

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

**FORMULA:**

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

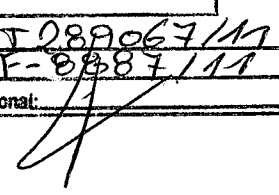
Triptorelina

~~3,75 mg~~ é 11,25 mgExcipientes (según última fórmula aprobada en registro sanitario) c.s.p.**CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA:**

Análogo de la hormona natural LHRH.

**ACCIONES:**Farmacodinamia, Mecanismo de Acción:Sumario

1. Descripción de la acción farmacológica propia
  - 1.1. Acción sobre testosteronemia y genitales masculinos
  - 1.2. Acción sobre receptores LH testiculares
  - 1.3. Acción sobre tumores prostáticas experimentales
  - 1.4. Acción sobre otras hormonas hipofisarias
2. Estudio de Farmacología General (búsqueda de efectos sobre otros sistemas organicos):
  - 2.1. Efectos sobre el SNC
  - 2.2. Efectos sobre el aparato cardiovascular
  - 2.3. Efectos sobre el aparato digestivo
  - 2.4. Efectos sobre el aparato urinario
  - 2.5. Conclusión

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">           27 JUN 2012         </div>
N° Ref.: <u>MT 289067/11</u> N° Registro: <u>F-8887/11</u> Firma Profesional: 

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

1. Resumen de la acción farmacológica:

D-Trp-6-LHRH estimula la liberación de LH (efecto agonista) en cultivos primarios a corto plazo de células de la pituitaria anterior de rata. La presencia de LH en el medio de cultivo se aprecia por radioinmunoensayo (RIA).

Se ha evaluado la secreción media de LH como respuesta a dosis graduales de D-Trp-6-LHRH en 5 experiencias independientes entre si. Los resultados muestran que la cantidad de LH liberada en función de la dosis de D-Trp-6-LHRH administrada. La especificidad de la respuesta de las células pituitarias al D-Trp-6-LHRH queda demostrada por la inhibición de la liberación de LH con agonistas de la LHRH.

1.1. Efecto sobre testosteronemia y genitales masculinos

1.1.1. Castración química: En ratas, la inyección diaria de 10 mcg/kg-1 durante 25 días baja la testosteronemia hasta niveles correspondientes a castración.

1.1.2. Comparación con LHRH natural: En ratas, se ha comparado durante 5 días el efecto producido por dosis crecientes de LHRH natural y de D-Trp-6-LHRH.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

En ambos casos baja, dependiente de la dosis, la testosteronemia; y se observa que 0,6 mcg/kg de D-Trp-6-LHRH producen idéntica disminución máxima que 375 mcg/kg de LHRH natural.

A partir de 3 mcg/kg de D-Trp-6-LHRH disminuye significativamente el peso de los testículos y de la próstata ventral, mientras que LHRH natural no produce significativamente este efecto a ninguna de las dosis estudiadas.

Con 0,12 mcg/kg de D-Trp-6-LHRH se obtiene la misma máxima disminución del número de receptores LH/HCG testiculares que con 15 mcg/kg de LHRH natural.

1.1.3. Forma de liberación gradual: En ratas a las que se administra la forma de liberación prolongada a dosis de 150, 300, 450 y 600 mcg/kg, se observa que la dosis menor no es suficiente para descender la testosterona a nivel de castración; y que las otras 3 dosis producen castración de los animales sin diferencia clara entre las 3 dosis. Ella conduce a pensar, que existe una dosis liminar activa, que en ratas se situaría en los 300 mcg/kg durante 30 días.

1.2. Efecto directo sobre receptores LH testiculares:

Durante 7 días, ratas hipofisectomizadas y estimuladas o no i con HCG, reciben D-Trp-6-LHRH vía s.c. a dosis de 1 y 10 mcg/kg. Al día 7 se observa disminución del número de receptores LH testiculares en las ratas bajo D-Trp-6-LHRH; proporcional a la dosis y mayor en las que además han recibido HCG. Puesto que están hipofisectomizadas, la disminución debe de obedecer a un mecanismo independiente de la secreción gonadotropa y que parece ser un efecto directo.

1.3. Efecto sobre tumores prostáticos experimentales:

1.3.1. El tumor pierde peso y volumen: Dos tipos distintos de tumor de próstata experimental (Segaloff 11095 squamous cell carcinoma y Dunning R3327 adenocarcinoma) después de tratamiento crónico con D-Trp-6-LHRH via s.c. disminuyen claramente de peso y volumen (50%), y disminuye también el peso de testículos y próstata testosteronemia disminuye. Peso de la hipófisis no cambia. Velocidad de crecimiento de Dunning R-3327 H en ratas bajo D-Trp-6-LHRH se hace aproximadamente 4 veces menor.

1.3.2-. La micro encapsulación aumenta la actividad: Ratas con Dunning R-3327-H bajo D-Trp-6-LHRH: la comparación de dosis equivalentes (inyecciones diarias s c VS. inyección IM de liberación gradual (micro cápsulas» demuestra que la actividad del péptidos es superior cuando se administra microencapsulado.

1.3.3. Menor fosforilación tumoral: En ratas con Dunning R-3327 H bajo D-Trp-6-LHRH disminuye la fosforilación endógena celular tumoral. En el otro modelo de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

tumor (carcinoma prostático 11095) bajo D-Trp-6-LHRH se ha observado regresión del tumor y concentraciones del activador del plasminógeno por gramo de proteína (factor co-carcinogénico) 10 veces inferiores que en las células tumorales testigo.

1.4. Sin efecto sobre otras hormonas hipofisarias:

D-Trp-6-LHRH no influye en la concentración en sangre de otras hormonas hipofisarias, tales como ACTH y TSH.

La farmacología general en animales que se describe mas adelante no ha puesto de manifiesto efecto alguno de D-Trp-6-LHRH sobre otros órganos que no fueran los órganos sexuales primarios o secundarios. y ello se ha corroborado en los demás estudios toxicológicos y clínicos que se han llevado a cabo.

De todos modos, y puesto que D-Trp-6-LH RH afecta al eje hipotalamo-hipofisario se han efectuado 2 estudios clínicos para investigar sus posibles efectos sobre otras hormonas hipofisarias.

Condición	LH Release (ng/ml/3hrs)
basal	26.4
+ D-Trp <sup>6</sup> LHRH (10 <sup>-9</sup> M)	91.6
+ D-Trp <sup>6</sup> LHRH (10 <sup>-9</sup> M)	74.0
+ antagonist (10 <sup>-11</sup> M)	
D-Trp <sup>6</sup> LHRH (10 <sup>-9</sup> M)	48.0
+ Antagonist (10 <sup>-10</sup> M)	

Inhibition of [D-Trp<sup>6</sup>]-LHRH Stimulated LH Release  
by an Antagonist

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

LH Release (ng/ml/3 hrs)			
BM 21003	Exp. #1	Exp. #2	Exp. #3
Batch 21-24A			
conc (pM)			
0	18	5	9
10	68	33	68
100	78	50	30
1000	109	71	103
10000	128	62	85

Stimulation of LH Release from Primary  
Cultures of Rat Anterior Pituitary Cells by  
D-Trp<sup>6</sup>-LHRH (BM21003, batch 21-24A)

2. Estudio de farmacología general de D-Trp-6-LHRH:

2.1. Efectos sobre el SNC:

2.1.1. Signos clínicos de acuerdo a una escala de conducta:

En este estudio se emplean grupos de 3 ratones macho Charles River CD1.

Se les administra D-Trp-6-LHRH por inyección s.c. a las siguientes dosis: 0,01-0,03 - 0,10 - 0,30 - 1 mg/kg, bajo un volumen de 0,5 ml/20g de peso corporal.

Disolvente: suero, fisiológico.

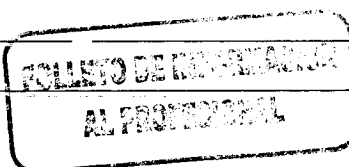
Se les examina al cabo de 30 minutos y 1 - 2 - 3 - 24 - 48 horas después de la administración.

Se valoran, de 0 a 4, los siguientes parámetros:

- toxicidad (letalidad),
- comportamiento (actividad motora, tono muscular, sueno, convulsiones, estereotipos).
- simpático (ojo, secreciones, pilo erección, tránsito intestinal, diuresis).

Resultados:

TECNOFARMA S.A



Página 4 de 45

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

No se produce ninguna muerte dentro de las 48 hs, que dura la experiencia. La actividad motora es ligeramente superior, a lo normal; se observan algunas sacudidas.

Se observa un descenso de la diuresis solo al tiempo 2, horas, y solo en los grupos sometidos a 0,03 y 0,1 mg/kg.

2.1.2. Actividad motora y sus componentes:

A grupos de 7 ratones macho Charles River CD1 se les administra s.c. D-Trp-6-LHRH a dosis de 0,1 y 1 mg/kg en un volumen de 0.5 ml/20 g de peso corporal. La administración se lleva a cabo a los 30 minutos o inmediatamente antes del inicio de la prueba.

Duración de la prueba : 30 minutos  
Control positivo : sulfato de anfetamina 5 mg/kg  
Control negativo : agua.

Se estudian los siguientes parámetros: distancia recorrida, tiempo de reposo, tiempo de deambulación, tiempo de estereotipos, número de estereotipos y movimientos verticales.

La prueba se lleva a cabo en un Optovarimex 3 (Columbus) conectado a un microordenador Apple II.

El porcentaje de variación en los distintos parámetros se calculan por comparación con los controles (= a 100).

Resultados:

A las 2 dosis de la prueba, D-Trp-6-LHRH no modifica los parámetros estudiados, en la hora siguiente a la inyección y en comparación con los testigos sometidos a inyección S.C. de agua.

D-anfetamina induce el previsible aumento en la actividad motora.

2.1.3. Prueba de pérdida de capacidad motora (test de Julou y Courvoussier):

Ratones macho Charles River CD1 se distribuyen al azar en grupos de 20 animales c/u. Sosteniendo el animal por la cola y cabeza abajo, se ponen en contacto sus patas de atrás con una varilla de metal de 2 mm de diámetro, 25 cm de largo y a 30 cm por encima de la mesa; el criterio requiere que el animal se agarre de la varilla y se levante en menos de 5 segundos.

Esta prueba se efectúa a los 30-60-120 y 180 minutos después de administración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

s.c. de las sustancias en estudio.

D-Trp-6-LHRH se inyecta a dosis de 0,01-0,1 y 1 mc/kg en un volumen de 0,1 ml/10 g.

Control positivo: diazepam a dosis 1 mg/kg.

Resultados:

Los resultados se expresan como diferencia de porcentaje de caídas en comparación con los testigos.

Diazepam da lugar a mayor pérdida del reflejo de tracción (85% de caídas), que tiende a disminuir lentamente con el tiempo (55% de caídas al cabo de 3 horas).

A la dosis de 0,01 mg/kg, D-Trp-6-LHRH no tiene efecto. A las dosis de 0,1 y 1 mg/kg los efectos son idénticos, se observa un incremento a los 30 minutos, que alcanza un máximo (35 a 40% de caídas) al cabo de 1 hora, y regresa más bien rápidamente (10 a 20% de caídas al cabo de 3 horas).

2.1.4. Efecto sobre la temperatura corporal:

Ratones macho Charles River CD1 se distribuyen en grupos de lo animales cada uno.

Se administra D-Trp-6-LHRH s.c. a las dosis de 0,1 y 1 mg/kg.

Control negativo: agua, S.C.

Control positivo: apomorfina HC1, a 1 mg/kg s.c. Volumen inyectado: 0,5 ml/20 g de peso corporal. Se toma la temperatura inguinal de los ratones a los 30 minutos y a 1-1; 5-2-3 y 4 horas de la inyección mediante un transductor cutáneo HI y un termómetro electrónico Ellab.

Resultados:

Apomorfina produce el efecto previsible: un descenso significativo de la temperatura corporal (4,17 grados C) que se normaliza al cabo de 2 horas.

D-Trp-6-LHRH no ejerce ningún efecto sobre la temperatura corporal a ninguna de las dosis estudiadas.

2.1.5. Interacción con reserpina:

Ratones macho Charles River CD1 se distribuyen en grupos de 10, y se les administra una inyección s.c de D-Trp-6-LHRH a dosis de 0,1 y 1 mg/kg en la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

primera prueba, y de 0,01-0,03 y 0,1 mg/kg en la segunda prueba.

Control positivo: imipramina a dosis de 6 y 10 mg/kg s.c.

Todas las sustancias se inyectan 30 minutos después de inyección IP de solución recién preparada de reserpina (3 mg/kg) en ácido ascórbico al 2%.

La temperatura inguinal se toma cada hora durante 4 horas, y se evalúa la ptosis de acuerdo con la siguiente escala (Rubin):

- 0 = ojo abierto
- 1 = ojo 1/4 cerrado
- 2 = ojo 1/2 cerrado
- 3 = ojo 3/4 cerrado
- 4 = ojo cerrado.

Resultados:

Primera Prueba: D-Trp-6-LHRH muestra solamente a la dosis de 0,1 mg/kg un antagonismo significativo, de la caída de temperatura corporal inducida por la reserpina durante las 2 primeras horas: no se producen efectos apreciables sobre la ptosis. Imipramina muestra a la dosis 10 mg/kg s.c. un antagonismo significativo de la hipotermia reserpínica, aunque sea un antagonismo de corta duración. Por otra parte, ejerce un mayor antagonismo de la ptosis.

Segunda Prueba: El antagonismo a la reserpina de D-Trp-6-LHRH no se confirma a la dosis de 0,1 mg/kg s.c. Imipramina a 6 mg/kg s.c. proporciona un significativo antagonismo a la hipotermia reserpínica a la 2ª y 3ª hora, así como ptosis durante las primeras 2 horas.

2.1.6. Interacción con convulsivantes:

Antagonismo a Pentetrazol:

Ratones macho Charles River CD1 se distribuyen en grupos de 20 cada uno. Se tratan con las sustancias en estudio 30 minutos después de inyectarles pentetrazol.

La dosis umbral para una mortalidad del 100% debida a pentetrazol se determina mediante inyección s.c. de 100-120-125 y 130 mg/kg de pentetrazol. La dosis elegida (125 mg/kg) se corresponde con la literatura (P. Gouret, 1972).

D-Trp-6-LHRH se administrase a dosis de 0,01; 0,1 y 1 mg/kg en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal.

Control positivo: diazepam a la dosis de 0,3 mg/kg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Se anota el tiempo de latencia a la primera convulsión cionica, a la primera convulsión tónica y a la muerte.

Resultados:

Diazepam muestra un claro antagonismo de las convulsiones clínicas, previniendo la aparición de convulsiones tónicas en 17 de 20 ratones; además, las convulsiones de 3 ratones no eran estadísticamente significativas.

D-Trp-6-LHRH es significativamente eficaz contra convulsiones tónicas y cionicas a las dosis de 0,1 y 1 mg/kg, y contra la mortalidad a 1 mg/kg. Existe par lo tanto una relación dosis-efecto.

Antagonismo a estriquina:

Ratones macho Charles River CD1 se distribuyen en grupos de 20 cada uno. Se les administra D-Trp-6-LHRH a las dosis de 0,01; 0,1 y 1 mg/kg en un volumen de 0,1 ml/10g.

Control positivo: diazepam a la dosis de 1 mg/kg

Una dosis de 0,5 mg/kg de sulfato de estriquina (Merck) se inyecta en la vena caudal de los animales, 30 minutos después de inyección s.c. de la sustancia en estudio. Se mantienen los animales en observación durante 2 horas después de la inyección del agente convulsivante, y se hace el recuento de muertes.

Resultados:

La siguiente tabla muestra el porcentaje de mortalidad:

Sustancia	Dosis mg/kg	% de mortalidad (intervalo confianza 5%)
Control	0	95 (100-75)
Diazepam	1	20 (6-44)
D-Trp-6-LHRH	0,01	100
D-Trp-6-LHRH	0.10	90 (99-68)
D-Trp-6-LHRH	1,00	80 (94-56)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

2.1.7. Efecto sobre la sedación inducida por barbitúricos:

Potenciación de la narcosis barbitúrica:

En esta prueba se emplean grupos de 6 ratones hembra Charles River CD1.

Primero se determina la dosis máxima de pentobarbital que no da lugar a somnolencia en ningún animal. La somnolencia se establece sobre la base de perdida de reflejo de enderezamiento cuando se coloca el animal patas arriba. La prueba se lleva a efecto con 3 dosis de pentobarbital: 19,5 - 21,0 y 24 mg/kg vía IP.

Treinta minutos después de la dosis umbral de pentobarbital se administran las sustancias en estudio:

D-Trp-6-LHRH a dosis de 0,1 y 1 mg/kg s.c. en un volumen de 0,1 ml/ratón;

Control positivo: diazepam a 1 mg/kg

Resultados:

La dosis umbral de pentobarbital para este estudio es 21 mg/kg.

D-Trp-6-LHRH no induce somnolencia a ninguna de las dosis estudiadas.

Diazepam induce somnolencia on los 6 animales; promedio de tiempo de sueno, 24,3 minutos (15,95 - 32,65).

2.1.8. Prolongación de la narcosis barbitúrico:

En las mismas condiciones descritas en el apartado anterior, se administran 3 dosis de pentobarbital (33 - 36 y 39 mg/kg) IP, para determinar la dosis minima que da lugar a narcosis en todos los animales.

Primera prueba:

Se inyecta D-Trp-6-LHRH 30 minutos antes que el barbitúrico (33 mg/kg) a dosis de 0,1 y 1 mg/kg.

Segunda prueba:

Se inyecta D-Trp-6-LHRH a dosis de 0,01 y 0.03 mg/kg 30 minutos antes de pentobarbital a 36 mg/kg IP.

Controles activos: diazepam 1 mg/kg; sulfato de anfetamina 5 mg/kg

Se considera tiempo de narcosis al transcurrido entre la pérdida del reflejo de enderezamiento y la recuperación del mismo.

Resultados:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Primera Prueba: Sulfato de anfetamina produce un reducción significativa ( $p < 0,05$ ) del tiempo de narcosis. Ni diazepam ni D-Trp-6-LHRH modifican significativamente el tiempo de narcosis.

Segunda Prueba: La anfetamina reduce significativamente el tiempo de narcosis ( $p < 0,01$ ) mientras que D-Trp-6-LHRH no tiene este efecto a las dosis de 0,01 y 0,03 mg/kg.

2.1.9. Actividad analgésica:

Central (test de placa caliente):

Ratas macho Charles River se distribuyen en grupos de los animales tratados y 20 testigos, o de 15 animales tratados y 30 testigos. Todos ellos se colocan individualmente sobre una placa metálica calentada a 56°C.

Se anota el tiempo de reacción nociceptiva: se lamen las patas delanteras. Los analgésicos aumentan el tiempo de reacción, que en los controles es de aproximadamente 10 segundos.

Se administra D-Trp-6-LHRH vía s.c. a diversas dosis:

- Administración única de 0,002 - 0,005 y 0,01 mg/kg 1 hora antes de la prueba. Control positivo, dextromoramida, 2 mg/kg.
- Administración única de 0,002 - 0,02 y 0,1 mg/kg 1 ó 3 horas antes de la prueba comparación con sulfato de morfina a 10 mg/kg.
- Administración subaguda de 0,05 y 0,01 mg/kg durante 4 días, el último día 1 hora antes de la prueba. Como control se administra sulfato de morfina en estas mismas condiciones a la dosis de 10 mg/kg.
- Administración subaguda de 0,02 - 0,05 y 0,1 mg/kg durante los días, el último día 1 hora antes de la prueba. Como referencia se administra dextromoramida, durante el mismo tiempo y a la dosis de 2 mg/kg.

Resultados:

Los controles positivos fueron eficaces en su totalidad, por lo tanto validan los resultados de las pruebas, que muestran que D-Trp-6-LHRH no posee actividad analgésica central, salvo un único efecto moderadamente significativa ( $p < 0,05$ ) a la dosis de 0,05 mg/kg durante 4 días.

2.1.10. Analgesia central y periférica:

Grupos de 8 ratas macho Charles River. Sprague Dowley sometidas a dieta hídrica durante 18 horas reciben una inyección de 0,1 ml de solución acuosa de levadura al 5% en la superficie plantar trasera derecha. Una hora después de la inyección se les administra la sustancia en estudio por inyección s.c. bajo un

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

volumen de 0,5 mg/100 g de peso corporal.

Treinta minutos y 1,2 y 3 hora después de la administración de la sustancia en estudio se mide el umbral dolorosos determinado por la presión mínima necesaria (en g) para provocar la retirada de la pata.

Existen baremos para la pata normal y la pata inflamada, siendo esta ultima más sensible. Los analgésicos centrales aumentan el valor del baremo en ambas, mientras que los analgésicos periféricos tienen un efecto mas acusado en la pata inflamada.

D-Trp-6-LHRH se inyecta a dosis de 0.1 y 1 mg/s.c.

Control positivo: sulfato de morfina a dosis de 10 mg/kg

Resultados:

Se produce un evidente aumento de la sensibilidad en la pta control con el tiempo; este fenómeno esta bien conocido, y aparentemente se debe a la repetición del estímulo doloroso.

La morfina ejerce el efecto analgésico previsto. D-Trp-6-LHRH no tiene efecto analgésico notable (solamente un 33% después de 1 hora y a la dosis de 1 mg/kg).

2.1.11. Interacción con oxotremorina:

Se determina la dosis limite de oxotremorina que no da lugar a fenómenos colinérgicos periféricos (salivación, lagrimeo o diarrea) ni centrales (temblor, temperatura). A modo preventivo se administra una dosis umbral de eserina y concentraciones crecientes de D-Trp-6-LHRH, a fin de determinar si alguna de ellas produce una potenciación de los efectos colinérgicos de la oxotremorina.

A grupos de 20 ratones macho Charles River CD1 se les administra eserina (0,4 mg/kg) o D-Trp-6-LHRH (0,01-0.1 y 1 mg/kg) bajo un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal. S.C.

Al cabo de 30 minutos se les administra IP 0,09 mg/kg de oxotremorina. Entonces se aíslan los animales para evaluar la aparición de temblor (15 minutos después de inyectar la oxotremorina), salivación, lagrimeo y diarrea (30 minutos después de la inyección de oxotremorina) según una escala de 0 a 10:

0 = ausencia total de efecto

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

- 5 = temblores intermitentes trazas de saliva en papel de filtro, parpados húmedos, diarrea ligera.
- 10 = temblor continuado, salivación abundante, lagrimeo abundante, diarrea importante en la jaula.

La temperatura corporal se mida 60 minutos después de la inyección de oxotremorina, con un termómetro electrónico Ellab y una sonda rectal RM4.

Resultados:

A pesar de la ausencia de efecto sobre los fenómenos lagrimeo, diarrea), la eserina potencia significativamente la hipotermia. A las dosis de 0,1 y 1 mg/kg, D-Trp-6-LHRH potencia algunos de los efectos de la oxotremorina (diarrea, salivación) pero carece de efecto sobre los demás: temblor temperatura (efectos centrales) y lagrimeo (efecto periférico).

2.2. Efecto sobre el aparato cardiovascular:

2.2.1. Efecto específico del producto en ratas anestesiadas:

Se distribuyen ratas macho Wistar en grupos de 5. Se anestesian con 1,25 mg/kg de etilcarbamato vía IP, y bajo ventilación mecánica.

Se aísla su arteria carótida, se cateteriza y se conecta a un transductor de presión Narco tipo RP 1500.

Se estudia el efecto específico de D-Trp-6-LHRH I - V a 3 dosis (0,1 - 0,3 - 1 mg/kg) sobre los parámetros cardiovasculares: Pulso, presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, ECG, a los tiempos 1, 2, 5, 10, 15 y 30 minutos después de la inyección.

Resultados:

Se observan los siguientes cambios significativos:

Aumento dosis dependiente de la presión sanguínea:

- sin efecto con 0,1 mg/kg IV;
- muy moderado (7 y 12% máxima) con 0,3 mg/kg;
- considerable (33%) con 1 mg/kg

Las 2 últimas dosis representan 200 y 600 veces la dosis terapéutica.

El máximo se alcanza en 1 o 2 minutos, y el regreso a los valores iniciales es más rápido cuando la hipertensión es de moderada importancia.

- Moderada reducción de la frecuencia cardíaca: de 12 a 17% independientemente de la dosis.
- No se modifica la forma del ECG

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

2.2.2. Interacción con las modificaciones de la presión sanguínea inducidas por adrenalina, noradrenalina, acetilcolina e isoprenalina, en rata anestesiada:

Las condiciones experimentales son las mismas descritas precedentemente se inyectan las siguientes sustancias en la vena pudenda, bajo un volumen de 0,1 ml/100 g a las dosis siguientes:

Adrenalina	:	0,005 - 0,010 mg/kg, según la capacidad de respuesta del animal.
Noradrenalina:		0,005 - 0,10 mg/kg
Acetilcolina	:	0,0025 mg/kg;
Isoprenalina	:	0,004 mg/kg

Se administra D-Trp-6-LHRH IV a las dosis de 0,1 o 1 mg/kg; si con esta última dosis se observa un efecto sobre la presión sanguínea, se prueba una dosis intermedia (0,3 mg/kg).

La primera sustancia se inyecta de 5 a 30 minutos después de D-Trp-6-LHRH. Se imprime en continuo la presión sanguínea y se integran los valores medios.

Resultados:

D-Trp-6-LHRH no modifica el efecto hipotensor de acetilcolina e isoprenalina.

D-Trp-6-LHRH no modifica el aumento de presión inducido por noradrenalina y adrenalina, ni la hipertensión media. De todos modos, en 3 de las 5 ratas sometidas a 1 mg/kg, la duración de la hipertensión se ha duplicado, aproximadamente.

2.2.3. Efectos sobre la presión sanguínea del perro anestesiado: efecto intrínseco e interacción con 5-hi2[droxitriptamina y dopamina:

Perros machos y hembras sin características especiales se distribuyen en grupos de 3. Se anestesian con 35 mg/kg de mebubarbital IV. Se mantiene la anestesia a lo largo de la experiencia mediante perfusión de este mismo agente a razón de 5 mg/kg/hrs. En un fisiógrafo Narco se imprimen los siguientes datos:

- presión sanguínea sistólica y diastólica;
- pulso;
- débito aórtico;
- débito arterias femoral;



Los flujos se miden en continuo con catéteres electromagnéticos colocados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

alrededor de las arterias y conectados a un debitómetro Narco.

El efecto específico de la inyección de D-Trp-6-LHRH sobre la vena safena cateterizada se estudia con 3 dosis (0,030 0,09 y 0,3 mg/kg), junta con su efecto sobre 2 mediadores: dopamina y 5-hidroxitriptamina. Cada dosis se administra a 3 perros distintos.

Resultados:

El análisis de los resultados muestra que D-Trp-6-LHRH no modifica la presión sanguínea sistólica ni diastólica, el débito aórtico ni femoral, ni el pulso; el único efecto que se observa es un aumento de menos del 10% en perros sometidos a la dosis más baja (0,03 mg/kg). Por esta sustancia no tiene efecto sobre la hipertensión inducida por 5-hidroxitriptamina ni por dopamina.

2.3. Efectos sobre la secreción gástrica:

2.3.1. Efecto sobre la secreción gástrica basal en la rata no anestesiada (rata Shay):

Cuatro grupos de 8 ratas macho Sprague Dowley (Charles River) se someten a dieta hídrica durante 24 horas. Se les efectúa ligadura de piloro después de laparotomía bajo ligera anestesia.

Las sustancias se administran por inyección s.c. 30 minutos después de la ligadura, bajo un volumen de 0,5 ml/100 g en agua destilada. D-Trp-6-LHRH se administra a dosis de 0,1 y 1 mg/kg y el agente de referencia (sulfato de atropina) a dosis de 1 mg/kg.

Cuatro horas después de la ligadura se sacrifican los animales y se separa su contenido gástrico.

Se estudian los siguientes parámetros:

- volumen segregado
- pH
- acidez libre (indicador dimetilaminazobenzol, pH 3,5)
- acidez total (indicador fenolftaleína, pH 8,5)
- poder tampón (acidez diferencial)

Resultados:

El sulfato de atropina reduce acusadamente tanto el volumen de jugo gástrico como la acidez total (-50%).

D-Trp-6-LHRH es inactivo a la dosis de 0,1 mg/kg; a la dosis de mg/kg aumenta

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 11,25 mg**

la secreción gástrica.

2.3.2. Estudio en la rata Gosh y Schild (método modificado de Gosh y Schild; Techincal sheet Nr. 63 – J. Pharmacol. (Paria) 1982; 13: 489 – 493:

Ratas macho Wistar Iffa Credo se distribuyen grupos de 8 animales, se tienen en ayunas durante 48 hrs. y luego se anestesian con 6 ml/kg de uretano al 25%, en inyección IM. Se les introduce un catéter en el esófago y se fija 5 mm por debajo del cardias; otro catéter se les introduce en el duodeno y se fija por debajo del píloro.

Después de lavado el estómago con una cantidad discrecional de suero fisiológico a 37,6°C, se establece un debido constante de 0,7 ml/min. Después de un período de estabilización de 30 minutos, se recoge en perfundido cada 10 minutos y se titula la acidez con NaOH 0,01 N (viraje de fenolftaleína).

Los 3 primeros especímenes se emplean para calcular la acidez basal media.

Bajo un volumen de 0,5 ml/100 g de peso corporal se inyectan las siguientes sustancias:

- pentagastrina (sustancia de referencia): 0,005 mg/kg;
- suero fisiológico: para los animales testigo;
- D-Trp-6.LHRH a dosis de 0,1 y 1 mg/kg

Resultados:

El control positivo pentagastrina aumenta 8 veces la secreción gástrica. D-Trp-6-LHRH es inactivo a este, respecto en las 2 dosis estudiadas.

2.4. Actividad espasmolítica en íleon aislado:

Se ha investigado un efecto inhibitor de P-Trp-6-LHRH sobre las contracciones de ileon aislado inducidas por acetilcolina, serotonina, histamina y cloruro de bario en baño de mantenimiento.

Métodos:

Se emplean fragmentos de ileon de cobayo, de animales de ambos sexos, suspendidos en solución de Tyrode ventilada a 29°C.

Para cada agonista se establece una curva dosis-respuesta, y para el estudio de la sustancia problema se elije la dosis que produce aproximadamente el 75% de la contracción máxima.

Se añade D-Trp-6-LHRH al baño de mantenimiento 60 segundos antes de añadir el agonista. Acetilcolina e histamina se investigan cada 3 minutos con 30

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

segundos de contacto; cloruro de bario cada 5 minutos con 15 segundos de contacto y serotonina cada 5 minutos con 15 segundos de contacto.

D-Trp-6-LHRH se investiga a concentraciones de  $10^* - 5 M$  a  $10^* - 6 M$  con 2 fragmentos por agonista.

Resultados:

D-Trp-6-LHRH a la concentración de  $10^* - 6 M$  tiene poco o ningún efecto; sin embargo, a la concentración de  $10^* - 5M$  potencia la acetilcolina y el cloruro de bario. A  $10^* - 5 M$ , la propia sustancia muestra ligeras propiedades contractoras cuando el agonista es la serotonina.

Efectos sobre la diuresis:

2.5.1. Excreción de agua y electrolitos:

Grupos de 8 ratas macho Wistar se mantienen en ayunas de agua y alimentos durante 16 horas antes de la prueba y a lo largo de la misma.

Las sustancias se administran disueltas en suero fisiológico, por inyección s.c. en un volumen de 0,2 ml/100 g. Simultáneamente, los animales reciben suero fisiológico por vía oral a razón de 2,5 ml/100 g.

Se recoge la orina de 6 horas. Se determinan los siguientes parámetros:

- Volumen de orina
- Calcio y potasio por fotometría de llama
- Cl- por colorimetría en electrodos de plata
- Ácido úrico, por método enzimático

Se estudian las siguientes sustancias:

- Furosemida (control positivo) : 20 mg/kg, s.c.
- b-Trp-6-LHRH : 0,1 mg/kg s.c.
- D-Trp-6-LHRH : 1,0 mg/kg s.c.
- Un grupo testigo recibe suero fisiológico, a razón de 0,2 ml/100 g

Las pruebas se repiten una semana más tarde, cambiando los grupos de tratamiento.

Resultados:

El control positivo, furosemida, produce el efecto significativo previsto.

A dosis de 0,1 y 1,0 mg/kg, D-Trp-6-LHRH no tiene efecto alguno sobre la excreción urinaria e agua y electrolitos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

2.6. Conclusión el estudio de farmacología general:

Los estudios para determinar la posible acción de D-Trp-6-LHRH sobre los demás sistemas orgánicos no relacionados con su acción terapéutica se han llevado a cabo a dosis muy superiores a las empleadas en terapéutica humana, es decir:

S:C. : En ratones y ratas, a dosis comprendidas entre 0,02 y 1 mg/kg  
IV : En ratas, a dosis de 0,1; 0,3 y 1 mg/g  
En perros, a dosis de 0,03; 0,09 y 0,3 mg/kg

Se ha investigado los efectos secundarios y/o no deseados del producto sobre los distintos sistemas orgánicos, de acuerdo con las pruebas que quedan descritas y que conducen a la conclusión siguiente:

La investigación de efectos farmacológicos secundarios a la administración de D-Trp-6-LHRH no revela ninguna acción del producto sobre los sistemas nervios, cardiovascular, digestivo y renal.

A posologías muy elevadas y muy superiores a las dosis empleadas en terapéutica humana puede existir interferencia con el sistema adrenérgico del animal.

**DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)**

1. Estudio farmacocinética de una preparación de liberación gradual de D-Trp-6- LHRH en ratas y perros:

1.1. Estudio en ratas:

Se han llevado a Cabo 4 experiencias, de las que se describen aquí las 2 primeras dirigidas a demostrar que no se produce acumulación del producto y que efectivamente existe una relación dosis/efecto.

Experiencia 1:

Administración s.c. reiterada, durante 25 días, de D-Trp-6-LHRH en solución acuosa:

Se han llevado a cabo esta experiencia para confirmar que no se produce acumulación de D-Trp-6-LHRH.

A 12 ratas macho Sprague-Dowley se les administra a diario, s.c., D-Trp-6-LHRH a dosis de 10 ug/kg bajo un volumen de 0,5 ml/kg. Cada día, antes de la inyección, se extraen muestras de sangre a la mitad de los animales, alternando cada grupo 1 día si y otro no. Se investiga D-Trp-6-LHRH mediante radioinmunoensayo.

Resultados:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

D-Trp-6-LHRH no se acumula en ratas después de administración reiterada de la dosis de 10 ug/kg durante 25 días;

La eliminación de D-Trp-6-LHRH es rápida, con una semivida biológica, en ratas, de solo algunas horas: presumiblemente menos de 6, a la luz de los niveles residuales a las 24 horas.

Experiencia 2:

Administración de dosis crecientes de D-Trp-6-LHRH por inyección IM de la forma de microcápsulas de liberación gradual:

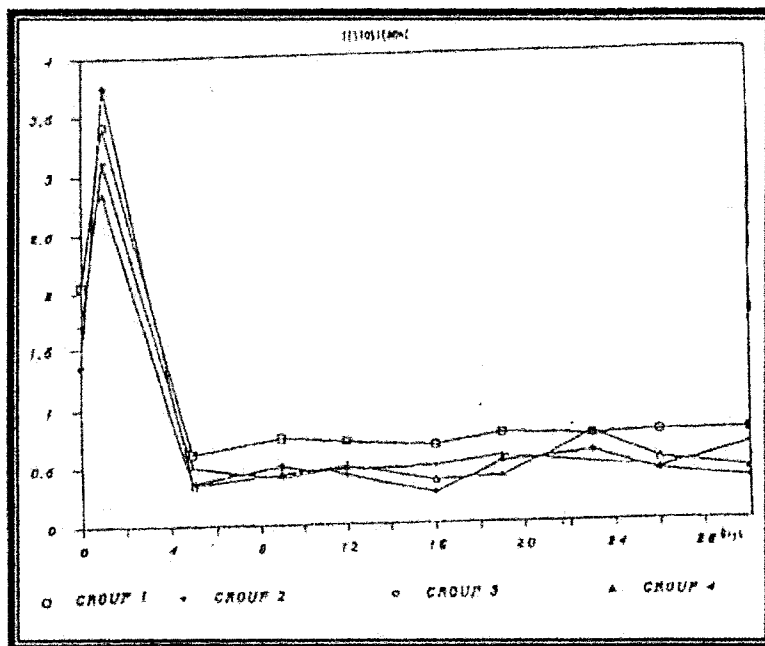
Este estudio se lleva a cabo para valorar la relación dosis-efecto mediante la caída de los niveles plasmáticos de testosterona.

Veinticuatro ratas macho Sprague Dowley con un peso individual de 300-400 g se distribuyen en grupos de 6 animales.

Las microcápsulas contenidas en una jeringuilla (3 mg de D-Trp-6-LHRH) se suspenden en la cantidad de vehiculo necesario para obtener un volumen de 5 ml.

Se administran las siguientes dosis:

Grupo 1: 150 ug/kg de D-Trp-6-LHRH mensualmente; volumen 0,25. ml/kg = 0,0750,10 ml/animal



Grupo 2: 300 ug/kg de D-Trp-6-LHRH mensualmente; volumen 0,5 ml/kg = 0.15 -0,20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

ml/animal

Grupo 3: 450 ug/kg de D-Trp-6-LHRH mensualmente; volumen 0,75 ml/kg = 0,2250,30 ml/animal

Grupo 4: 600 ug/kg de D-Trp-6-LHRH mensualmente; volumen 1 ml/kg = 0,30 - 0,40 ml/animal

Se extraen muestras de sangre a: TO-24 horas-5 días - 9 - 12 - 16 - 19 - 23 - 26 y 30. Testosterona y D-Trp-6-LHRH se investigan mediante RIA.

Resultados:

Niveles plasmáticos de D-Trp-6-LHRH:

Después de una fase de liberación rápida del péptido que proporciona elevadas concentraciones al tiempo.24 horas, las microcápsulas liberan lentamente el principio activo, cuyas concentraciones disminuyen progresivamente durante el periodo de la experiencia.

Niveles plasmáticos de testosterona:

Después de un efecto estimulador inicial que produce un aumento de la testosteronemia al tiempo 24 horas, la testosterona plasmática permanece en un nivel estable a lo largo de todo el periodo de la experiencia. Los análisis estadísticos de los niveles plasmáticos de testosterona en relación con la dosis de D-Trp-6-LHRH revelan una diferencia significativa entre la dosis de 150 ug/kg y las dosis superiores. No es evidente ninguna diferencia entre los resultados relativos a las dosis de 300, 400 y 600 ug/kg. (Ver grafico).

De modo que en las condiciones experimentales adoptadas cabe concluir que:

- La forma de microcápsulas de liberación gradual libera D-Trp-6-LHRH con regularidad durante 1 mes, después de un nivel alto de liberación inicial, presumiblemente relacionado con la presencia de principio activo en la superficie de las microcápsulas.
- Se estima la dosis efectiva en 300 ug/kg, es decir lo ug/kg/día; dosis mas elevadas no producen descensos notables de los niveles plasmáticos de testosterona.

1.2. Estudio en perros: Se llevan a cabo 3 estudios:

- a) TRIPTORELINA 11,25 MG 11,25 mg en solución acuosa, IV;
- b) TRIPTORELINA 11,25 MG 11,25 mg en solución acuosa, s.c.;
- c) TRIPTORELINA 11,25 MG 11,25 mg en microcápsulas, IM;

Los dos primeros se emplean como base para establecer el perfil farmacocinético de D-Trp-6-LHRH y se constituyen la referencia para la administración de las microcápsulas de liberación gradual.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

a) Triptorelina 11,25mg 11,25 mg en solución acuosa IV

A dos perros Beagle machos se les administran 100 µg de D.Trp-6-LHRH disueltos en 1,5 ml de suero fisiológico.

Se extraen muestras de sangre a los tiempos siguientes:

0-1-5-10-20-40-60-75-90-120-135-150 min y 3-4-5-6 y 7 horas

Se determina el contenido de D.Trp-6. LHRH por radioinmunoensayo

b) Triptorelina 11,25 mg 11,25 mg en solución acuosa s.c.

b.1) Estudio de los niveles plasmáticos de D-Trp-6-LHRH:

A seis perros Beagle machos se les administra s.c. 100 µg de D-Trp-6-LHRH en 1,5 ml de suero fisiológico. Esta dosis corresponde a 5,95 – 8,33 µg/kg, en relación con el peso de cada animal.

Se extrae sangre a los tiempos siguientes: 0-15-30-45-60 minutos, y 2-3-4-6-8-12-24 y 30 horas.

Se determina D-Trp-6-LHRH por radioinmunoensayo.

b.2.) Estudio de la excreción urinaria de D-Trp-6-LHRH:

Tres perros Beagle se tratan s.c. con 100 µg de D-Trp-6-LHRH.

Se recogen muestras de orina durante los periodos 0,0,1 h, 1-2 h, 2-3 h 3-4 h, 4-5 h, 5-6 h, 6-8 h, 8-10 h, 10-12 h, 12-24 h.

A 2 de los animales se les extrae sangre a los tiempos 0-1-2-3-4-5-6-8 -10-12 y 24 horas, que coinciden con los, tiempos de cateterización de la vejiga.

Se llevan a cabo los análisis por radioinmunoensayo. Se determina la cantidad de DTrp-6-LHRH inalterado en orina.

Resultados:

La administración aguda de 100 µg de D-Trp-6-LHRH por inyección s.c. y por inyección IV, en solución, se ha empleado para determinar los parámetros farmacocinéticos fundamentales de la sustancia.

Biodisponibilidad: la absorción es total y rápida después de administración s.c. (Cmax: 13,07 5,56 ng/ml; tmax: 1,04 ± 0,49 h).

Distribución: la distribución fuera del sector vascular es moderada (VD: 542 ± 189 ml/kg).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Eliminación: es rápida ( $t_{1/2}$ : 2,16  $\pm$  0,20 h), y fundamentalmente metabólica. La excreción renal de D-Trp-6-LHRH constituye aproximadamente el 20% de la dosis inyectada (DI T: 43,50  $\pm$  16,90 ml/min; CI R 0,2 CI T).

c) Triptorelina 11,25 mg 11,25 mg en microcápsulas, IM:  
Se determinan los niveles séricos de testosterona y D-Trp-6-LHRH.

A los mismos 6 perros empleados precedentemente se les administra D-Trp-6-LHRH en forma de microcápsulas. Entre ambas experiencias se les permite descansar una semana.

Se elige la dosis en relación con el estudio toxicológico.

A cada perro se le administra el contenido de una jeringuilla (3 mg de D-Trp-6-LHRH) que en relación con el peso de los animales corresponde a las siguientes dosis: 0,19-0,18-0,18-0,25-0,22-0,20 mg/kg/mes. Las extracciones de sangre se efectúan a los días 0-1-4-7-11-14-18-21-24-28-31.

Se determinan testosterona y D-Trp-6-LHRH por radioinmunoensayo

Resultados:

Testosterona:

Los cambios en los niveles séricos de testosterona indican un estímulo inicial de las células gonadotróficas. Este estímulo es máximo a las 3 horas de la inyección de microcápsulas, y desaparece al día 4. Se obtiene castración de los animales entre los días 4 y 7, y se mantiene hasta el término de la experiencia (día 31).

D-Trp-6-LHRH:

Se produce una fase inicial de liberación rápida del D-Trp-6-LHRH presente en la superficie de las microcápsulas, que conduce a unas concentraciones plasmáticas del orden de 4 ng/ml a las 24 horas después de la inyección. La suspensión libera regularmente el principio activo durante 1 mes y da lugar a unas concentraciones plasmáticas medias de 0,37  $\pm$  0,12 ng/ml entre los días 4 y 31.

A la luz del aclaramiento plasmático total en animales, las curvas de concentraciones medias indican un índice medio de liberación de D-Trp-6-LHRH de 22,0  $\pm$  7,7  $\mu$ g /día entre los días 4 y 31.

La biodisponibilidad de la forma de suspensión de microcápsulas determinada a partir de las áreas bajo las curvas experimentales se considera subestimada,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

puesto que el promedio es 37,9 +/- 9,7%.

2. Evaluación de los niveles plasmáticos de testosterona en ratas como respuesta a la administración de microcápsulas de D-Trp-6-LHRH (en base a varios lotes de formulación de liberación gradual):

Se ha investigado la actividad disminuidora de la concentración plasmática de testosterona propia de varios lotes de la formulación de D-Trp-6-LHRH de liberación gradual vía IM.

Se distribuyen ratas macho Sprague-Dowley en grupos de 8 a 10 animales. En cada experiencia, cada grupo de animales de reparte el contenido de una jeringuilla.

Cada animal recibe IM una suspensión del material en estudio en suero fisiológico con 1% de Tween y 1% de metilcelulosa (a 2% de carboximetilcelulosa). El material en estudio que se inyecta se determina en relación con el contenido de D-Trp-6- LHRH (carga de los núcleos) de las microcápsulas determinado por HPLC.

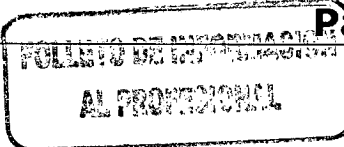
Volumen inyectado: aproximadamente 0.3 ml; Liberación prevista: 2,5 µg g/día durante 28-30 días.

Se extraen muestras de sangre por punción cardiaca a los días 0 (control)-1-2-5-9- 13/14-20-28/30.

La testosterona plasmática (ng/ml) se determina por RIA

EFFECT OF SUSTAINED RELEASE D-TRP <sup>6</sup> -LHRH ON PLASMA TESTOSTERONE IN RATS							
Plasma Testosterone (ng/ml)							
Sustained Release Form (i.m.)	Day 0	Day 2	Day 5	Day 9	Day 13-14	Day 20	Day 28-30
Control	--	1.49 ± 0.86	2.18 ± 1.28	2.21 ± 1.71	3.14 ± 1.49	3.61 ± 1.67	2.19 ± 1.75
C733-087-1 2.5 µg/day	--	5.65 ± 1.75	0.60 ± 0.17	0.94 ± 0.23	0.90 ± 0.32	0.80 ± 0.23	0.80 ± 0.24
% Variation		+279.19	-72.48	-57.47	-68.79	-77.44	-63.47
C733-087-4 2.5 µg/day	--	4.45 ± 0.75	0.60 ± 0.16	0.89 ± 0.09	0.84 ± 0.18	0.64 ± 0.25	0.83 ± 0.59
% Variation		+198.66	-72.48	-59.73	-73.25	-82.27	-62.10

El grupo control esta formado por 2 grupos de 8 animales.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Para los 5 últimos lotes de producción se establece un control adicional se extrae sangre a todas las ratas el día 0, antes de inyectarles las microcápsulas.

Entre los días 30 y 33 después de la inyección de la, forma de liberación gradual se sacrifican los animales y se disecciona el lugar de inyección para determinar la cantidad de material no biodegradado. En todos los casos se observan solo trazas o bien nada en absoluto.

Resultados:

El contenido de D-Trp-6-LHRH se determina en 7 jeringuillas distintas procedentes de 6 diferentes lotes de producción.

Se obtienen los siguientes resultados:

Lote de liberación gradual	Contenido de D-Trp-6-LHRH (límites 2,20% ± 0,5% p/p)
C733-087-1	2,66%
C733-087-4	2,63%
C867-005-44	2,58%
C867-008-23	2,66%
C867-0-10-42	2,54%
C867-011-42	2,62%
C867-014-30	2,42%

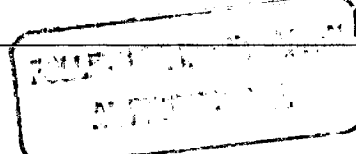
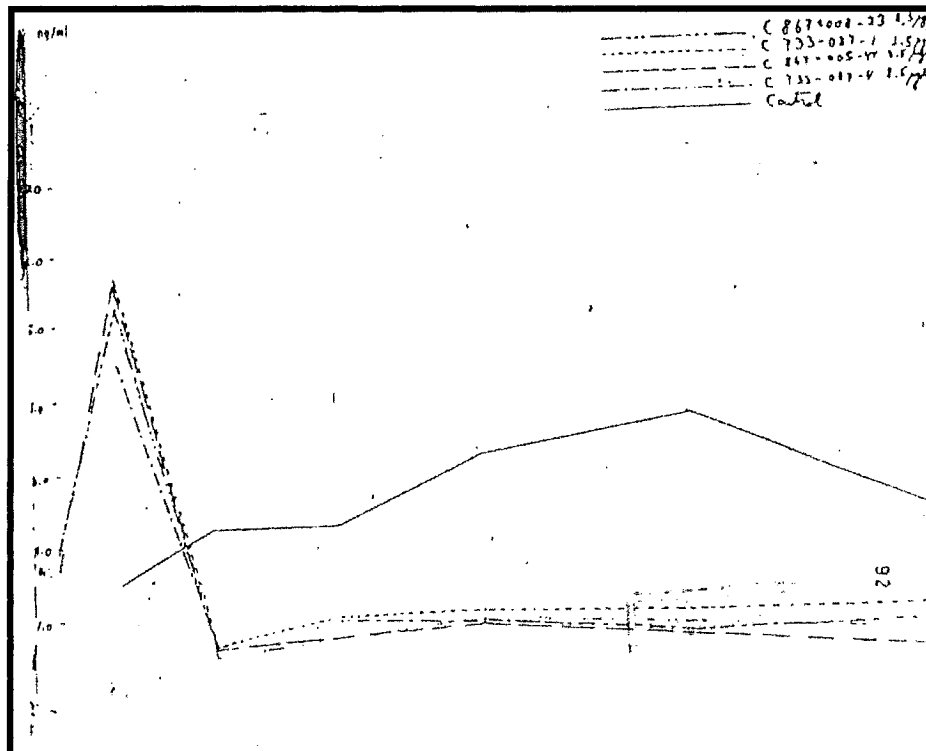
Los resultados de la determinación de testosterona plasmática se dan en las tablas 1 y 2 y las curvas correspondientes en las figuras -1 y 2, de las páginas siguientes (77, 78, 79 y 80).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

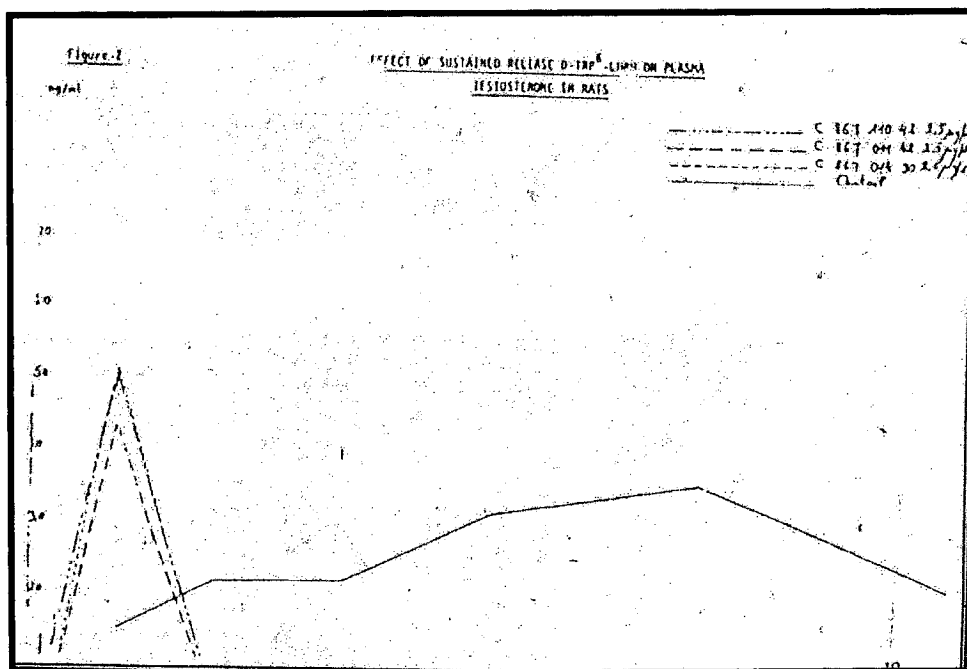
EFFECT OF SUSTAINED RELEASE D-TRP<sup>6</sup>-LHRH ON PLASMA  
TESTOSTERONE IN RATS  
Plasma Testosterone (ng/ml)

Sustained Release Form (i.m.)	Day 0	Day 2	Day 5	Day 9	Day 13-14	Day 20	Day 28-30
<u>C-867-005-44</u> 2.5 µg/day	1.71 ± 0.78	5.56 ± 1.37	0.56 ± 0.24	--	0.80 ± 0.40	--	0.59 ± 0.26
% Variation	--	+273.15	-74.31		-74.52		-73.06
<u>C-867-006-23</u> 2.5 µg/day	1.96 ± 1.32	5.25 ± 2.30	0.45 ± 0.24	--	0.87 ± 0.59	--	0.58 ± 0.40
% Variation	--	+252.35	-79.36		-72.29		-73.52
<u>C-867-110-42</u> 2.5 µg/day	1.19 ± 0.92	5.02 ± 1.95	0.59 ± 0.20	--	0.75 ± 0.21	--	0.47 ± 0.21
% Variation	--	+236.91	-72.94		-76.11		-78.54
<u>C-867-011-42</u> 2.5 µg/day	0.59 ± 0.41	4.32 ± 1.13	0.46 ± 0.17	--	0.73 ± 0.30	--	0.46 ± 0.19
% Variation	--	+189.93	-78.90		-76.75		-79.00
<u>C-867-014-30</u> 2.5 µg/day	0.58 ± 0.39	5.12 ± 1.46	0.57 ± 0.17	--	0.75 ± 0.23	--	0.40 ± 0.20
% Variation	--	+243.62	-73.85		-76.11		-81.74





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**



3. Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos (dosis única):

La castración química, electo biológico del D-Trp-6-LHRH, hace posible el estudio farmacocinético de este péptido después de administración de la forma de liberación gradual. Por lo tanto, se procede a un estudio farmacocinético empleando una única administración s.c. de la forma de liberación inmediata de D-Trp-6-LHRH.

3.1. Protocolo experimental:

Pacientes:

Seis varones con un promedio de edad de 24,2 años (23 a 26). El estudio se efectúa bajo la supervisión del Dr. J. Thebault (Applibio, 4 bis bd Stalingrad, 94600, Choisyle-Roi, Francia).

Tratamiento:

A los pacientes se les administra una inyección s.c., en la fosa supra escapular, de 100 mcg de D-Trp-6-LHRH (late 1878 V) en solución en 1,5 ml de suero fisiológico. Los pacientes están en ayunas desde 10 horas antes de la inyección y no toman alimento alguno hasta 2 horas después.

Muestras:

Se extraen muestras de sangre mediante punción venosa a los siguientes tiempos: TO

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

(antes de inyectar)-15-30-45-60 minutos, y 1-2-3-4-6-8-12-18-24 y 30 horas.

Se recoge la sangre en tubas heparinizados, a los que se añade 0,1 ml de aprotinina par 1 ml de sangre, al efecto de impedir cualquier lisis enzimática de la sustancia. Se centrifuga y decanta. Se distribuye el suero en 2 partes alícuotas, y se congela a -20° C hasta momento del ensayo.

Método de Análisis:

Los análisis se llevan a cabo mediante radio inmunoensayo empleando el antisuero y el método desarrollados en el departamento del Prof. Dray (INSERM Unit U207- Institut Pasteur).

Interpretación:

De los datos experimentales (Cmax y Tmax) se obtiene las coordenadas de los picos de concentración plasmática de D-Trp-6-LHRH.

TIME	SUBJECT 1	SUBJECT 2	SUBJECT 3	SUBJECT 4	SUBJECT 5	SUBJECT 6	M ± S
0	0.10	0.07	0.05	0.06	0.08	0.06	0.07 ± 0.02
15'	2.23	1.37	1.23	1.32	1.63	1.18	1.50 ± 0.41
30'	1.89	1.76	1.62	1.61	1.51	1.74	1.68 ± 0.13
45'	1.15	1.56	1.36	1.44	1.85	1.88	1.54 ± 0.29
60'	1.42	1.90	1.23	1.47	1.47	1.56	1.52 ± 0.23
2 h	0.94	1.13	0.92	1.07	0.98	1.25	1.05 ± 0.13
3 h	0.70	0.74	0.76	0.70	0.65	1.04	0.76 ± 0.14
4 h	0.49	0.75	0.52	0.58	0.64	0.67	0.61 ± 0.10
6 h	0.43	0.57	0.41	0.55	0.49	0.49	0.49 ± 0.06
8 h	0.33	0.48	0.30	0.49	0.38	0.33	0.39 ± 0.08
12 h	0.21	0.42	0.18	0.25	0.25	0.19	0.25 ± 0.09
18 h	0.15	0.28	0.13	0.15	0.17	0.15	0.17 ± 0.05
24 h	0.11	0.20	0.09	0.11	0.08	0.09	0.11 ± 0.04
30 h	0.09	0.12	0.07	0.07	0.09	0.08	0.09 ± 0.02

PLASMA CONCENTRATIONS (ng.ml<sup>-1</sup>) OF DTRP6-LHRH IN THE HEALTHY VOLUNTEER FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF 100 MCG IN SOLUTION FORM

Las semividas biológicas se calculan por interpolación monoexponencial entre los tiempos 3 a 4 hs. y 18 horas (t 1/2).

Las áreas bajo las curvas de concentraciones plasmáticas se calculan por el método trapezoidal lineal a partir de los datos experimentales entre los tiempos 0 y 18 h, y por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

extrapolación con referencia a la semivida biológica después del tiempo 18 h (AUC).

Los aclaramientos totales se calculan a partir de las dosis administradas, y las áreas bajo las curvas sobre la base de la hipótesis de total biodisponibilidad de la dosis administrada (CI T). Esta hipótesis parece ser razonable a la vista de la vía y forma de administraciones como a la luz de los resultados obtenidos en perros (comparación IV/SC).

El volumen de distribución se calcula a partir de los valores del aclaramiento total y de la semivida biológica (VD).

Resultados:

La tolerancia clínica ha sido excelente.

Resultados experimentales:

En la tabla 1 se dan las concentraciones plasmáticas de D-Trp-6-LHRH.

Análisis farmacocinéticos:

Las variaciones cronológicas en las concentraciones plasmáticas de D-Trp-6-LHRH después de inyección s.c. de 100 mcg indican que la absorción es rápida y da lugar a una concentración plasmática máxima de  $1,85 \pm 0,23$  ng/ml, que se obtiene después de un periodo medio de  $0,63 \pm 0,26$  horas.

Después del pico de concentración se produce una fase aparente de distribución que dura 3 o 4 horas, seguida por una fase aparente de eliminación mas lenta, con una semivida promedio de  $7,6 \pm 1,6$  horas (6,4 a 10,6 h).

El aclaramiento total media del plasma de D-Trp-6-LHRH es  $161,7 \pm 28,6$  ml/min (110,4 a 197,2 ml/min). Este valor es notablemente mas alto que el que se observa en perros para la misma dosis de 100 mcg y la misma vía de administración s.c.

Teniendo en cuenta la semivida biológica mas prolongada en humanos que en perros, este aclaramiento conduce a un volumen de distribución medio de  $104,1 \pm 11,7$  litros.

Los resultados globales se dan en la tabla 2.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

TABLE 2							
	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm s$
$C_{max}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	2.23	1.90	1.62	1.61	1.85	1.98	1.85 ± 0.25
$t_{max}$ (h)	0.25	1.0	0.50	0.5	0.75	0.75	0.63 ± 0.20
$t_{1/2}$ (h)	7.85	10.62	6.86	6.66	7.35	6.40	7.52 ± 1.50
A.U.C.(ng.ml <sup>-1</sup> .h)	9.33	15.10	8.45	10.36	10.32	10.08	10.64 ± 2.30
$Cl_r$ (ml.min <sup>-1</sup> )	174.9	110.1	197.2	160.9	181.6	165.3	161.7 ± 28.8
$T_e$ (h)	118.9	101.5	117.1	92.7	102.8	91.6	104.1 ± 11.7

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF DTRP6-LHRH IN THE HEALTHY VOLUNTEER  
FOLLOWING SUBCUTANEOUS INJECTION OF 100 MCG IN SOLUTION FORM.

4. Estudio de los niveles hemáticos de D-Trp-6-LHRH en pacientes con carcinoma prostático (inyección IM de 3,75 mg de la formulación de liberación gradual):

Este estudio se lleva a cabo con 6 pacientes de edades comprendidas entre 65 y 84 años (promedio,74). Durante los primeros 7 días se les administran inyecciones s.C. de 100 ug de D-Trp-6-LHRH. Los resultados de esta primera fase se muestran en la tabla 3. Al octavo día se, les administra a todos una inyección 1M de 3,75 mg del, D-Trp-6-LHRH.

Resultados:

Después de un pico durante las primeras 24 horas, debido aparentemente a la liberación del principio activo adherido a la superficie de las microcápsulas, se estabilizan las concentraciones por un periodo prolongado, a niveles que varia de un paciente a otro.

Las graficas de variación de la concentración plasmática de D-Trp-6-LHRH después de inyectar la forma de liberación gradual, desde el día 8 al 32 (D1 a D25), se dan en la Fig. 1 y en la Fig. 2.

Para cada paciente, las concentraciones plasmáticas medias de D-Trp-6-LHRH dependen simultáneamente del aclaramiento del principio activo y del ritmo de liberación de la forma microcápsulas. Sin ser perfectamente estables, estos niveles

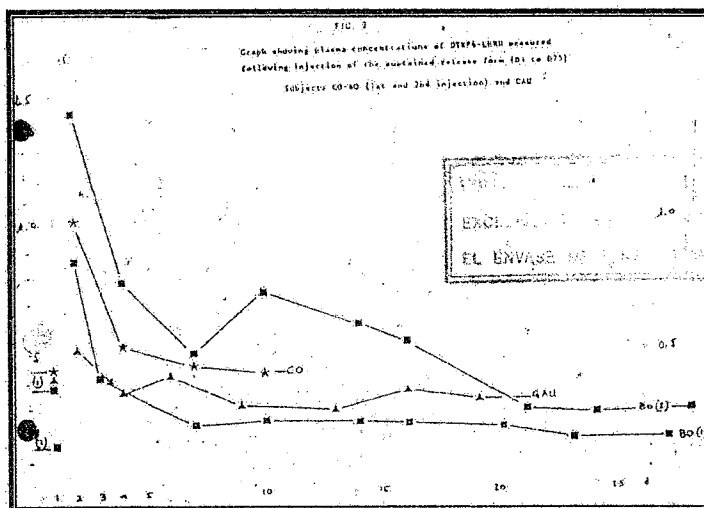
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

plasmáticos muestran variaciones muy moderadas para un mismo paciente y un mismo lote de microcápsulas.

Teniendo en cuenta los niveles medios de un paciente y el aclaramiento total de DTrp-6-LHRH determinado después de administración s.c., es posible determinar un ritmo media para cada paciente (Ka). Los resultados obtenidos indican un ritmo media global de  $46.6 \pm 7$  mcg/día para el conjunto de pacientes.

El paciente BO tiene un intervalo que oscila entre 36 mcg/día (inyección N° 1) hasta 77 mcg/día (inyección N°2). Excluyendo este paciente, el promedio que se obtiene con los otros 5 resulta ser muy homogéneo:  $49 \pm 6$  mcg/día (intervalo: 39 a 52,5 mcg/día).

Después de la fase inicial de acusada liberación del D-Trp-6-LHRH fijado en la superficie de las microcápsulas, puede considerarse que la forma de liberación gradual libera el principio activo a razón de aproximadamente 50 mg/día. Este ritmo de liberación en humanos resulta ser considerablemente mas elevado que el que se ha medido en perros ( $22 +1- 8$  mcg/día).



**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

TABLE 3

PATIENTE	SA	FL	CI	CO	BO	GU	$\bar{C}_{12}$
<b>1. IM, S.C.</b>							
$\bar{C}_{12}$ (ng ml <sup>-1</sup> )	1.08 ± 0.21	1.49 ± 0.24	1.58 ± 0.30	1.41 ± 0.22	0.91 ± 0.11	1.30 ± 0.20	1.28 ± 0.24
$\bar{C}_{24}$ (ng ml <sup>-1</sup> )	0.15 ± 0.04	0.22 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.32 ± 0.11	0.17 ± 0.05	0.32 ± 0.07	0.28 ± 0.15
A 1/2 (h)	9.2	8.6	8.5	15.8	15.4	12.4	11.7 ± 2.4
A.U.C. (ng ml <sup>-1</sup> h)	20.52	15.34	10.80	21.24	15.31	14.24	15.01 ± 4.19
ClT (ml min <sup>-1</sup> )	134.4	104.5	154.3	74.0	104.9	102.2	118.1 ± 33.0
V <sub>d</sub> (l)	124.2	80.8	113.3	101.9	143.3	110.4	113.4 ± 31.4
<b>2. IM, I.M.</b>							
$\bar{C}_{12}$ (ng ml <sup>-1</sup> )	0.23 ± 0.12	0.33 ± 0.07	0.22 ± 0.11	0.48 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.34 ± 0.05	0.32 ± 0.12
A.U.C. (ng ml <sup>-1</sup> h)	178.92	133.43	121.39	154.73	201.84	174.76	-
Superclearance period	323	219	224	310	327	219	-
F % (super.)	20.8	29.0	39.4	23.3	41.4	35.8	33
F % (30 days)	53	46	49	70	46	56	53
V <sub>d</sub> (ml/day)	52.5	39.1	48.9	53.3	34.1	50.3	46.4 ± 7.1

a injection

Al igual que en el estudio con perros, es decir, sobre la base calculo de las áreas bajo la curva de concentración plasmática después de administración S.C. e IM y teniendo en cuenta las dosis administradas por las 2 vías, se ha determinado la biodisponibilidad de la forma microcápsulas de liberación gradual. A la vista de las determinaciones plasmáticas efectuadas a lo largo de periodos variables (desde lo días en paciente CO hasta 28 días en el paciente BO -2a. inyección), se ha considerado adecuado corregir las biodisponibilidades determinadas previamente (F,% exper.) partiendo de la hipótesis de que el ritmo de liberación permanece estable a lo largo del intervalo teórico entre 2 administraciones (F% 30 días).

Bajo estas condiciones, la biodisponibilidad de la microcápsulas es del orden del 35% aproximadamente considerando solo el periodo experimental. y del SJ% aproximadamente considerando el intervalo teórico entre 2 administraciones (28 días).

Estos resultados globales se resumen en la tabla N°3 que incluye datos relativos tanto a administración s.c. como IM.

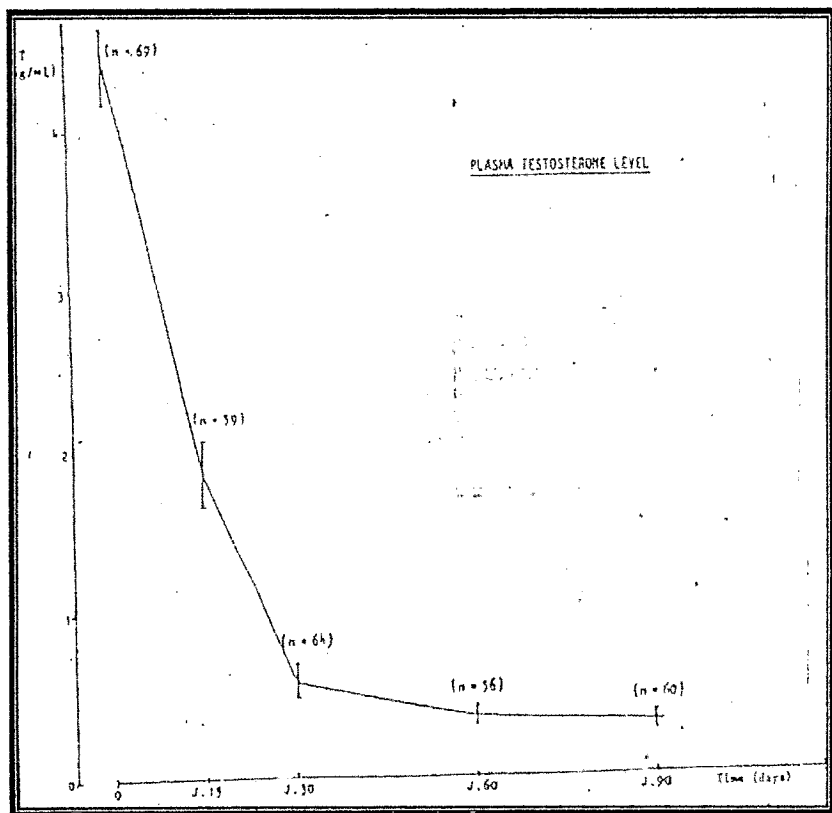
**5. Estudio de dosis diarias reiteradas:**

Estudio piloto, abierto en pacientes con carcinoma prostático a quienes se administra D-Trp-6-LHRH en inyecciones diarias de 100 ug. Se han monitorizado los niveles plasmáticos de testosterona durante los 90 días del estudio en 69 pacientes, y los de LH en 76 pacientes.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

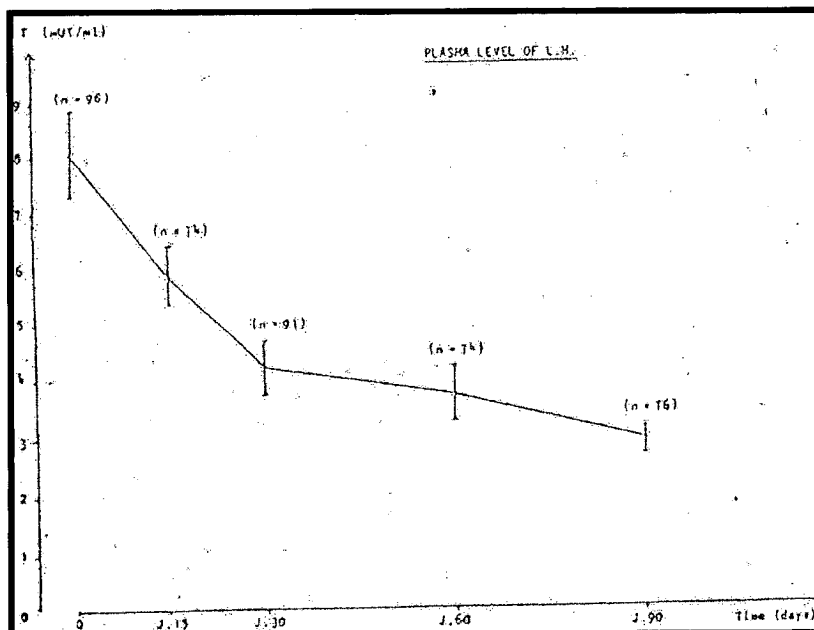
<b>Niveles plasmáticos de testosterona</b>					
	Día 0	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90
Nº pacientes	69	59	64	56	60
Promedio	4,45	1,85	0,58	0,36	0,33
s.e.m. (+-)	0,25	0,20	0,01	0,06	0,06
<b>Niveles plasmáticos de LH</b>					
	Día 0	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90
Nº pacientes	96	74	91	74	76
Promedio	8,05	5,88	4,18	3,72	2,94
s.e.m. (+-)	0,79	0,53	0,48	0,49	0,28



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

**Farmacocinética:**Estudio farmacocinético en voluntarios sanos (dosis única): 11

La castración química, efecto biológico del D-Trp-6-LHRH, hace imposible el estudio farmacocinético de este péptido; después de administración de la forma de liberación gradual. Por lo tanto, se procede a un estudio farmacocinético empleando una única administración s.c. de al forma de liberación inmediata de D-Trp-6-LHRH.

Protocolo experimental:Pacientes: 1

Seis varones con un promedio de edad de 24,2 años (23 a 26). El estudio se efectúa bajo la supervisión del Dr. J. Thebault (Applibio, 4 bis bd Stalingrad, 94600 Choisy-le Roi, Francia).

Tratamiento:

A los pacientes se les administra una inyección s.c., en la fosa supraescapular, de 100 mcg de D-Trp-6-LHRH (late 1878 V) en solución de 1,5 ml de suero fisiológico. Los pacientes están en ayunas desde 10 horas antes de la inyección y no toman alimento alguno hasta 2 horas después.

Muestras:

Se extraen muestras de sangre mediante punción venosa a los siguientes tiempos: TO (antes de inyectar)-15-30-45-60 minutos, y 1-2-3-4-6-8-12-18-24 y 30 horas.

Se recoge la sangre en tubos heparinizados a los que se añade 0,1 ml de aprotinina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

por 1 ml de sangre, al efecto de impedir cualquier lisis enzimática de la sustancia. Se centrifuga y decanta. Se distribuye el suero en 2 partes alícuotas y se congela a 20 grados C hasta el momento del ensayo.

Método de análisis:

Los análisis se llevan a cabo mediante radioinmunoensayo empleando el antisuero y el método desarrollados en el departamento del Prof. Dray (Inserm Unit U207 - Institut Pasteur (238)).

Interpretación:

De los datos experimentales (Cmax y Tmax) se obtienen la coordenadas de los picos de concentración plasmática de D-Trp-6-LHRH.

Las semividas biológicas se calculan por interpolación monoexponencial entre los tiempos 3 o 4 h y 18 h (t1/2).

Las áreas bajo las curvas de concentraciones plasmáticas se calculan por el método trapezoidal lineal a partir de los datos experimentales entre los tiempos 0 y 18 h y por extrapolación con referencia a la semivida biológica después del tiempo 18 h (AUC).

Los aclaramientos totales se calculan a partir de las dosis administradas, y las áreas bajo las curvas sobre la base de la hipótesis de total biodisponibilidad de la dosis administrada (CI T). Esta hipótesis parece ser razonable a la vista de la vía y forma de administración, así como a la luz de los resultados obtenidos en perros (comparación IV/SC).

El volumen de distribución se calcula a partir de los valores del aclaramiento total y de la semivida biológica (VD).

Resultados:

La tolerancia clínica ha sido excelente.

Resultados experimentales:

En la tabla 1 se dan las concentraciones plasmáticas de D-Trp-6-LHRH.

Análisis farmacocinéticos:

Las variaciones cronológicas en las concentraciones plasmáticas de D-Trp-6-LHRH después de inyección s.c. de 100 mcg indican que la absorción es rápida y da lugar a una concentración plasmática máxima de  $1,85 \pm 0,23$  ng/ml, que se obtiene después de un periodo medio de  $0,63 \pm 0,26$  horas.

Después del pico de concentración se produce una fase aparente de distribución que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

dura 3 o 4 horas, seguida por una fase aparente de eliminación, más lenta, con una semivida promedio de  $7,6 \pm 1,6$  horas (6,4 a 10,6 h).

El aclaramiento total media del plasma de D-Trp-6-LHRH es  $161,7 \pm 28,6$  ml/min (110,4 a 197,2 ml/min). Este valor es notablemente mas alto que el se observa en perros para la misma dosis de 100 mcg y la misma vía de administración s.c.

Teniendo el cuenta la semivida biológica mas prolongada en humanos que en perros, este aclaramiento conduce a un volumen de distribución medio de  $104,1 \pm 11,7$  litros.

Los resultados globales se dan en la Tabla 2.

Estudios de los niveles hemáticos de D-Trp-6-LHRH en pacientes con carcinoma prostático (inyección IM de 3,75 mg de la formulación de liberación gradual):

Este estudio se lleva a cabo con 6 pacientes de edades comprendidas entre 65 y 84 anos (promedio, 74), Durante los primeros 7 días se les administran inyecciones s.c. de 100 ug de D-Trp-6-LHRH. Los resultados de esta primera fase se muestran en la Tabla 3. Al octavo día se les administra a todos una inyección IM de 3,75 mg de D-Trp-6-LHRH.

Resultados:

Después de un pico durante las primeras 24 horas, debido aparentemente a la liberación del principio activo adherido a la superficie de las microcápsulas, se estabilizan las concentraciones por un periodo prolongado a niveles varían de un paciente a otro.

Las graficas de van ion de la concentración plasmática de D-Trp-6-LHRH después de inyectar la forma de liberación gradual, desde el día 8 al 32 (D1 a D25), se dan en la Fig. 1 (pacientes BA, FL, GI) y en la Fig. 2 (pacientes CO. BO. con 2 inyecciones, GAU).

Para cada paciente, las concentraciones plasmáticas medias de D-Trp-6-LHRH dependen simultáneamente del aclaramiento del principio activo y del ritmo de liberación de la forma microcápsulas. Sin ser perfectamente estables, estos niveles plasmáticos muestran variaciones muy moderadas para un mismo paciente y un mismo late de microcápsulas. Teniendo en cuenta los niveles medios de un paciente y el aclaramiento total de D-Trp-6-LHRH determinado después de administración s.c., es posible determinar un ritmo medio para cada paciente (K<sub>0</sub>). Los resultados obtenidos indican un ritmo medio global de  $46,6 \pm 8,0$  mcg/día para el conjunto de pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

El paciente BO tiene un intervalo que oscila entre 36 mcg/día (inyección N°1) hasta 77 mcg/día (inyección N°2). Excluyendo este paciente, el promedio que se obtiene con los otros 5 resulta ser muy homogéneo:  $49 \pm 6$  mcg/día (intervalo: 39 a 52,5 mcg/día).

Después de la fase inicial de acusada liberación del D-Trp-6-LHRH fijado en la superficie de las microcápsulas, puede considerarse que la forma de liberación gradual libera el principio activo a razón de aproximadamente 50 mg /día. Este ritmo de liberación en humanos resulta ser considerablemente mas elevado que el que se ha medido en perros ( $22 \pm 8$  mcg/día).

Al igual que en el estudio con perros, es decir, sobre la base calculo de las áreas bajo la curva de concentración plasmáticas después de administración s.c e IM, y teniendo en cuenta las dosis administradas par las dos vías, se ha determinado la biodisponibilidad de la forma microcápsulas de liberación gradual.

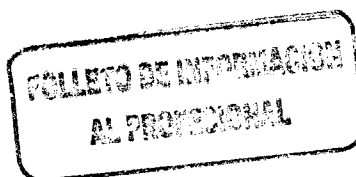
A la vista de las determinaciones plasmáticas efectuadas a lo largo de periodos variables (desde lo días en el paciente CO hasta 28 días en el paciente BO -2da. inyección), se ha considerado adecuado corregir las biodisponibilidades determinadas previamente (F% exper.), partiendo de la hipótesis de que el ritmo de liberación permanece estable a lo largo del intervalo teórico entre 2 administraciones (F% 30 días).

Bajo estas condiciones, la biodisponibilidad de las microcápsulas del orden el 35% aproximadamente considerando solo el periodo experimental y del 53% aproximadamente considerando el intervalo teórico entre 2 administraciones (28 días).

Estos resultados globales ser resumen en la tabla N°3, que incluye datos relativos tanto a administración s.c. como IM.

Estudio de dosis diarias reiteradas:

Estudio piloto, abierto, en pacientes con carcinoma prostático, a quienes se administra D-Trp-6-LHRH en inyecciones diarias de 100 ug. Se han monitorizados los niveles plasma-boos de testosterona durante los 90 días del estudio en 69 pacientes, y los de LH en 76 pacientes.



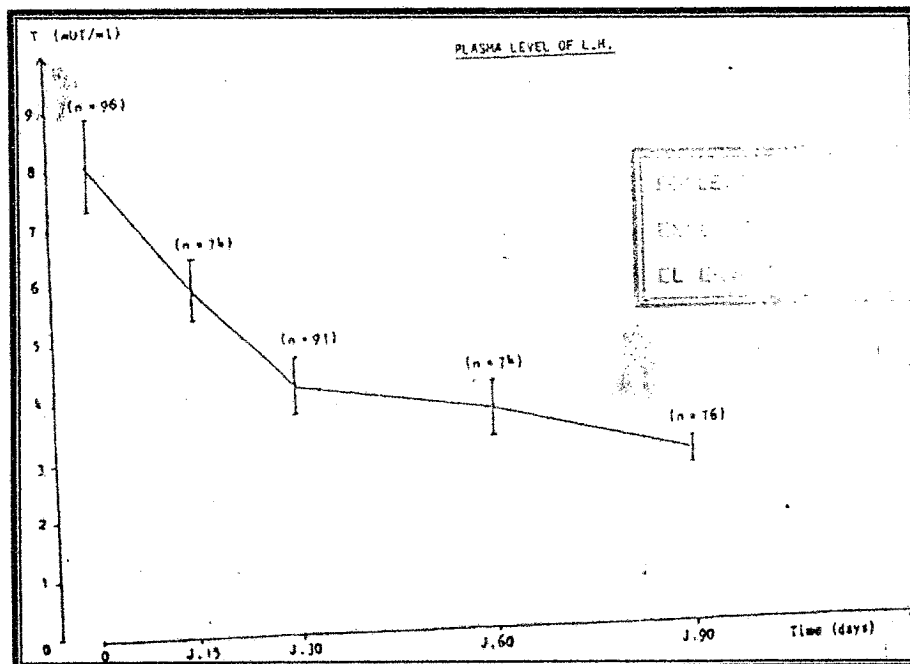
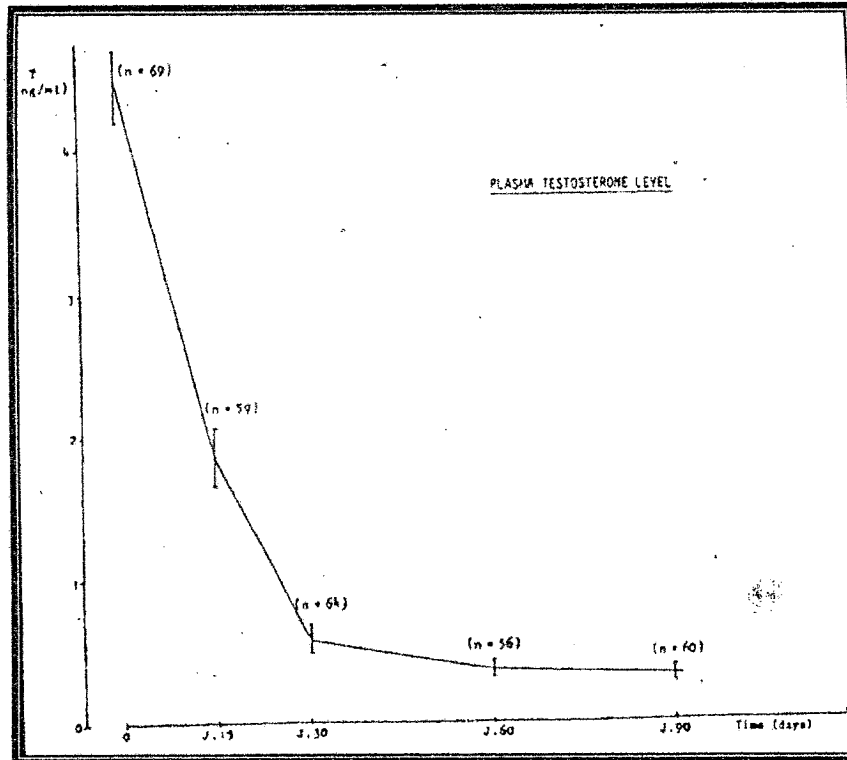
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Resultados:

<b>Niveles plasmáticos de testosterona</b>					
	Día 0	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90
Nº pacientes	69	59	64	56	60
Promedio	4,45	1,85	0,58	0,36	0,33
s.e.m. (+-)	0,25	0,20	0,01	0,06	0,06
<b>Niveles plasmáticos de LH</b>					
	Día 0	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90
Nº pacientes	96	74	91	74	76
Promedio	8,05	5,88	4,18	3,72	2,94
s.e.m. (+-)	0,79	0,53	0,48	0,49	0,28

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**



**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECCABLE 11,25 mg**

TIME	SUBJECT 1	SUBJECT 2	SUBJECT 3	SUBJECT 4	SUBJECT 5	SUBJECT 6	M ± s
0	0.10	0.07	0.05	0.06	0.08	0.06	0.07 ± 0.02
15'	2.23	1.37	1.23	1.32	1.63	1.18	1.50 ± 0.41
30'	1.89	1.76	1.62	1.61	1.51	1.74	1.58 ± 0.13
45'	1.15	1.56	1.36	1.44	1.85	1.88	1.54 ± 0.28
60'	1.42	1.90	1.23	1.47	1.47	1.66	1.52 ± 0.23
2 h	0.94	1.13	0.92	1.07	0.98	1.25	1.05 ± 0.13
3 h	0.70	0.74	0.76	0.70	0.65	1.04	0.76 ± 0.14
4 h	0.49	0.75	0.52	0.58	0.54	0.67	0.61 ± 0.10
6 h	0.43	0.57	0.41	0.55	0.49	0.49	0.49 ± 0.06
8 h	0.33	0.48	0.30	0.49	0.38	0.33	0.39 ± 0.08
12 h	0.21	0.42	0.18	0.25	0.25	0.19	0.25 ± 0.09
18 h	0.15	0.28	0.13	0.15	0.17	0.15	0.17 ± 0.05
24 h	0.11	0.20	0.09	0.11	0.08	0.09	0.11 ± 0.04
30 h	0.09	0.12	0.07	0.07	0.09	0.08	0.09 ± 0.02

PLASMA CONCENTRATIONS (ng.ml<sup>-1</sup>) OF DTRP6-LHRH IN THE HEALTHY VOLUNTEER FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF 100 MCG IN SOLUTION FORM

TABLE 3

PATIENTS	DA	FL	CI	CO	BO	GAU	S ± s
<b>1. IND. 4-C:</b>							
$\bar{C}_{1h}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	1.08 ± 0.21	1.40 ± 0.26	1.58 ± 0.20	1.41 ± 0.22	0.91 ± 0.11	1.30 ± 0.60	1.38 ± 0.14
$\bar{C}_{24h}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	0.15 ± 0.04	0.22 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.52 ± 0.13	0.37 ± 0.05	0.32 ± 0.07	0.28 ± 0.15
t 1/2 (h)	9.2	8.6	6.5	15.8	15.4	12.4	11.2 ± 3.4
A.U.C. (ng.ml <sup>-1</sup> h.)	10.32	15.36	10.80	21.94	15.31	16.24	15.01 ± 4.19
Cl <sub>r</sub> (ml.min <sup>-1</sup> )	158.4	108.5	154.3	76.0	108.9	102.7	118.1 ± 32.0
Vo (l)	126.2	80.8	113.5	103.9	145.2	110.6	113.4 ± 21.6
<b>2. IND. 1-M:</b>							
$\bar{C}_{24h}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	0.23 ± 0.13	0.25 ± 0.07	0.22 ± 0.11	0.48 ± 0.06	0.21 ± 0.08	0.34 ± 0.05	0.32 ± 0.12
A.U.C. (ng.ml <sup>-1</sup> h.)	128.92	133.83	127.59	154.73	201.64	174.26	-
Experimental period	323	319	324	310	327	319	-
F % (avg. day)	40.8	29.0	38.4	23.5	41.4	35.8	± 35
F % (30 days)	53	46	49	70	46	54	± 53
Vo (avg. / day)	52.5	39.1	48.9	52.5	36.1	50.3	46.6 ± 7.1

a Injection



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

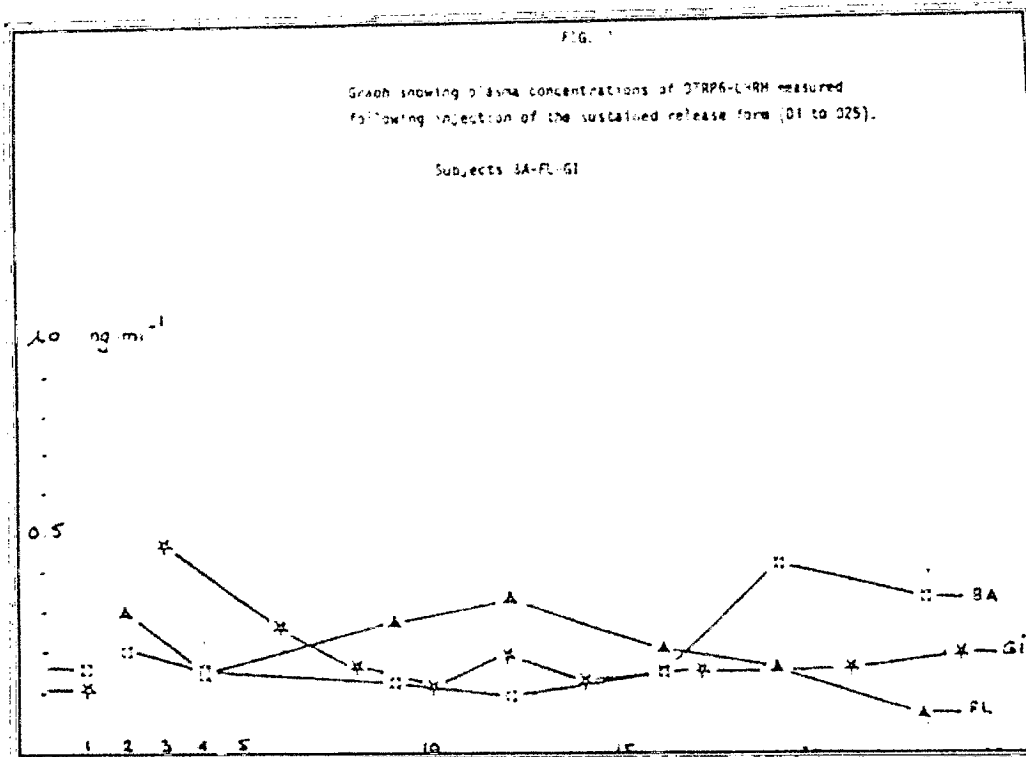


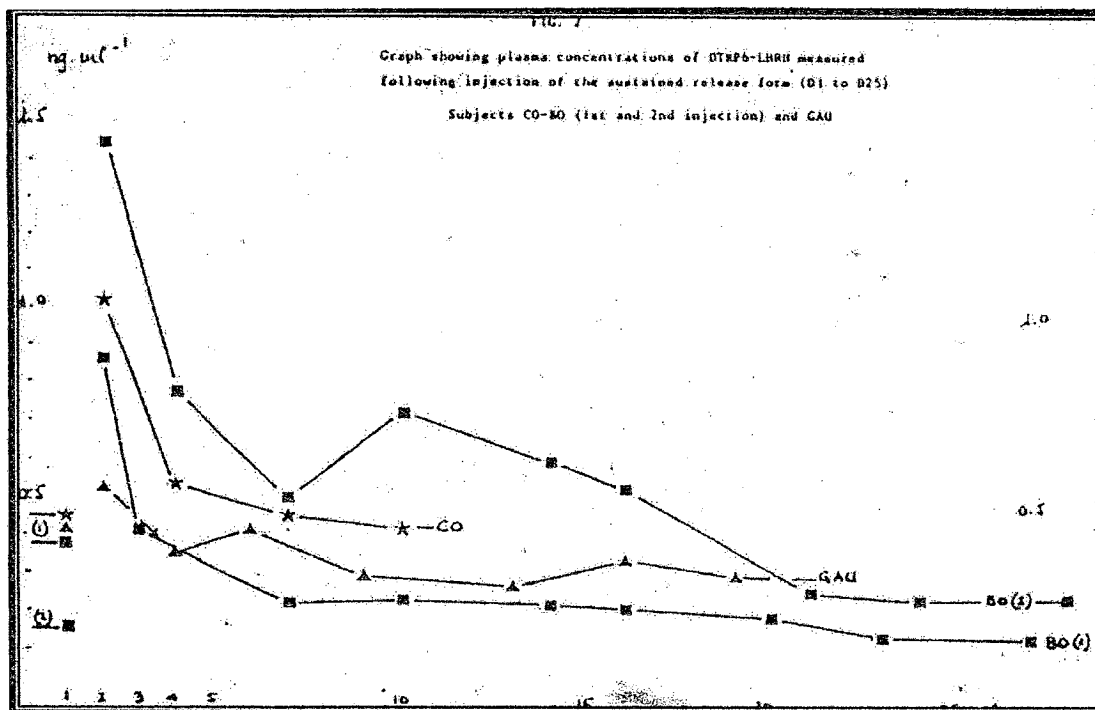
TABLE 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
C <sub>max</sub> (ng.ml <sup>-1</sup> )	2.13	1.90	1.31	1.51	1.15	1.11	1.11	0.21
T <sub>max</sub> (h)	0.25	0	0.50	0.5	0.75	0.75	0.93	0.28
t <sub>1/2</sub> (h)	7.13	10.42	4.56	4.66	1.35	4.40	7.12	1.56
A.S.C (ng.ml <sup>-1</sup> .h)	9.53	13.10	1.45	10.36	0.32	10.05	0.64	2.30
Cl <sub>r</sub> (ml.min <sup>-1</sup> )	174.9	10.4	192.2	90.9	61.6	165.3	141.7	18.6
V <sub>d</sub> (l)	113.9	101.5	117.1	91.7	02.1	91.6	104.1	11.7

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF DTRP6-LHRM IN THE HEALTHY VOLUNTEER  
FOLLOWING SUBCUTANEOUS INJECTION OF 100 MCG IN SOLUTION FORM.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**



**INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS**

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estado de evolución, con o sin metástasis.

**Tratamiento de la pubertad precoz (de inicio antes de los 8 años en niñas y de los 10 años en niños).**

**CONTRAINDICACIONES:**

Al empezar el tratamiento se han producido casos aislados de empeoramiento de los síntomas (dolor óseo particularmente), que ceden al cabo de pocas semanas sin interrumpir el tratamiento. Ello justifica una atenta supervisión médica durante las primeras semanas de tratamiento, en especial en aquellos enfermos con obstrucción del tracto urinario.

Los enfermos que presenten compresión de la medula espinal o metástasis en columna vertebral que puedan dar lugar a compresión, no deben ser sometidos a tratamiento con TRIPTORELINA 3,75 mg ó 11,25 mg

Pacientes cuya etiología de la pubertad precoz no esté del todo aclarada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a otro análogo de la GnRH.

**INTERACCIONES:**

Con los estudios de farmacología general y clínica del producto no se ha descrito interacciones de este principio activo con otros posibles tratamientos de aplicación general.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

La indicación del producto produce una castración química, por lo que debe tenerse en cuenta sus efectos hormonales ante la posibilidad de otro tratamiento asociado.

En la mujer no debe indicarse en periodos de embarazo o lactancia.

**REACCIONES ADVERSAS:**

La mayoría de los efectos secundarios que se han observado en los pacientes que han participado en los ensayos clínicos están directamente relacionados con la supresión de testosterona inducida por el producto. La incidencia de sofocaciones esta entre el 50 y el 75% similar a la que se observe después de orquiectomía quirúrgica. También se refieren a pérdida de libido e impotencia con la misma frecuencia en los pacientes tratados con el producto que en los castrados quirúrgicamente.

Otros efectos secundarios incluyen dolor local o irritación en el lugar de inyección, pare menos del 1% de los casos, y en menos del 1 x 1000 del total de inyección administradas; se han citado también reacciones "alérgicas" en forma de prurito cutáneo que dura 1 o 2 días para menos del 1 x 1000 de inyecciones. Se ha observado un caso de ginecomastia (0,2%) y permanece inexplicado, puesto que no fue investigado. Sucesos cardiovasculares son raros, con una frecuencia similar en los pacientes tratados y en los orquiectomizados de 2 o 3 episodios al año por 100 pacientes. Podría compararse con el 25% anual que se da en los pacientes con estrógenos, y confirma la carencia de interferencias del producto sobre coagulación.

El único efecto secundario serio que se ha encontrado esta en relación con el aumento de testosterona que se produce al iniciar el tratamiento, que en algunos casos no ha sido probablemente la causa de un recrudescimiento pasajero de la enfermedad. Se ha observado al inicio del tratamiento exacerbación de síntomas urinarios, de dolores óseos de origen metastático o de síntomas relativos a una compresión molecular por Metástasis Vertebral.

**SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:**

No se han descrito sintomatología de intoxicación aguda con TRIPTORELINA ~~3,75~~ mg ó 11,25 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

Tampoco es probable la ingestión masiva y accidental, por la propia forma de presentación de la especialidad y aunque aquella llegara a producirse en forma intencionada, los estudios toxicológicos ponen de manifiesto que dosis 30.000 veces superiores a las terapéuticas no han conseguido inducir mortalidad en animales (rata, perro).

**VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN:**

**TRIPTORELINA 3,75 mg**

~~Aplicar una dosis por vía intramuscular profundo, de preferencia a nivel glúteo cada 28 ó 30 días. Se debe conservar el frasco ampolla a temperatura inferior a los 25°, una vez preparado, el contenido se debe administrar en forma inmediata.~~

~~Para la preparación se deben utilizar los 2 ml de solvente que se entrega junto con el fresco de liofilizado, para lo cual se deben introducir los 2 ml en el fresco con una jeringa de 21 G que también se adjunta.~~

~~Posteriormente se debe agitar el contenido del frasco hasta obtener una mezcla homogénea, evitando en todo momento la formación de espuma o el batido enérgico del contenido. Una vez que se ha obtenido esta mezcla homogénea, se procede a extraer sin invertir el vial, posteriormente se recambia la aguja desechable por la segunda aguja, que también se adjunta, y se procede a la administración inmediata del fármaco.~~

**TRIPTORELINA 11,25 mg**

Aplicar una dosis por vía intramuscular profundo, de preferencia a nivel glúteo cada 90 días. Se debe conservar el frasco ampolla a temperatura inferior a los 25°, una vez preparado, el contenido se debe administrar en forma inmediata.

Para la preparación se deben utilizar los 2 ml de solvente que se entrega junto con el fresco de liofilizado, para lo cual se deben introducir los 2 ml en el fresco con una jeringa de 21 G que también se adjunta.

Posteriormente se debe agitar el contenido del frasco hasta obtener una mezcla homogénea, evitando en todo momento la formación de espuma o el batido enérgico del contenido. Una vez que se ha obtenido esta mezcla homogénea, se procede a extraer sin invertir el vial, posteriormente se recambia la aguja desechable por la segunda aguja, que también se adjunta, y se procede a la administración inmediata del fármaco.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

**Pubertad precoz**

Una inyección intramuscular debe administrarse cada 3 meses.

El tratamiento de niños con Decapeptyl 11.25mg debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe ser detenido en torno a la edad fisiológica de la pubertad en los niños y niñas. No debe continuar en las niñas con una maduración ósea de más de 12 años. Existen datos limitados disponibles en los niños en relación con el momento adecuado para suspender el tratamiento basado en la edad ósea, sin embargo se aconseja que se suspenda el tratamiento en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo ~~4~~ **X** frasco ampolla de ~~3,75 mg~~ 11,25 mg.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Treatment of central precocious puberty with triptorelin 11,25 mg depot formulation  
A.Martinez-Aguayo et cols.  
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 19, 963 – 970 (2006)
- Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty  
Ida Pucarelli et cols.  
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 13, 811 – 820 (2000)
- Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: Theoric and practical considerations  
Emily C. Walvoord and Ora Hirsch Pescovitz  
Pediatrics, April 19, 206, pag. 1010 - 1014
- Three-month sustained-release triptorelin (11,25 mg) in the treatment of central precocious puberty  
Jean-Claude Carel et cols.  
European Journal of Endocrinology (2006) 154: 119 - 124
- Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: Impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function.  
Anna Maria Pasquino et cols.  
J. Clin. Endocrinol. Metab 93: 190 – 195, 2008
- Height gain with combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in two pubertal siblings with a growth hormone-releasing hormone receptor mutation  
Marie J. E. Walenkamp et cols.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 93: 204 – 207, 2008
- Idiopathic precocious puberty versus puberty in adopted children; auxological response to gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment and final height  
M J E Kempers and B J Otten  
European Journal of Endocrinology (2002) 147, 609 - 616
- Long term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function  
Sabine Heger et cols.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DECAPEPTYL POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 11,25 mg**

J. Clin. Endocrinol Metab. 84: 4583 – 4590, 1999

- Human growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog combination therapy increases predicted height in short normal girls  
M. Maniati-Christidi et cols.  
Clin. Pediatrics 2003; 42: 59 - 65
- Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone  
Anna Maria Pasquino et cols.  
J. Cli. Endocrinol. Metab. 84: 449 – 452, 1999
- Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment.  
Jean-Claude Carel et cols.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 1973 – 1978, 1999
- Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: Final height results  
D. Mul et cols.  
Horm Res 2002; 58: 1 - 7
- Treatment of central precocious puberty: Lessons from a 15 years prospective trial  
B.J. Partsch et cols.  
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 13, 747 – 758 (2000)
- Bone mass a final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation  
Franco Antoniazzi et cols  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 1096 – 1101, 2003
- Effect of gonadotropin-releasant hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: Final height results  
D. Mul et cols.  
Horm Res 2002; 58: 1 – 7
- Consenso sobre el diagnostico y el tratamiento de la pubertad precoz central  
Hernán García y cols.  
Rev. Méd. Chile 2003; 131: 95 - 110

