



Decapeptyl[®] 22,5 mg/2 ml

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Triptorelina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DECAPEPTYL 22,5 mg/2 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene triptorelina pamoato, equivalente a 22,5 mg di triptorelina. Dopo ricostituzione in 2 ml di solvente, 1 ml della sospensione ricostituita contiene 11,25 mg di triptorelina. Contiene sodio, ma meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato. Polvere: polvere da bianco a giallo pallido. Solvente: soluzione limpida. Uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone; -Trattamento della pubertà precoce centrale (CPP) nei bambini di età maggiore o uguale a 2 anni, con insorgenza della CPP prima degli 8 anni nelle bambine e prima dei 10 anni nei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Decapeptyl 22,5 mg è: 22,5 mg di triptorelina (1 flaconcino), somministrato ogni 6 mesi (24 settimane) con singola iniezione intramuscolare. *Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica* Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio in pazienti con alterata funzionalità renale o epatica. *Popolazione pediatrica* **Pubertà precoce (prima degli 8 anni nelle bambine e dei 10 anni nei bambini)** Il trattamento dei bambini con Decapeptyl 22,5 mg deve essere fatto sotto la supervisione generale di un endocrinologo pediatrico o un pediatra o un endocrinologo con esperienza nel trattamento della pubertà precoce centrale. Il trattamento deve essere interrotto al raggiungimento dell'età fisiologica di insorgenza della pubertà dei bambini e delle bambine e non deve essere continuato nelle bambine con età ossea superiore ai 12-13 anni. Sono disponibili dati limitati relativi al momento ideale dell'interruzione del trattamento nei bambini sulla base dell'età ossea, ad ogni modo è raccomandata l'interruzione del trattamento nei bambini con età ossea di 13-14 anni. Metodo di somministrazione

Come per tutti i medicinali somministrati tramite iniezione, il sito di iniezione deve essere cambiato periodicamente. Una volta ricostituita, la sospensione di Decapeptyl 22,5 mg deve essere iniettata per via intramuscolare in modo relativamente veloce e continuo al fine di evitare qualsiasi potenziale otturazione dell'ago. *Precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del farmaco* Decapeptyl 22,5 mg è per solo uso intramuscolare. Poiché Decapeptyl 22,5 mg è una sospensione di microgranuli, deve essere rigorosamente evitata l'involontaria iniezione intravascolare. Per le istruzioni di ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al GnRH, ai suoi analoghi o ad uno qualsiasi degli eccipienti della specialità medicinale al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.8). L'uso di triptorelina è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'uso degli agonisti del GnRH può causare riduzione della densità minerale ossea. Nell'uomo dati preliminari suggeriscono che l'utilizzo di un bifosfonato in combinazione con un agonista del GnRH possa ridurre la perdita minerale ossea. È necessario prestare particolare attenzione nel caso di pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per l'osteoporosi (es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapie a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea, come anticonvulsivanti o corticoidi, storia familiare di osteoporosi, malnutrizione). Nei pazienti trattati con antiipertensivi, può essere necessaria una correzione della terapia. Raramente il trattamento con agonisti del GnRH può rivelare la presenza di un pre-esistente, non noto, adenoma pituitario delle cellule gonadotrope. Questi pazienti possono presentare apoplessia pituitaria caratterizzata da improvviso mal di testa, vomito, alterazione della vista e oftalmoplegia. Sono stati riportati alterazioni dell'umore, inclusa la depressione. Vi è un aumentato rischio di episodi di depressione (che possono essere gravi) nei pazienti in trattamento con agonisti del GnRH, come la triptorelina. I pazienti devono essere informati in proposito e trattati adeguatamente se compaiono i sintomi. È necessario, durante la terapia, monitorare attentamente i pazienti con depressione nota. È necessario prestare attenzione nell'effettuare iniezioni intramuscolari in pazienti che ricevono anticoagulanti a causa del potenziale rischio di ematomi nel sito di somministrazione. L'efficacia e la sicurezza di Decapeptyl 22,5 mg è stata stabilita per la sola via intramuscolare. La somministrazione sottocutanea non è raccomandata. Decapeptyl 22,5 mg contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose cioè essenzialmente "senza sodio". Cancro della Prostata

La triptorelina, come altri agonisti del GnRH, causa inizialmente un aumento temporaneo dei livelli sierici di testosterone. Come conseguenza possono occasionalmente verificarsi, durante le prime settimane di trattamento, casi isolati di temporaneo peggioramento dei segni e dei

sintomi del carcinoma prostatico. Durante la fase iniziale del trattamento, può essere preso in considerazione l'utilizzo anche di un anti-androgeno adatto a contrastare l'iniziale aumento dei livelli sierici di testosterone ed il peggioramento dei sintomi clinici. Un piccolo numero di pazienti può manifestare un temporaneo peggioramento dei segni e dei sintomi del carcinoma prostatico (recrudescenza tumorale) ed un temporaneo aumento del dolore correlato al tumore (dolore metastatico) che possono essere gestiti a livello di sintomi. Come con altri agonisti del GnRH, sono stati osservati casi isolati di compressione midollare (parestesie o senso di debolezza agli arti inferiori) o di ostruzione uretrale ed ematuria. Tali complicazioni regrediscono spontaneamente quando la testosteronemia raggiunge i livelli di castrazione (solitamente entro 20 giorni dalla prima somministrazione). Se si verificano compressione midollare o alterazione renale, devono essere intrapresi i trattamenti standard per queste complicazioni e, in casi estremi, deve essere presa in considerazione una orchiectomia immediata (castrazione chirurgica). Durante le prime settimane di trattamento è indicato un attento monitoraggio, soprattutto dei pazienti che soffrono di metastasi vertebrali, a rischio di compressione midollare e di quelli con ostruzione del tratto urinario. Dopo castrazione chirurgica, la triptorelina non induce nessuna ulteriore diminuzione dei livelli sierici di testosterone. Una volta raggiunti i livelli di castrazione entro la fine del primo mese, i livelli sierici di testosterone sono mantenuti per tutto il periodo in cui i pazienti ricevono la somministrazione ogni 6 mesi (24 settimane). L'efficacia del trattamento può essere monitorata misurando i livelli sierici di testosterone e l'antigene specifico prostatico. La deprivazione androgenica a lungo termine, tramite orchiectomia bilaterale o tramite somministrazione degli analoghi del GnRH, è associata ad un aumentato rischio di perdita ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee. La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT. Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Decapeptyl 22,5 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta. È stato osservato inoltre, sulla base di dati epidemiologici, che i pazienti, durante la terapia di deprivazione androgenica, possono manifestare modifiche metaboliche (es. intolleranza al glucosio) od un aumentato rischio cardiovascolare. Comunque dati prospettici non hanno confermato un legame tra il trattamento con analoghi del GnRH ed un aumento nella mortalità cardiovascolare. I pazienti ad alto rischio per malattie metaboliche o cardiovascolari devono essere valutati con attenzione prima di iniziare il trattamento ed adeguatamente monitorati durante la terapia di deprivazione androgenica. La somministrazione di triptorelina a dosi terapeutiche provoca soppressione del sistema pituitario gonadico. La normale funzionalità viene normalmente ripristinata dopo l'interruzione del trattamento. Test diagnostici sulla funzionalità pituitaria gonadica condotti durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con gli analoghi del GnRH possono quindi essere fuorvianti. È utile un controllo periodico dei livelli ematici di testosterone, in quanto non dovrebbero superare il valore di 1 ng/ml.

Pubertà precoce

È necessario effettuare un'approfondita ed individuale valutazione dei rischi e dei benefici prima di iniziare il trattamento di bambini con tumore al cervello in progressione. È necessario escludere la pseudo pubertà precoce (tumore o iperplasia gonadica o surrenalica) e la pubertà precoce gonadotropina-indipendente (tossicosi testicolare, iperplasia familiare delle cellule di Leydig). Nelle bambine la stimolazione ovarica iniziale, seguita dalla deprivazione estrogenica indotta dal trattamento, può provocare, nel primo mese, sanguinamento vaginale di intensità da lieve a moderata. La terapia è a lungo termine e individualizzata. Decapeptyl 22,5 mg deve essere somministrato con quanta più precisione possibile con periodi regolari di 6 mesi. Un eventuale ritardo, eccezionale, di pochi giorni (169 ± 3 giorni) non influenza il risultato della terapia. Dopo l'interruzione del trattamento si avrà lo sviluppo delle caratteristiche puberali. Informazioni in merito alla futura fertilità sono ancora limitate ma la funzione riproduttiva e la fertilità appaiono non intaccate dal trattamento con GnRH. Nella maggior parte delle bambine, mestruazioni regolari appariranno in media un anno dopo la fine della terapia. La densità minerale ossea può ridursi a causa degli effetti attesi della soppressione estrogenica durante la terapia con agonista del GnRH per la pubertà precoce centrale. Dopo la cessazione della terapia, comunque, viene preservato il successivo accrescimento della massa ossea ed il trattamento non sembra avere effetti sul picco di massa ossea nella tarda adolescenza. Dopo l'interruzione del trattamento con agonista del GnRH può verificarsi slittamento della testa del femore. La possibile spiegazione è che basse concentrazioni di estrogeni durante il trattamento con gli agonisti del GnRH indeboliscono la placca epifisaria. L'aumento della velocità di crescita dopo l'interruzione del trattamento di conseguenza esita in una riduzione della forza di taglio necessaria alla dislocazione dell'epifisi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È necessario prestare attenzione quando la triptorelina viene somministrata in concomitanza ad altri farmaci che hanno effetti sulla secrezione pituitaria delle gonadotropine ed è raccomandato che venga monitorata la situazione ormonale del paziente. Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Decapeptyl 22,5 mg con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA

(ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacin, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Decapeptyl 22,5 mg è indicato per uomini adulti e per bambini. I dati sull'uso in donne in stato di gravidanza sono molto limitati. Decapeptyl 22,5 mg non è indicato per l'uso nelle donne. Prima di prescrivere Decapeptyl 22,5 mg deve essere confermato lo stato di non gravidanza della paziente. Triptorelina non deve essere utilizzata durante la gravidanza poiché l'uso concomitante degli agonisti del GnRH è associato ad un rischio teorico di aborto o di anomalie fetali. È necessario, prima di iniziare il trattamento, esaminare con cura donne potenzialmente fertili per escludere lo stato di gravidanza. Metodi di contraccezione non ormonali devono essere utilizzati durante la terapia fino a quando non ricompare il ciclo mestruale. Studi su animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Allattamento

Triptorelina non deve essere utilizzata durante l'allattamento con latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. La capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari può tuttavia essere

alterata nel caso in cui il paziente presenti vertigini, sonnolenza e disturbi visivi che possono essere possibili effetti indesiderati del trattamento o come conseguenza della malattia.

4.8 Effetti indesiderati

Tollerabilità generale negli uomini

Poiché i pazienti affetti da carcinoma prostatico sono generalmente anziani e presentano altre patologie, frequentemente presenti nella popolazione di questa fascia di età, più del 90% dei pazienti inclusi negli studi clinici hanno riportato eventi avversi, per i quali spesso è difficile valutare il nesso di causalità. Come con terapie con altri agonisti del GnRH o dopo castrazione chirurgica, i più comuni eventi avversi osservati correlati al trattamento con triptorelina erano dovuti ai suoi attesi effetti farmacologici. Questi effetti comprendono vampate di calore e diminuzione della libido. Con l'eccezione di reazioni allergiche (rare) e reazioni al sito di iniezione (<5%), tutti gli eventi avversi sono noti per essere correlati alla variazione dei livelli di testosterone. Sono state riportate le seguenti reazioni avverse, per le quali la correlazione con il trattamento con triptorelina è considerata almeno possibile. La maggior parte di queste reazioni sono note per essere correlate alla castrazione biochimica o chirurgica. La frequenza delle reazioni avverse viene classificata come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ - $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$ - $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Ulteriori dati post-marketing Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitosi		
Patologie cardiache			Palpitazioni		Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Vertigini		
Patologie dell'occhio			Alterazione della vista	Sensazione anomala negli occhi Disturbi della vista	
Patologie gastrointestinali		Bocca secca Nausea	Dolore addominale Costipazione Diarrea Vomito	Distensione addominale Disgeusia Flatulenza	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Reazione al sito di iniezione (incluso eritema, infiammazione e dolore) Edema	Letargia Edema periferico Dolore Rigidità Sonnolenza	Dolore al torace Distassia Malattia simile all'influenza Piressia	Malessere
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Reazione anafilattica	Shock anafilattico
Infezioni ed infestazioni				Rinofaringite	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento della creatinina nel sangue Aumento della pressione del sangue Aumento dell'urea nel sangue Aumento della gamma-glutamyl transferasi Diminuzione di peso	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia Diabete mellito Gotta Iperlipidemia Aumento dell'appetito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Dolore muscolo-scheletrico Dolore alle estremità	Artralgia Dolore osseo Crampi muscolari Debolezza muscolare Mialgia	Rigidità delle articolazioni Gonfiore delle articolazioni Rigidità muscolo-scheletrica Osteoartrite	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia agli arti inferiori	Vertigini Mal di testa	Parestesia	Compromissione della memoria	
Disturbi psichiatrici	Diminuzione della libido	Perdita della libido Depressione* Cambiamenti d'umore *	Insonnia Irritabilità	Stato confusionale Diminuzione dell'attività Euforia	Ansietà
Patologie renali e urinarie			Nicturia Ritenzione urinaria		Incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile (inclusa mancanza di eiaculazione, disturbi nell'eiaculazione)	Dolore pelvico	Ginecomastia Dolore al seno Atrofia testicolare Dolore testicolare		

Classificazione sistemica organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Ulteriori dati post-marketing Frequenza non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Epistassi	Ortopnea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi		Acne Alopecia Eritema Prurito Rash Orticaria	Vescicola Porpora	Edema angioneurotico
Patologie vascolari	Vampate di calore	Iperensione		Ipotensione	

*Questa frequenza è basata sulla frequenza dell'effetto di classe, comune a tutti gli agonisti del GnRH

Triptorelina causa un aumento transitorio dei livelli circolanti di testosterone entro la prima settimana dopo l'iniezione iniziale della formulazione a rilascio prolungato. Con questo iniziale aumento dei livelli circolanti di testosterone, una piccola percentuale di pazienti ($\leq 5\%$) può manifestare un temporaneo peggioramento dei segni e dei sintomi del carcinoma prostatico (recrudescenza tumorale), che di solito si manifesta con un aumento dei sintomi urinari ($< 2\%$) inclusi disuria ed ematuria e dolore metastatico (5%), che possono essere gestiti a livello di sintomi. Questi sintomi sono transitori e di solito scompaiono in 1-2 settimane. Si sono verificati casi isolati di esacerbazione dei sintomi della malattia, ostruzione uretrale o compressione midollare da metastasi. I pazienti con lesioni vertebrali da metastasi e/o con ostruzione del tratto urinario superiore o inferiore devono quindi essere monitorati con attenzione durante le prime settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli agonisti del GnRH per il trattamento del carcinoma prostatico può essere associato ad un aumento della perdita ossea e può portare ad osteoporosi e ad un aumentato rischio di frattura ossea. Questo può anche portare ad una errata diagnosi di metastasi ossee. Tollerabilità generale nei bambini (vedere paragrafo 4.4). La frequenza delle reazioni avverse viene classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Generale

L'aumento della conta linfocitaria è stato segnalato in pazienti in trattamento con gli analoghi GnRH. Questa linfocitosi secondaria è apparentemente correlata alla castrazione indotta dagli analoghi del GnRH e sembra indicare che gli ormoni gonadici sono coinvolti nell'involutione timica. Con altri prodotti a base di triptorelina, sono state segnalate dopo l'iniezione sottocutanea insolite infiltrazioni sensibili alla pressione al sito di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Le proprietà farmaceutiche di Decapeptyl 22,5 mg ed il suo modo di somministrazione rendono improbabile un sovradosaggio accidentale od intenzionale. Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Test su animali suggeriscono che con dosi più elevate di Decapeptyl 22,5 mg non si avranno altri effetti se non quelli terapeutici voluti sulla concentrazione dell'ormone sessuale e sull'apparato riproduttivo. In caso di sovradosaggio è indicato il trattamento dei sintomi.

Classificazione sistemica organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Ulteriori post-marketing Frequenza non nota
Patologie dell'occhio			Alterazione della vista	Disturbi della vista
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale	Vomito, costipazione, nausea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito di iniezione (incluso dolore al sito di iniezione, eritema ed infiammazione al sito di iniezione)	Malessere	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Shock anafilattico
Esami diagnostici		Aumento di peso		Aumento della pressione del sangue Aumento dei livelli di prolattina nel sangue
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Obesità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore al collo	Mialgia
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa		
Disturbi psichiatrici			Alterazione dell'umore	Labilità emotiva Depressione Nervosismo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento vaginale (inclusa emorragia vaginale, emorragia da sospensione, emorragia uterina, perdite vaginali, sanguinamento vaginale incluso spotting)		Dolore al seno	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Prurito Orticaria Rash	Edema angioneurotico
Patologie vascolari		Vampate di calore		Iperensione

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: L02AE04. Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'ormone liberatore delle gonadotropine *Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici* Triptorelina, un Gn-RH agonista, agisce come potente inibitore della secrezione della gonadotropina quando somministrato in modo continuo e a dosi terapeutiche. Studi su animali e uomini hanno mostrato che, dopo somministrazione di triptorelina, si verifica un iniziale e transitorio aumento dei livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH), dell'ormone follicolostimolante (FSH) e del testosterone nei maschi e estradiolo nelle femmine. La somministrazione cronica e continua di triptorelina determina però una diminuzione della secrezione di LH e FSH e soppressione della steroidogenesi testicolare e ovarica.

Negli uomini con cancro della prostata:

La riduzione dei livelli sierici di testosterone ai livelli normalmente registrati in uomini castrati chirurgicamente si verifica circa 2-4 settimane dopo l'inizio della terapia. Decapeptyl 22,5 mg rilascia 22,5 mg di triptorelina durante un periodo di 6 mesi. Una volta che vengono raggiunti i livelli di castrazione di testosterone, entro la fine del primo mese, i livelli sierici di testosterone sono mantenuti per tutto il periodo in cui il paziente riceve la somministrazione ogni 24 settimane. Questo provoca atrofia accessoria degli organi sessuali. Questi effetti sono generalmente reversibili dopo interruzione del trattamento. L'efficacia del trattamento può essere monitorata controllando i livelli sierici di testosterone e dell'antigene specifico prostatico. Come evidenziato durante il piano di sviluppo clinico, si otteneva il 97% di riduzione media relativa dei valori di PSA al mese 6 con Decapeptyl 22,5 mg. Negli animali, la somministrazione di triptorelina provocava, nei modelli sperimentali, inibizione della crescita di alcuni tumori prostatici ormone-sensibili.

Efficacia clinica e sicurezza nel cancro della prostata

La somministrazione di Decapeptyl 22,5 mg in pazienti con carcinoma prostatico avanzato attraverso una iniezione intramuscolare per un totale di 2 dosi (12 mesi) ha portato sia al raggiungimento dei livelli di castrazione di testosterone nel 97,5% dei pazienti dopo 4 settimane sia il mantenimento dei livelli di castrazione nel 93% dei pazienti dal mese 2 fino al mese 12 di trattamento.

Efficacia clinica e sicurezza nei bambini con pubertà precoce

In uno studio non comparativo, 44 bambini con pubertà precoce (39 bambine e 5 bambini) sono stati trattati con un totale di due iniezioni intramuscolari di Decapeptyl 22,5 mg per 12 mesi (48 settimane). La soppressione delle concentrazioni stimolate di LH ai livelli prepuberali sono stati raggiunti nel 95,5% dei soggetti entro il mese 3, e nel 93,2% e 97,7% dei soggetti rispettivamente al mese 6 e 12. La conseguenza è una regressione o la stabilizzazione delle caratteristiche sessuali secondarie e un rallentamento della maturazione ossea e della crescita. Nelle bambine, la iniziale stimolazione ovarica all'inizio del trattamento, seguita da un aumento degli estrogeni indotto dal trattamento, può portare, nel primo mese, un sanguinamento uterino "da sospensione" di intensità da media a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: In seguito a singola somministrazione intramuscolare di Decapeptyl 22,5 mg in pazienti con carcinoma prostatico, T_{max} è risultata essere di 3 (2-12) ore e C_{max} (0-169 giorni) è risultata essere 40,0 (22,2-76,8) ng/ml. Triptorelina, durante i 12 mesi di trattamento, non ha dato segni di accumulo. Nei bambini con pubertà precoce, T_{max} è risultata essere 4 (2-8) ore e C_{max} (0-169 giorni) è risultata essere 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Distribuzione: I risultati delle indagini di farmacocinetica eseguite in uomini sani indicano che, dopo somministrazione intravenosa del bolo, triptorelina viene distribuita ed eliminata in accordo al modello compartimentale-3 e le corrispondenti emivita sono approssimativamente di 6 minuti, 45 minuti e 3 ore. Il volume di distribuzione allo steady state della triptorelina dopo somministrazione intravenosa di 0,5 mg di triptorelina acetato è approssimativamente di 30 l nei volontari maschi sani. Poiché non c'è evidenza che la triptorelina a concentrazioni clinicamente rilevanti si leghi alle proteine del plasma, sono improbabili interazioni del prodotto che provochino spiazzamento dei siti di legame. **Biotrasformazione:** I metaboliti della triptorelina non sono stati determinati negli umani, comunque i dati farmacocinetici suggeriscono che i frammenti C-terminale prodotti dalla degradazione del tessuto sono o completamente degradati nei tessuti, o rapidamente degradati nel plasma o eliminati dai reni. **Eliminazione:** La triptorelina viene eliminata sia dal fegato sia dai reni. Dopo somministrazione intravenosa 0,5 mg di triptorelina in volontari maschi sani, il 42% della dose è stata escreta nell'urina come triptorelina intatta, percentuale che ha raggiunto il 62% nei soggetti con insufficienza epatica. Poiché la clearance della creatinina (Clcreat) nei volontari sani è stata di 150 ml/min e solo di 90 ml/min nei soggetti con insufficienza epatica, questo indica che il fegato è l'organo principale deputato all'eliminazione della triptorelina. In questi volontari sani, l'emivita veramente terminale della triptorelina è stata di 2,8 ore ed una clearance totale di triptorelina di 212 ml/min, essendo questa dipendente da una combinazione di eliminazione epatica e renale. **Popolazioni speciali:** In seguito a somministrazione intravenosa di 0,5 mg di triptorelina, questa mostrava una emivita di eliminazione di 6,7 ore in soggetti con moderata insufficienza renale (Clcreat 40 ml/min), 7,81 ore in soggetti con grave insufficienza (Clcreat 8,9 ml/min) e 7,65 ore in soggetti con alterata funzionalità epatica (Clcreat 89,9 ml/min). Gli effetti dell'età e della razza sulla farmacocinetica della triptorelina non sono stati studiati in modo sistematico, comunque i dati farmacocinetici ottenuti in giovani volontari maschi sani, di età compresa tra 20 e 22 anni con elevata clearance della creatinina (circa 150 ml/min) indicavano che la triptorelina veniva eliminata due volte più velocemente nella popolazione giovane. Questo è dovuto al fatto che la clearance della triptorelina è correlata alla clearance totale della creatinina, che è noto diminuire con l'età. Dato il largo margine di sicurezza della triptorelina e dato che Decapeptyl 22,5 mg è una formulazione a rilascio prolungato, non si raccomandano aggiustamenti di dosi in pazienti con alterata funzionalità epatica o renale. **Rapporto Farmacocinetica/farmacodinamica** Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica della triptorelina non è facile da definire, in quanto non è lineare ed è tempo-dipendente, perciò, dopo somministrazione acuta in soggetti naïve, triptorelina induce un aumento dose-dipendente delle risposte dell'LH e FSH. Se somministrata in formulazione a rilascio prolungato, triptorelina stimola la secrezione di

LH e FSH durante i primi giorni dopo la dose e, di conseguenza, la secrezione di testosterone. Come evidenziato dai risultati di diversi studi di bioequivalenza, l'aumento massimo del testosterone viene raggiunto dopo circa 4 giorni, con una C_{max} che è indipendente dalla velocità di rilascio della triptorelina. Questa risposta iniziale non è mantenuta nonostante la continua esposizione alla triptorelina ed è seguita da una progressiva diminuzione dei livelli di testosterone. Anche in questo caso, la durata dell'esposizione alla triptorelina può variare in modo sensibile senza influenzare l'effetto generale sui livelli sierici di testosterone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità della triptorelina su organi, che non siano quelli genitali, è bassa. Gli effetti osservati riguardavano prevalentemente l'esacerbazione degli effetti farmacologici della triptorelina. Negli studi di tossicità cronica alle dosi cliniche, triptorelina ha indotto cambiamenti macro e microscopici negli organi riproduttivi dei ratti, cani e scimmie maschi. Questi cambiamenti sono stati considerati come reazioni alla soppressione della funzione gonadica causata dall'attività farmacologica del prodotto. Tali cambiamenti risultavano parzialmente reversibili dopo la sospensione del farmaco. Dopo somministrazione sottocutanea di 10 µg/kg nei ratti nei giorni da 6 a 15 di gestazione, triptorelina non ha provocato alcuna embriotossicità, teratogenicità, o alcun altro effetto sullo sviluppo della prole (generazione F1) o sulle loro capacità riproduttive. Alle dosi di 100 µg/kg, sono stati osservati una riduzione dell'aumento di peso della madre ed un aumentato numero di punti di lisi ossea. Triptorelina non è mutagenico né in vitro né in vivo. Nel topo, non sono emersi effetti oncogenici della triptorelina a dosi fino a 6000 µg/kg dopo 18 mesi di trattamento. Studi di carcinogenesi sui topi a 23 mesi hanno mostrato circa il 100% di incidenza di tumori pituitari benigni a qualunque livello di dose, tuttavia l'aumentata incidenza dei tumori pituitari nei ratti è un effetto comune associato con il trattamento con agonisti del Gn-RH. La sua rilevanza clinica non è nota.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

a) Flaconcino polvere contenente: Poli (DL-lactide-co-glicolide) 75/25 ("PLG75/25")-COOH, Poli (DL-lactide-co-glicolide) 85/15 lauril estere ("PLG85/15"), mannitolo, carmellosa sodica, polisorbato 80 b) Fiala da 2 ml contenente: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezione integra. Usare immediatamente dopo ricostituzione. Da un punto di vista microbiologico, la sospensione pronta per l'uso deve essere usata immediatamente. Se la sospensione non viene utilizzata immediatamente, le condizioni ed il tempo di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione della sospensione ricostituita, fare riferimento al paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione costituita da 1 flaconcino di polvere, 1 fiala solvente da 2 ml, due aghi e una siringa. Flaconcino di vetro tipo I da 6 ml con setto, tappo in bromobutile e cappuccio in alluminio rimovibile. Fiala di vetro tipo I contenente 2 ml di solvente sterile per sospensione.

6.6 Precauzioni particolari per la somministrazione e per altre manipolazioni

La sospensione iniettabile deve essere ricostituita usando una tecnica asettica e usando esclusivamente la fiala di solvente per iniezione fornita nella confezione. Le istruzioni per la ricostituzione, riportate di seguito e nel foglio illustrativo, devono essere seguite rigorosamente. Il solvente deve essere aspirato nella siringa fornita nella confezione usando l'ago per la ricostituzione (20 G, senza il dispositivo di sicurezza) e trasferito nel flaconcino contenente la polvere. La sospensione deve essere ricostituita agitando delicatamente il flaconcino da un lato all'altro (moto orizzontale) per un tempo lungo a sufficienza per ottenere una sospensione omogenea e lattescente. Non capovolgere il flaconcino. È importante verificare che non ci sia polvere non sospesa nel flaconcino. La sospensione ottenuta deve poi essere aspirata nella siringa, senza capovolgere il flaconcino. L'ago usato per la ricostituzione della sospensione deve essere sostituito e usato l'ago per iniezione (20 G, con il dispositivo di sicurezza) per somministrare il prodotto nel muscolo del gluteo. Poiché il prodotto è una sospensione, l'iniezione deve essere effettuata immediatamente dopo la ricostituzione per evitarne la precipitazione. Monouso

Tutto il materiale usato per l'iniezione ed eventuale sospensione non utilizzata devono essere eliminati in un contenitore destinato al loro smaltimento. La sospensione ottenuta non deve essere miscelata con altri medicinali. Se non somministrata immediatamente dopo la ricostituzione, la sospensione deve essere eliminata. Qualsiasi iniezione effettuata in modo scorretto che comporti una perdita di farmaco deve essere immediatamente segnalata al Medico curante. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen S.p.A. - Via Del Bosco Rinnovato 6 - Milanofiori Nord - Palazzo U7 - 20090 Assago (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n.: 026999060

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Det. AAM/PPA n. 411/2018 del 27.04.2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica - rimborsabile in classe A, nota 51

Prezzo al pubblico: € 1.104,40

