

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GONAPEPTYL® DEPOT (Triptorelina)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para suspensión para inyección de liberación controlada SC, IM.
Fortaleza:	FERRING GMBH., Kiel, Alemania.
Presentación:	Estuche por una jeringuilla prellenada de vidrio incoloro con polvo liofilizado, una jeringuilla prellenada de vidrio incoloro con 1 mL de disolvente, un conector de PP y una aguja.
Titular del Registro Sanitario, país:	FERRING GMBH., Kiel, Alemania.
Fabricante, país:	1. FERRING GMBH., Kiel, Alemania. Fabricante del producto terminado. 2. FERRING -LÉČIVA, A.S., Jesenice u Prahy, República Checa Acondicionador.
Número de Registro Sanitario:	M-11-074-L02
Fecha de Inscripción:	12 de mayo de 2011
Composición:	
Cada jeringuilla precargada contiene:	
Triptorelina (eq. a 4,12 mg de acetato de triptorelina)	3,75 mg
Cada jeringuilla precargada con disolvente contiene:	
Polisorbato 80	10,4 mg
Dextrano 70	104,0 mg
Cloruro de sodio	8,11 mg
Fosfato dihidrogenado de sodio dihidratado	1,62 mg
Hidróxido de sodio 1N	0,0066 mL
Agua para inyección	916,21 mg
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz. No congelar.
Indicaciones terapéuticas:	
Hombres:	

Tratamiento de cáncer de próstata hormono-dependiente localmente avanzada o metastásico.

Mujeres:

Reducción pre-quirúrgica del tamaño de miomas para reducir los síntomas del sangrado y el dolor en pacientes con miomas uterinos sintomáticos

Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica y cuando el tratamiento quirúrgico no sea la indicación primaria.

Downregulation [regulación a la baja] y prevención del incremento prematuro de la hormona luteinizante (LH) en mujeres que están bajo hiperestimulación ovárica controlada para tecnologías de reproducción asistida (ART).

Niños:

Tratamiento de pubertad precoz central confirmada (niñas menores a 9 años y niños menores a 10 años)

Contraindicaciones:

General

Hipersensibilidad a la triptorelina acetato, poli-(d,l colgicolido láctico), dextran o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o a cualquier otro análogo de GnRH.

Mujeres

Embarazo o lactancia

Precauciones:

El uso de agonistas de la GnRH puede causar una reducción de la densidad mineral ósea. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de bifosfonatos puede contrarrestar efectivamente la pérdida mineral ósea inducida por agonistas de la GnRH. Se requiere particular precaución en pacientes con adicionales factores de riesgo mayores para osteoporosis (p. ej., abuso crónico del alcohol, tabaquismo, tratamiento de largo plazo con fármacos que puedan reducir la densidad mineral ósea como ser anticonvulsivantes o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis o malnutrición).

Antes de la prescripción de triptorelina debe confirmarse que la paciente no está embarazada.

Raramente, el tratamiento con agonistas de la GnRH puede revelar la presencia de un adenoma del gonadotropo pituitario del que previamente no se tuviera conocimiento. Estos pacientes pueden presentarse con apoplejía pituitaria caracterizada por cefalea repentina, vómitos, déficit visual y oftalmoplejía.

Se han reportado cambios del estado de ánimo, incluyendo depresión. Los pacientes que se sabe padecen de depresión deberán monitorearse estrechamente durante el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática la triptorelina tiene una vida media terminal de 7 a 8 horas, en comparación con las 3 a 5 hs que se observan en sujetos sanos. Para la indicación en FIV, a pesar de esta exposición prolongada, no es esperable que la triptorelina esté presente en circulación al momento de la transferencia embrionaria.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hombres

Cáncer de próstata

Al igual que otros agonistas de la GnRH, la triptorelina causa inicialmente un aumento rápido y transitorio de los niveles de testosterona sérica. Como consecuencia, pueden desarrollarse ocasionalmente casos aislados de empeoramiento transitorio de los signos y síntomas del cáncer de próstata durante las primeras semanas del tratamiento.

Para prevenir la acentuación de los síntomas clínicos, la administración suplementaria de un agente antiandrógeno apropiado debe ser considerado en la fase inicial del tratamiento.

Un pequeño porcentaje de pacientes pueden experimentar un empeoramiento temporario de los signos y síntomas de su cáncer prostático ("flare" del tumor) y un aumento temporario del dolor relacionado con el cáncer (dolor metastásico) que pueden manejarse de manera sintomática.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han observado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción uretral. Si se desarrollara compresión espinal o insuficiencia renal deberá instituirse el tratamiento estándar para estas complicaciones y, en casos extremos, deberá considerarse una orquiectomía inmediata (castración quirúrgica). Se indica el monitoreo cuidadoso durante las primeras semanas del tratamiento, particularmente en pacientes que sufran de metástasis vertebral, en riesgo de compresión espinal y en pacientes con obstrucción del tracto urinario.

Luego de la castración quirúrgica, la triptorelina no inducirá ninguna disminución ulterior de los niveles séricos de testosterona.

La deprivación androgénica de largo plazo, ya sea mediante orquiectomía bilateral o mediante la administración de análogos de la GnRH, se asocia con una pérdida ósea acelerada, lo cual puede conducir a osteoporosis y riesgo incrementado de fractura ósea.

Además, se ha observado a partir de datos epidemiológicos, que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p. ej. intolerancia a la glucosa) o un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular durante el tratamiento de deprivación androgénica. Sin embargo, los datos prospectivos no han confirmado el nexo entre el tratamiento con análogos de la GnRH y el incremento en la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con alto riesgo de enfermedad metabólica o cardiovascular deberán ser evaluados cuidadosamente antes del inicio del tratamiento y deberán ser monitoreados de manera adecuada durante el tratamiento con deprivación androgénica.

La administración de triptorelina a dosis terapéuticas resulta en la supresión del sistema hipófiso-gonadal. La función normal se restaura usualmente luego de la discontinuación del tratamiento. Los tests diagnósticos de la función hipófiso-gonadal realizados durante el tratamiento y luego de la discontinuación del análogo de la GnRH pueden, por lo tanto, causar una errónea interpretación.

Mujeres

Pérdida de la densidad mineral ósea.

Es probable que el uso de agonistas de la GnRH cause una reducción de la densidad mineral ósea en un promedio de 1% por mes, durante un período de tratamiento de 6 meses. Cada 10% de reducción de la densidad mineral ósea se relaciona con un incremento en el riesgo de fracturas de 2 ó 3 veces. Por esta razón, el tratamiento sin la adición de terapia de add-back (compensación) no debe exceder los 6 meses. En la mayoría de las mujeres, los datos actualmente disponibles sugieren que la recuperación de la pérdida ósea tiene lugar 6 a 9 meses después de la discontinuación del tratamiento.

No existen datos disponibles sobre pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para osteoporosis (p. ej., abuso crónico del alcohol, tabaquismo, tratamiento de largo plazo con fármacos que puedan reducir la densidad mineral ósea como ser anticonvulsivantes o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis o malnutrición, como ser anorexia nerviosa). Dado que es probable que la reducción de la densidad mineral ósea sea aún más perjudicial en estos pacientes, deberá considerarse el tratamiento con

triptorelina sobre una base individual y sólo deberá iniciarse si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos posibles, luego de una valoración muy cuidadosa. Deberán considerarse medidas adicionales con el fin de contrarrestar la pérdida de masa mineral ósea.

Miomas uterinos y endometriosis

Durante el tratamiento no se produce menstruación. Cualquier metrorragia (fuera del primer mes) que tenga lugar durante el tratamiento se considerará anormal y deberán verificarse los niveles de estrógenos plasmáticos. Este nivel debería ser menor que 50 pg/ml, deberán buscarse posibles lesiones orgánicas asociadas si el nivel fuera superior. Luego de retirado el tratamiento se reanuda la función ovárica p.ej. el sangrado menstrual se reanudará luego de 7 - 12 semanas después de la inyección final.

Debería usarse algún método de contracepción no-hormonal durante el primer mes de tratamiento porque puede desencadenarse la ovulación por la liberación inicial de gonadotropinas. También deberá usarse 4 semanas después de la última inyección hasta la reanudación de la menstruación o hasta que se haya establecido otro método anticonceptivo.

Durante el tratamiento de miomas uterinos deberá determinarse de manera regular el tamaño del mioma. Ha habido unos pocos reportes de sangrado en pacientes con fibroides submucosos luego del tratamiento con análogos de la GnRH. El sangrado ha ocurrido en 6 – 10 semanas después de la iniciación de la terapia.

Dado que debe detenerse la menstruación durante el tratamiento con GONAPEPTYL deberá instruirse a la paciente que consulte a su médico si persistiera la menstruación regular.

Regulación descendente (downregulation) del pico prematuro de hormona luteinizante (LH)

Las técnicas de reproducción asistida se asocian con un riesgo aumentado de embarazos múltiples, pérdidas de embarazo, embarazos ectópicos y malformaciones congénitas. Estos riesgos también son válidos con el uso de GONAPEPTYL como terapia adyuvante en hiperestimulación ovárica controlada. El uso de GONAPEPTYL en hiperestimulación ovárica controlada puede incrementar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) y quistes ováricos.

El reclutamiento folicular, inducido mediante el uso de análogos de la GnRH y de gonadotropinas, puede estar aumentado de manera marcada en pacientes predispuestas, particularmente en el caso de Síndrome de Ovario Poliquístico.

Al igual que con otros análogos de la GnRH, ha habido reportes de SHEO asociado con el uso de triptorelina en combinación con gonadotropinas.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO)

El SHEO es un evento médico distinto al agrandamiento ovárico sin complicaciones. El SHEO es un síndrome que puede manifestarse en grados crecientes de severidad. Comprende agrandamiento ovárico marcado, esteroides séricos elevados y un aumento en la permeabilidad vascular que puede resultar en la acumulación de fluido en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdicas.

Los siguientes síntomas pueden ser observados en casos severos de SHEO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropinas rara vez lleva en sí misma al SHEO a menos que se administre la HCG para gatillar la ovulación. Por lo tanto, en casos

de SHEO es prudente cancelar la administración de HCG y recomendar a la paciente abstinencia sexual o la utilización de método contraceptivo de barrera durante por lo menos 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (entre 24 horas o varios días) para convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, las pacientes deben ser monitoreadas durante por lo menos 2 (dos) semanas después de la administración de HCG.

El SHEO puede ser más severo y más prolongado si se produce el embarazo. Comúnmente, el SHEO ocurre luego de discontinuar el tratamiento hormonal y alcanza su severidad máxima aproximadamente a los 7-10 días de finalizado el tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación.

Si ocurriese un SHEO severo, deberá interrumpirse el tratamiento con gonadotropinas, la paciente deberá ser hospitalizada y deberá comenzarse con el tratamiento específico para el SHEO.

El síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con ovarios poliquísticos.

El riesgo de SHEO es más alto con el uso de agonistas de GnRH en combinación con gonadotropinas que con el uso de gonadotropinas solas.

Quistes ováricos

Los quistes ováricos pueden aparecer durante la fase inicial del tratamiento con agonistas de GnRH. Son usualmente asintomáticos y no-funcionales.

Niños

Pubertad Precoz

La edad cronológica al inicio del tratamiento deberá ser inferior a los 9 años en niñas y 10 años en niños.

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe realizarse luego de una cuidadosa valoración individual de los riesgos y beneficios.

Al inicio del tratamiento de las niñas se produce una estimulación ovárica que se continúa por una supresión estrogénica inducida por el tratamiento lo cual puede conducir a sangrado vaginal de intensidad leve a moderada durante el primer mes del tratamiento.

Luego de la finalización del tratamiento, se desarrollarán las características de la pubertad. La información respecto de la fertilidad futura es aún limitada. La mayoría de las niñas presentarán su menstruación, en promedio, un año después de la finalización del tratamiento, siendo regulares en la mayoría de los casos.

Durante el tratamiento de la pubertad precoz con agonistas de la GnRH puede producirse una disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, la masa ósea acumulada se preserva luego de la finalización del tratamiento y el pico de masa ósea de la adolescencia tardía no parece afectarse por el tratamiento.

Luego de la finalización del tratamiento con agonistas GnRH puede observarse deslizamiento de la epífisis femoral. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógenos durante el tratamiento con agonistas del a GnRH debilitaría la placa epifisaria. El aumento de la velocidad de crecimiento luego de la suspensión del tratamiento resulta de manera subsecuente en la reducción de la fuerza de deslizamiento necesaria para desplazar la epífisis.

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

Efectos indeseables:

Experiencias adversas reportadas entre pacientes tratados con triptorelina durante ensayos clínicos y del periodo posterior a la comercialización son mostradas a continuación.

Hombres (todas las indicaciones)

Resumen del perfil de seguridad

Tal como se ha visto con otros tratamientos agonistas de la GnRH o después de la castración quirúrgica los eventos adversos observados en relación con el tratamiento con triptorelina son los debidos a sus efectos farmacológicos esperados: incremento inicial de los niveles de testosterona seguido de una supresión casi completa de la testosterona. Estos efectos incluyen disfunción eréctil (44%), sofocos (41%) y pérdida de la libido (40%) que son la mayoría de los eventos adversos comúnmente observados. Asimismo, una reacción adversa farmacológica potencial reportada en estudios clínicos es la hipertensión (1%).

La triptorelina causa un incremento transitorio de los niveles de testosterona circulante durante la primera semana después de la inyección inicial de la formulación de liberación sostenida. Con este incremento inicial de los niveles de testosterona circulante un pequeño porcentaje de pacientes ($\leq 5\%$) puede experimentar un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de su cáncer de próstata ("flare" del tumor) usualmente manifestado como un incremento en los síntomas urinarios ($< 2\%$) y/o dolor metastásico (5%) los cuales pueden manejarse sintomáticamente. Estos síntomas son transitorios y usualmente desaparecen en 1 a 2 semanas.

En casos aislados puede ocurrir una exacerbación de los síntomas de la enfermedad, bien sea obstrucción uretral la cual puede disminuir la función renal o producir compresión espinal debido a metástasis, potencialmente puede causar parestesia y debilidad en las piernas. Por lo tanto, los pacientes con lesiones metastásicas vertebrales y/o con obstrucción del tracto urinario superior o inferior deberán observarse estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento.

No se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos y sólo unos pocos casos han sido reportados durante el uso post-comercialización.

Resumen tabulado de reacciones adversas:

Se ha realizado sobre la base de la frecuencia de reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con GONAPEPTYL DEPOT en hombres, para el tratamiento del cáncer de próstata (n=266) y en combinación con experiencia post-comercialización. La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la castración bioquímica o quirúrgica.

Clase de sistema órganos	de de	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$)	Desconocido*
Infecciones e infestaciones					Nasofaringitis
Desórdenes del sistema inmune					Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y la nutrición				Apetito disminuído	Diabetes mellitas, gota, apetito incrementado

Clase de sistema de órganos	Muy común (>= 1/10)	Común (>= 1/100 y < 1/10)	Poco común (>= 1/1000 y <= 1/100)	Desconocido*
Desórdenes psiquiátricos	Pérdida de la libido		Insomnio	Depresión, cambios bruscos del estado del ánimo, estado confusional, disminución de la actividad, estado de ánimo eufórico, ansiedad
Desórdenes del sistema nervioso		Mareos	Parestesias	Disgeusia, letargia, somnolencia, distasia, cefaleas, déficit de la memoria
Desórdenes oftalmológicos				Sensación anormal en los ojos, déficit visual, visión borrosa
Desórdenes del oído y el laberinto				Tinnitus, vértigo
Desórdenes vasculares	Sofocos (hot flushes)	Hipertensión		Hipotensión
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea, ortopnea, epistaxis
Desórdenes gastrointestinales			Náuseas, constipación, boca seca	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, distensión abdominal, flatulencias
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneos	Hiperhidrosis		Alopecia	Púrpura, acné, prurito, rash, ampollas, angioedema, urticaria
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Dolor óseo	Dolor de espalda	Dolor músculo-esquelético, dolor en las extremidades, artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, rigidez articular, edema articular, rigidez músculo-esquelética, osteoartritis
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas	Disfunción eréctil		Ginecomastia	Dolor mamario, atrofia testicular, dolor testicular, eyaculación fallida

Clase de sistema órganos de	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$)	Desconocido*
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración		Dolor en el sitio de inyección, fatiga		Astenia, eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, edema, dolor, calosfríos, dolor torácico, enfermedad tipo influenza, pirexia, malestar, irritabilidad
Análisis				Incremento en la alanina aminotransferasa, incremento en la aspartato aminotransferasa, incremento de la concentración en sangre de la creatinina, incremento en la presión sanguínea, incremento de la concentración en sangre de la urea, incremento de la concentración en sangre de la fosfatasa alcalina, incremento de la temperatura corporal, incremento del peso corporal, disminución del peso corporal
Desórdenes del oído y el laberinto				Tinnitus, vértigo
Desórdenes vasculares	Sofocos (hot flushes)	Hipertensión		Hipotensión
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea, ortopnea, epistaxis
Desórdenes gastrointestinales			Náuseas, constipación, boca seca	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, distensión abdominal, flatulencias
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneos	Hiperhidrosis		Alopecia	Púrpura, acné, prurito, rash, ampollas, angioedema, urticaria

Clase de sistema órganos de	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$)	Desconocido*
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Dolor óseo	Dolor de espalda	Dolor músculo-esquelético, dolor en las extremidades, artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, rigidez articular, edema articular, rigidez músculo-esquelética, osteoartritis
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas	Disfunción eréctil		Ginecomastia	Dolor mamario, atrofia testicular, dolor testicular, eyaculación fallida
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración		Dolor en el sitio de inyección, fatiga		Astenia, eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, edema, dolor, calosfríos, dolor torácico, enfermedad tipo influenza, pirexia, malestar, irritabilidad
Análisis				Incremento en la alanina aminotransferasa, incremento en la aspartato aminotransferasa, incremento de la concentración en sangre de la creatinina, incremento en la presión sanguínea, incremento de la concentración en sangre de la urea, incremento de la concentración en sangre de la fosfatasa alcalina, incremento de la temperatura corporal, incremento del peso corporal, disminución del peso corporal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

El uso de agonistas de la GnRH para el tratamiento del cáncer de próstata puede ser asociado con un incremento de la pérdida de masa ósea que puede conducir a osteoporosis y riesgo incrementado de fracturas óseas. Puede ocurrir una ligera pérdida de hueso trabecular. Esto es generalmente reversible dentro de los 6 a 9 meses posteriores a la discontinuación del tratamiento.

Mujeres (miomas uterinos y endometriosis)

Resumen del perfil de seguridad

Como consecuencia de la disminución de los niveles de estrógenos las reacciones adversas más comúnmente reportadas en relación al tratamiento con triptorelina son sofocos [hot flushes] (60%), cefaleas, (20%), hiperhidrosis (20%), sequedad vulvovaginal (19%), disminución de la libido (16%), trastorno de sueño (12%), hemorragia genital (10%), fatiga (9%), astenia (9%), disparenia (8%) y cambios del estado del ánimo (8%). Asimismo, una reacción adversa farmacológica potencialmente seria que se ha reportado en estudios clínicos ha sido la depresión (4%).

Al principio del tratamiento es muy común ($\geq 10\%$) que se exacerben los síntomas de la endometriosis, incluyendo dolor pélvico y dismenorrea, debido a un incremento transitorio inicial de los niveles plasmáticos de estradiol. Estos síntomas son transitorios y usualmente desaparecen al cabo de 1 ó 2 semanas.

No se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos y sólo unos pocos casos de hipersensibilidad se han reportado durante el uso post-comercialización

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sobre la base de la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas reportadas durante los estudios clínicos con GONAPEPTYL DEPOT en mujeres para el tratamiento de miomas uterinos y endometriosis (n=1022) y en combinación con la experiencia post-comercialización.

Clase de sistema órganos	de de	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ y $\leq 1/1000$)	Desconocido *
Desórdenes del sistema inmune						Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinológicos			Hiperandrogenismo			
Desórdenes psiquiátricos		Disminución de la libido, trastornos del sueño	Alteraciones del estado del ánimo, insomnio, depresión, ánimo depresivo			Estado confusional
Desórdenes del sistema nervioso		Cefaleas	Mareos	Parestesias		
Desórdenes oftalmológicos						Visión borrosa, déficit visual
Desórdenes del oído y el laberinto				Vértigo		
Desórdenes cardíacos			Palpitaciones			
Desórdenes vasculares		Sofocos (hot flushes)				

Clase de sistema de órganos	Muy común (>= 1/10)	Común (>= 1/100 y < 1/10)	Poco común (>= 1/1000 y <= 1/100)	Raro (>= 1/10000 y <= 1/1000)	Desconocido *
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior			Disnea
Desórdenes gastrointestinales		Náuseas, dispepsia, desórdenes gastrointestinales, dolor abdominal		Vómitos	Disconfort abdominal, diarrea
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneos	Hiperhidrosis	Alopecia			Angioedema, prurito, rash, urticaria
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia	Dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares	Mialgia	Debilidad muscular
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas	Sequedad vulvovaginal, hemorragia genital	Dispareunia, desórdenes de las mamas, sangrado vaginal		Menorragia, dolor pélvico	Dismenorrea, metrorragia, dolor mamario, amenorrea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración		Fatiga, astenia, irritabilidad	Edema, dolor en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección		Pirexia, malestar, eritema en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección
Análisis		Aumento del peso, peso anormal	Presión sanguínea elevada		

* Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada en base a la información disponible)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las hemorragias genitales incluyen sangrado vaginal, menorragia y metrorragia y pueden tener lugar el primer mes luego de la primera inyección.

Puede ocurrir ligera pérdida del hueso trabecular. Ésta generalmente se revierte de 6 a 9 meses luego de la discontinuación del tratamiento.

Mujeres. (Regulación descendente [downregulation] del pico prematuro de LH)

Resumen del perfil de seguridad

El evento adverso más frecuentemente reportado ha sido el síndrome de hiperestimulación ovárica (0.4%). Cuando se usa en tratamientos de infertilidad, puede observarse síndrome

de hiperestimulación ovárica, aumento del tamaño de los ovarios y dolor pélvico y/o abdominal.

No se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos y sólo unos pocos casos de hipersensibilidad se han reportado durante el uso post-comercialización.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sobre la base de la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas reportadas durante los estudios clínicos con GONAPEPTYL DEPOT en mujeres por la indicación de downregulation (regulación descendente) y prevención del pico prematuro de LH (n=1180) y en combinación con la experiencia post-comercialización.

Clase de sistema órganos	Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)	Desconocido*
Desórdenes del sistema inmune			Hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos			Disminución de la libido, desórdenes del sueño, alteraciones del estado del ánimo, depresión, ansiedad, estado confusional
Desórdenes del sistema nervioso			Cefaleas, mareos
Desórdenes oftalmológicos			Visión borrosa, déficit visual
Desórdenes del oído y el laberinto			Vértigo
Desórdenes vasculares		Sofocos (hot flushes)	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			Disnea
Desórdenes gastrointestinales			Náuseas, dolor abdominal, discomfort abdominal, diarrea, vómitos
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneos			Hiperhidrosis, angioedema, prurito, rash, urticaria.
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo			Artralgia, espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular

Clase de sistema de órganos	Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)	Desconocido*
Desórdenes del sistema reproductivo y mamas	Síndrome de hiperestimulación ovárica		Dispareunia, dismenorrea, hemorragia genital, menorragia, metrorragia, aumento del tamaño de los ovarios, dolor pélvico, sequedad vulvovaginal, dolor mamario, amenorrea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Eritema en el sitio de la inyección	Inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, pirexia, malestar
Análisis			Incremento del peso, incremento de la presión sanguínea

* Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada en base a la información disponible)

Niños

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente reportados en relación con el tratamiento con triptorelina han sido la hemorragia vaginal (11%), dolor en el sitio de inyección (10%) y nódulo en el sitio de inyección (8%).

No se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos y sólo unos pocos casos de hipersensibilidad se han reportado durante el uso post-comercialización.

Con el tratamiento con triptorelina se han reportado unos pocos casos de deslizamiento de la epífisis femoral.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sobre la base de la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas reportadas durante los estudios clínicos con GONAPEPTYL DEPOT en niños por la indicación de pubertad precoz central (n=333) y en combinación con la experiencia post-comercialización.

Clase de sistema de órganos MeDRA	Muy Común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Desconocido*
Infecciones e infestaciones		Rinitis, infecciones del tracto respiratorio superior		
Desórdenes del sistema inmune				Hipersensibilidad, reacción anafiláctica

Clase de sistema de órganos MeDRA	Muy Común (>= 1/10)	Común (>= 1/100 y < 1/10)	Poco común (>= 1/1000 y < 1/100)	Desconocido*
Desórdenes psiquiátricos				Labilidad afectiva, nerviosismo
Desórdenes del sistema nervioso		Cefaleas		
Desórdenes oftalmológicos				Visión borrosa, déficit visual
Desórdenes vasculares			Sofocos (hot flushes)	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		Epistaxis		
Desórdenes gastrointestinales		Dolor abdominal		Vómitos, discomfort abdominal, náuseas
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneos		Alopecia		Eritemas, angioedemas, urticaria, rash
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo				Mialgia, epifisiólisis
Desórdenes del sistema reproductivo y mamas	Hemorragia vaginal	Descarga vaginal		Hemorragia genital
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el sitio de la inyección, nódulo en el sitio de la inyección		Dolor, eritema en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, malestar
Análisis		Incremento del peso		Incremento de la presión sanguínea

* Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada en base a la información disponible)

Posología y modo de administración:

El producto debe ser únicamente utilizado bajo supervisión de un especialista apropiado que disponga de las instalaciones requeridas para un monitoreo regular de la respuesta.

Es importante que la inyección de la formulación de liberación sostenida sea realizada siguiendo estrictamente las instrucciones que se brindan.

Luego de la reconstitución, la suspensión debe ser inyectada inmediatamente.

Dosificación y método de administración

La dosis de una jeringa, equivalente a 3.75 mg de triptorelina, es inyectada por vía subcutánea (por ejemplo, en la piel del abdomen, la nalga o el muslo) o por vía intramuscular profunda. Con cada aplicación debe cambiarse el sitio de inyección.

Hombres:

Inyección de una jeringa, equivalente a 3.75 mg de triptorelina, una vez cada 4 semanas. Con el fin de suprimir continuamente los niveles de testosterona, es importante cumplir con la administración cada 4 semanas.

Como diagnóstico: Inyección de una jeringa, equivalente a 3.75 mg de triptorelina, una vez cada 4 semanas. Generalmente, luego de 3 meses de tratamiento puede quedar claro si el cáncer de próstata es andrógeno-dependiente o no, luego puede continuarse con la administración.

Mujeres:

Miomas uterinos y endometriosis:

Inyección de una jeringa, equivalente a 3.75 mg de triptorelina, una vez cada 4 semanas. En mujeres pre-menopáusicas, el tratamiento deberá ser iniciado en los primeros 5 días del ciclo.

Técnicas de reproducción asistida:

Administración única en el día 2 ó 3 del ciclo (fase folicular) o en el día 22 del ciclo (fase luteal).

Niños:

Al principio del tratamiento, la inyección de una jeringa, equivalente a 3.75 mg de triptorelina, en los días 0, 14 y 28. Luego, una inyección cada 4 semanas. Si el efecto fuera insuficiente, las inyecciones pueden aplicarse cada 3 semanas. La dosificación debe basarse en el peso corporal. A los niños que pesen menos de 20 kg debe inyectárseles 1.875 mg (la mitad de la dosis), los niños que pesen entre 20 kg y 30 kg recibirán 2.5 mg (2/3 de la dosis) y a los niños que pesen más de 30 kg de peso corporal se les inyectará 3.75 mg de triptorelina (dosis completa).

Nota para grupos específicos de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Según los datos vigentes, no es necesaria la reducción de la dosis o la prolongación del intervalo entre dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Duración de la administración:

Hombres:

Carcinoma de próstata:

El tratamiento con GONAPEPTYL DEPOT es usualmente un tratamiento a largo plazo.

Mujeres:

Miomas uterinos y endometriosis:

La duración del tratamiento depende del grado inicial de severidad de la endometriosis y de la evolución clínica de sus manifestaciones (funcionales y anatómicas) y en caso de miomas uterinos, depende de la evolución del volumen determinado mediante estudios de ultrasonido realizados durante el tratamiento. Normalmente, se alcanza el máximo resultado asequible luego de 3 a 4 inyecciones.

En vista del posible efecto sobre la densidad ósea, el tratamiento con GONAPEPTYL DEPOT sin terapia hormonal de reemplazo no debería exceder los 6 meses de duración.

Niños:

Pubertad precoz central (CPP):

El tratamiento debería ser detenido si se alcanza la maduración ósea en niñas mayores de 12 años y en niños mayores de 13 años.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando la triptorelina es administrada conjuntamente con otros fármacos que afectan la secreción pituitaria de gonadotropinas deberá procederse con precaución y se recomienda el monitoreo del estatus hormonal del paciente.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. No puede excluirse la posibilidad de interacciones con productos medicinales utilizados comúnmente, incluyendo productos que induzcan la liberación de histamina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Antes del tratamiento, debe examinarse cuidadosamente a las mujeres potencialmente fértiles para excluir el embarazo. Excepto en el caso que se utilice la triptorelina para tratamientos de infertilidad, deberá emplearse un tratamiento anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento y hasta que se restaure la menstruación.

La triptorelina no debería ser utilizada durante el embarazo dado que el uso concurrente de agonistas de la GnRH se asocia con un riesgo teórico de aborto o anomalías fetales.

La escasa información disponible no indica que el uso de triptorelina durante el embarazo incremente el riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo del desarrollo son muy limitados. La información sobre animales no indica efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo y el desarrollo postnatal; no obstante, hay indicaciones de fetotoxicidad y retraso del parto. Sobre la base de los efectos farmacológicos, no puede excluirse una influencia negativa sobre el embarazo y el producto de la concepción. Por lo tanto, GONAPEPTYL no debe ser utilizado durante el embarazo.

Cuando la triptorelina se utiliza para el tratamiento de la infertilidad no existe evidencia clínica que sugiera una relación causal entre la triptorelina y anomalías subsecuentes del desarrollo oocitario, del embarazo ni del resultado del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la triptorelina se excreta por la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas que pudiera provocar la triptorelina al lactante, la lactancia debe ser discontinuada antes y durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, la capacidad para conducir vehículos y para utilizar maquinaria puede verse disminuida si el paciente experimentara mareos, somnolencia y disturbios visuales que pudieran ser posibles efectos indeseables del tratamiento o resultantes de la enfermedad subyacente.

Sobredosis:

La experiencia acerca de la sobredosificación con triptorelina es insuficiente como para emitir conclusiones sobre los efectos adversos posibles. Considerando la forma del envase y la forma farmacéutica, no se espera que se produzca sobredosis.

Si ésta ocurriera, se indica el tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: análogo de la gonadorelina.

Código ATC: L02AE04.

La triptorelina es un decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas natural (GnRH). La GnRH es un decapeptido sintetizado en el hipotálamo, que regula la biosíntesis y liberación de las gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) a partir de la hipófisis.

La triptorelina estimula la secreción de LH y FSH de la hipófisis de una manera más fuerte que una dosis comparable de gonadorelina y su duración de acción es mayor. El incremento inicial en los niveles de LH y FSH conducirá inicialmente a una elevación en las concentraciones séricas de testosterona y estrógenos en el hombre y la mujer, respectivamente.

La administración crónica de un agonista GnRH resulta en la inhibición de la secreción de LH y FSH hipofisaria. Esta inhibición conduce a una reducción en la esteroidogénesis, mediante la cual se produce una caída de las concentraciones séricas de estradiol, en la mujer, y de testosterona, en el hombre, hasta los niveles postmenopáusicos o el rango de castración, respectivamente, es decir, a un estado hipogonadotrófico hipogonadal.

En niños con pubertad precoz, las concentraciones de estradiol o testosterona disminuirán hasta el rango pre-puberal. Los niveles plasmáticos de DHEAS (dihidroepiandrosterona sulfato) no son influenciados. Terapéuticamente, esto conduce a una disminución de los tumores prostáticos sensibles a testosterona que se producen en el hombre y a una reducción de los focos endometriósicos y de los miomas uterinos dependientes de estrógenos, en la mujer. Respecto de los miomas uterinos, el máximo beneficio del tratamiento se observa en mujeres con anemia (hemoglobina inferior o igual a 8 g/dl). En niños con pubertad precoz central, el tratamiento con triptorelina conduce a una supresión de la secreción de gonadotropinas, estradiol y testosterona a niveles pre-puberales. Esto resulta en la detención o incluso regresión de los signos de pubertad y a un incremento en la predicción de edad en la adultez de los pacientes con pubertad precoz central.

La downregulation [regulación a la baja] pituitaria inducida por GONAPEPTYL puede prevenir el aumento de LH y, de este modo, la ovulación prematura y/o la luteinización folicular. El uso de downregulation [regulación a la baja] con agonistas de GnRH reduce la tasa de cancelación de ciclos y mejora la tasa de embarazos en ciclos de ART.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Luego de la administración intramuscular de GONAPEPTYL DEPOT, las concentraciones plasmáticas de triptorelina quedan determinadas por una (lenta) degradación del polímero de poli-(D,L láctido coglicólido). El mecanismo inherente a esta forma de administración permite la liberación lenta de la triptorelina desde su polímero.

Luego de la aplicación i.m. o s.c. de la formulación depot [de depósito] de la triptorelina (microcápsulas de liberación sostenida) se registra un rápido incremento en la concentración plasmática de triptorelina, con un máximo en la primera hora. Luego, la concentración de triptorelina disminuye notablemente dentro de las 24 horas. El día 4, el valor alcanza un segundo máximo, cayendo por debajo del límite de detección con un curso biexponencial luego de 44 días. Luego de la inyección s.c., el incremento de la triptorelina es más gradual y en una concentración algo menor que luego de la inyección i.m. Luego de la inyección s.c., la disminución en la concentración de triptorelina toma más tiempo, con valores que caen por debajo del límite de detección a los 65 días.

En el tratamiento durante un período de 6 meses y una administración cada 28 días, no hubo evidencia de la acumulación de triptorelina con ninguna de las vías de administración. Luego de la administración i.m. o s.c., los valores de plasma de triptorelina disminuyeron hasta aproximadamente 100 pg/ml antes de la siguiente aplicación (valor de mediana). Se asume que la proporción de triptorelina no disponible sistémicamente es metabolizada en el sitio de inyección, por ejemplo, por macrófagos.

En la hipófisis, la triptorelina disponible sistémicamente es inactivada mediante clivaje N-terminal por una piroglutamil peptidasa y una endopeptidasa neutra. En el hígado y los riñones, la triptorelina es degradada a péptidos biológicamente inactivos y aminoácidos.

A los 40 minutos de finalizar una infusión de 100 mcg de triptorelina (en 1 hora) 3-14% de la dosis administrada ha sido eliminada por vía renal.

Considerando la baja significancia de la eliminación por vía renal y el amplio rango terapéutico de la triptorelina como principio activo, no parece ser necesaria la adaptación e individualización del tratamiento con la formulación depot [de depósito] de triptorelina en el caso tratarse a pacientes con insuficiencia renal.

Biodisponibilidad:

Hombres:

La biodisponibilidad sistémica del principio activo, la triptorelina, luego de una inyección intramuscular depot [de depósito] es del 38.3% en los primeros 13 días. La liberación ulterior es lineal, de un 0.92% de la dosis por día, en promedio. La biodisponibilidad luego de la aplicación subcutánea es el 69% de la biodisponibilidad de la vía i.m.

Mujeres:

Luego de un análisis de 27 días, en promedio un 35.7% de la dosis aplicada podría ser detectada, haciendo sido liberado un 25.5% en los primeros 13 días, con una ulterior liberación lineal, del 0.73% de la dosis por día, en promedio.

General:

El cálculo de los parámetros cinéticos dependientes de modelo ($t_{1/2}$, K_{el} , etc) no es aplicable en el caso de presentaciones con una liberación del principio activo tan lenta.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Dado que GONAPEPTYL DEPOT es para utilizarse por única vez, la suspensión que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Preparación:

Instrucciones para el médico, acerca de cómo preparar la suspensión.

Dado que el éxito del tratamiento depende de una correcta preparación de la suspensión, deben seguirse estrictamente las siguientes instrucciones:

Tomar el envase de GONAPEPTYL DEPOT de la heladera [el refrigerador].

Quitar el tapón de la jeringa descartable que contiene el polvo. Mantener la punta hacia arriba para evitar que se derrame.

Abrir el envase con el conector, pero sin extraerlo.

Enroscar la punta de la jeringa que contiene el polvo en el conector, que continuará dentro de su envase y luego extraerlo del mismo.

Enroscar ajustadamente la punta de la jeringa que contiene el solvente en la punta libre del conector y asegurarse de que el ajuste es fuerte.

Reconstitución de la suspensión:

Vaciar la jeringa que contiene el solvente dentro de la jeringa que contiene el polvo y luego volverla a vaciar en la otra jeringa. No empujar el émbolo hasta los extremos en las dos o tres primeras veces. Repetir este procedimiento unas 10 veces o hasta que se haya obtenido una suspensión homogénea de aspecto lechoso. Mientras que se prepara la suspensión, posiblemente pueda formarse algo de espuma. Es importante que la espuma se disuelva o se extraiga de la jeringa antes de aplicar la inyección.

Inyección:

Remover el conector junto con la jeringa vacía.

Colocar la aguja de inyección en la jeringa que contiene la suspensión lista para usar.

Injectar inmediatamente por vía subcutánea o por vía intramuscular profunda.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2019.