triptorelina con formulaciones de liberación inmediata o prolongada en los ensayos clínicos se debieron a sus efectos farmacológicos previstos. Estos efectos incluyeron sangrado vaginal, disminución de la libido, dolor pélvico, dispareunia, sequedad vulvovaginal, seborrea y sofocos.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas, consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento. La mayoría de ellas se sabe que están relacionadas con la castración bioquímica o quirúrgica.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica según lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$).

| Clasificación por sistema de órganos | RA relacionadas con el tratamiento | | | post-comercialización adicionales |
|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100 - < 1/10$ | Muy Raras $\geq 1/1,000 - < 1/100$ | Frecuencia desconocida |
| Trastornos cardíacos | | | Palpitaciones | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo | |
| Trastornos endocrinos | | | | Apoplejía hipofisaria*** |
| Trastornos oculares | | | Sequedad ocular Alteración visual | Trastorno visual |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal Malestar abdominal Náuseas | Distensión abdominal Sequedad de boca Flatulencia Ulceración de la boca Vómitos | Diarrea |

| Clasificación por sistema de órganos | RA relacionadas con el tratamiento | | | post-comercialización adicionales |
|---|---|---|---|---|
| | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥1/100 - <1/10 | Muy Raras ≥1/1,000 <1/100 | Frecuencia desconocida |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Astenia | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema e inflamación) Edema periférico | | Malestar Pirexia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | | Shock anafiláctico |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso | Disminución de peso | Incremento de la fosfatasa alcalina Aumento de la presión arterial |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Disminución del apetito Retención de líquidos | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Artralgia Espasmos musculares Dolor en extremidades | Dolor de espalda Mialgia | Debilidad muscular |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareos | Disgeusia Hipoestesia Síncope Alteración de la memoria Trastorno de atención Parestesia Temblor | |
| Trastornos psiquiátricos | Descenso de la libido Trastornos del sueño (incluyendo insomnio) Humor alterado | Depresión* Nerviosismo | Inestabilidad emocional Ansiedad Depresión** Desorientación | Confusión |

| Clasificación por sistema de órganos | RA relacionadas con el tratamiento | | | post-comercialización adicionales |
|--|---|------------------------------|---|-----------------------------------|
| | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥1/100 - <1/10 | Muy Raras ≥1/1,000 <1/100 | Frecuencia desconocida |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Trastornos del pecho Dispareunia Sangrado genital (incluyendo vaginal, retirada del sangrado) Síndrome de hiperestimulación ovárica Hipertrofia ovárica Dolor pélvico Sequedad vulvovaginal | Dolor en el pecho | Sangrado coital Cistocele Trastorno menstrual (incluyendo dismenorrea, metrorragia y menorragia) Quiste ovárico Secreción vaginal | Amenorrea |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Disnea Epistaxis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Acné Hiperhidrosis Seborrea | | Alopecia Sequedad de piel Hirsutismo Onicoclasia Prurito Erupción | Edema angioneurótico Urticaria |
| Trastornos vasculares | Sofocos | | | Hipertensión |

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

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

*** Se ha notificado tras la administración inicial en pacientes con adenoma hipofisario

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

Tolerancia local con la formulación diaria: Muy raras: dolor, eritema e inflamación en el lugar de la inyección.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Si se produce sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas y sustancias relacionadas, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, código ATC: L02AE04

Mecanismo de acción

La triptorelina es un decapeptido de síntesis análogo de la LHRH natural (hormona liberadora de la hormona luteinizante). Los estudios realizados tanto con el hombre como en el animal han mostrado que después de una estimulación inicial, la administración prolongada de triptorelina inhibe la secreción gonadotropa (LH y FSH), suprimiendo en consecuencia las funciones testiculares y ováricas.

Eficacia clínica y seguridad

En las mujeres que siguen un programa de fecundación in vitro: La administración diaria de Decapeptyl diario 0,1 mg induce una fase inicial de estimulación gonadotropa y como consecuencia la secreción de estradiol. Después aparece una fase de inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, en la que los valores de gonadotropinas y estradiol bajan hasta niveles de castración. En el protocolo corto se obtiene beneficio tanto de la fase estimuladora inicial, que coincide con la estimulación con gonadotropinas exógenas, como de la posterior supresión de los niveles de LH.

El protocolo largo asegura la supresión del pico intercurrente de LH antes de la estimulación con gonadotropinas exógenas y posibilita una mejor planificación y control de la foliculogénesis por las gonadotropinas.

Ambos protocolos mejoran el reclutamiento de ovocitos, la producción de embriones y el porcentaje de embarazos por ciclo de inducción.

Los resultados obtenidos hasta hoy indican cierta ventaja del protocolo largo frente al corto en cuanto al número de embarazos por intento o punción.

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En voluntarios sanos : La triptorelina (0,1 mg) administrada por vía subcutánea se absorbe rápidamente ($T_{max} = 0,63 \pm 0,26$ h y $C_{max} = 1,85 \pm 0,23$ ng/ml). La eliminación está regida por una semivida de $7,6 \pm 1,6$ h, después de 3 a 4 horas de la fase de distribución. El aclaramiento plasmático total es de $161,7 \pm 28,6$ ml/min. El volumen de distribución es de $1562,7 \pm 158,8$ ml/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicología animal no han mostrado toxicidad específica de la molécula. Los efectos observados están relacionados con las propiedades farmacológicas del producto sobre el sistema endocrino. La tolerancia local en los puntos de inyección subcutánea es buena.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial: Manitol.

Ampolla: Cloruro sódico. Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No presenta.

6.3. Periodo de validez

2 años.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio neutro de tipo I, incoloro y transparente, de 3 ml de capacidad, conteniendo polvo liofilizado y estéril, cerrado herméticamente con tapón elastómero y cápsula.

Ampolla de vidrio neutro de tipo I, incoloro y transparente, de 2 ml de capacidad que contiene 1 ml de disolvente para la preparación extemporánea de la solución.

Envase con 7 viales y 7 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Transferir el disolvente contenido en la ampolla al vial que contiene el polvo liofilizado. Agitar hasta disolución completa y administrar inmediatamente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IPSEN PHARMA, S.A.

Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS: 62.431

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

Fecha de la primera autorización: febrero 1999

Fecha de la renovación de la autorización: diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024