

A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules

Summary

Ketoprofen is a well established non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) approved for a broad range of painful conditions. Its salification with lysine aminoacid enables rapid and almost complete absorption of the compound ensuring a rapid onset of action. The new formulation ketoprofen lysine salt 40 mg orodispersible granules (okitask®) is specifically designed for easy use in everyday life, as no water is required for its ingestion and has shown to be effective in controlling mild to moderate pain, such as in particular, tension-type headache. Pharmacological studies demonstrates that the onset of action of ketoprofen lysine salt oral products is very rapid, meaning that in few minutes the drug is already producing its analgesic effect, that shows within 6 minutes from oral administration with the new formulation of 40 mg orodispersible granules and in about 3 minutes with the well known the sachet formulation (OKi®).

Panerai AE, Lanata L, Ferrari M, et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12(4):159-167.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Alberto E Panerai¹, Luigi Lanata², Mauro Ferrari³, Michela Bagnasco²

¹Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan

²Dompé SpA, Medical Department, Milan

³Dompé SpA, Research & Development, Milan

Key words:
ketoprofen
lysine salt

 **Alberto Panerai**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano
Tel. 02-50316934
Fax 02-50316933
Email: alberto.panerai@unimi.it

Ketoprofen lysine salt: Importance of the formulation for early onset of action

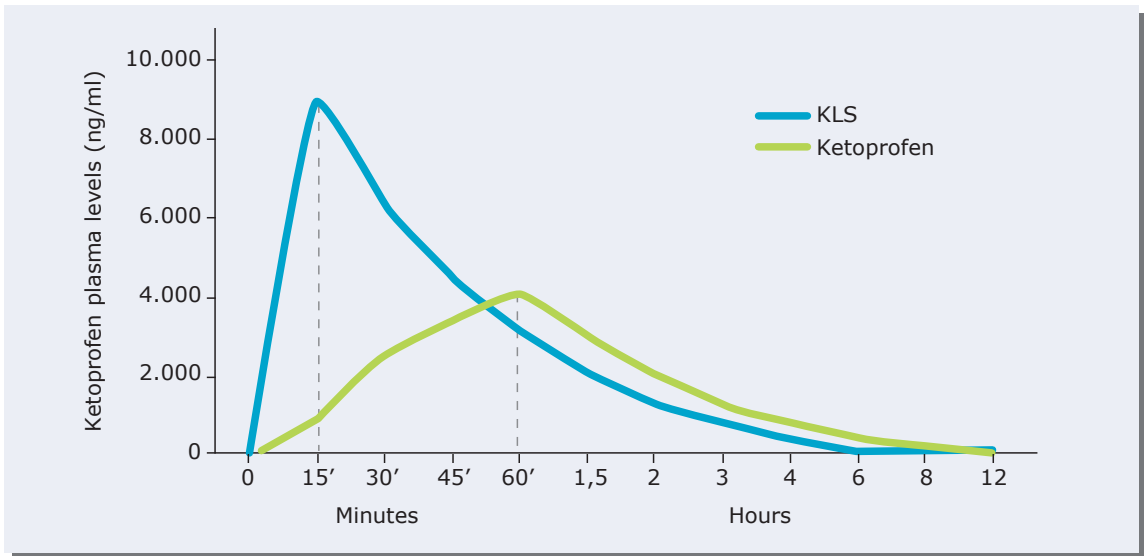
Ketoprofen is a propionic derivative with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties belonging to the well known nonsteroidal anti-inflammatory class of drugs (NSAIDs). The main mechanism of action of ketoprofen is the inhibition of cyclooxygenase (COX), resulting in a reduced biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid¹. Further activities of ketoprofen that may contribute to the anti-inflammatory and analgesic activities are: inhibition of bradykinin, stabilization of lysosomal membranes against osmotic damage and prevention of the release of lysosomal enzymes that mediate tissue destruction during inflammation²⁻⁴. These pharmacodynamic activi-

ties have proved to determine the control of clinical signs of inflammation and marked analgesic effects⁵.

Salification with the lysine aminoacid does not alter the pharmacological properties of conventional acid ketoprofen in any way and remarkably increases the solubility of the compound, improving both rate and extent of absorption as compared to the conventional formulation: after oral administration, peak serum concentrations are twice as high and are achieved after 15 minutes instead of after 60 minutes, enabling a much faster onset of action (Figure 1)⁶.

Following oral administration, ketoprofen is rapidly and almost completely absorbed. The absolute bioavailability of oral ketoprofen is generally accepted to be 90% or higher⁷. Thanks to its high lipophilicity, ketoprofen readily distributes also within the brain, where it possibly par-

Figure 1. Ketoprofen plasma levels after administration of ketoprofen capsule 50 mg and ketoprofen lysine salt (KLS) sachet or drops 80 mg.



tially develops its action. Linearity in the absorption kinetic has been demonstrated in the range of doses of ketoprofen between 12.5 mg and 200 mg.

Ketoprofen is rapidly and extensively metabolized in the liver, largely by conjugation and it also undergoes hydroxylation and subsequent conjugation with glucuronic acid. No active metabolites have been identified to date. Ketoprofen is approximately 99% bound to plasma proteins, mostly to albumin, and plasma concentrations of ketoprofen appear to decline in a biphasic manner, with a mean elimination half-life of 1.1-4.0 h⁷.

Ketoprofen lysine salt orodispersible granules is a new pharmaceutical presentation of ketoprofen lysine salt (KLS), containing 40 mg of ketoprofen lysine salt in the form of orodispersible granules to be dissolved into the mouth and swallowed with or without water.

Ketoprofen lysine salt orodispersible granules (okitask®)

contains 40 mg of ketoprofen lysine salt and has been demonstrated to be bio-equivalent to 25 mg of ketoprofen; it is proposed for use in adults and adolescents above 15 years for the treatment of painful conditions of different nature and origin such as headache, toothache, neuralgia, dysmenhorrea, muscular and osteoarticular pain. The orodispersible granules formulation is specifically designed for convenient use in everyday life, as no water is required for its ingestion⁹.

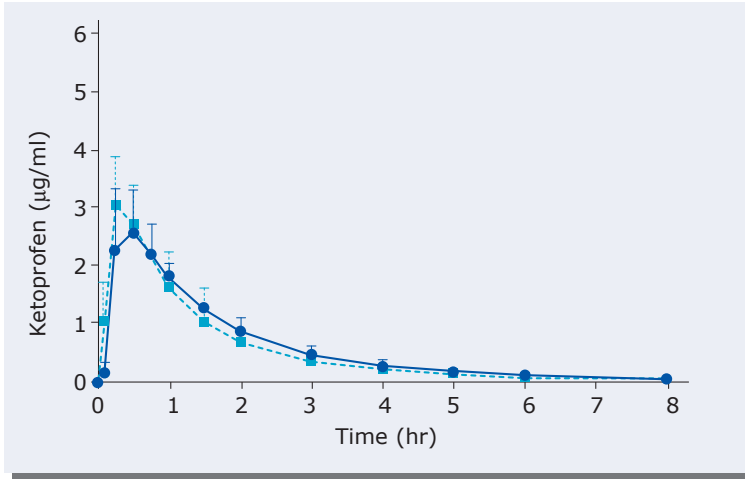
A two-way crossover, randomized, single-dose pharmacokinetic study in 69 healthy subjects (34 females and 35 males, mean \pm SD age $33.6 \pm .9$ years) comparing the novel KSL 40 mg orodispersible granules taken without water and KLS 80 mg sachets (half a 80 mg sachet taken with 240 ml of water) has shown that the two treatments are bioequivalent, in both rate (mean peak plasma concentration – C_{max}: 2.77 ± 0.82 mcg/ml and 3.16 ± 0.75 mcg/ml respectively) and extent of ab-

sorption (Area under the concentration curve – AUC: 4.82 ± 1.02 mcg/mLxh and 4.62 ± 1.08 mcg/mLxh, respectively⁹ (Figure 2). In fact, the 90% CIs of the evaluated parameters were inside the bioequivalence acceptance range 80.00-125.00 in compliance with the European guideline on bioequivalence studies.

An analgesic effect-concentration relationship for ketoprofen was established in an oral surgery pain study with ketoprofen. The effect-site rate constant (keo) was estimated to be 0.9 hour⁻¹ (95% confidence limits: 0 to 2.1), and the concentration of ketoprofen that produced 50% the maximum pain intensity difference (PID) (Ce50) was 0.3 mcg/ml (95% confidence limits: 0.1 to 0.5)⁸. This concentration, Ce50, is considered as a clinically significant indicator of ketoprofen's effect on pain.

The Ce50 of 0.3 mcg/ml was achieved very rapidly and, in particular, within 6 minutes after the administration of KSL

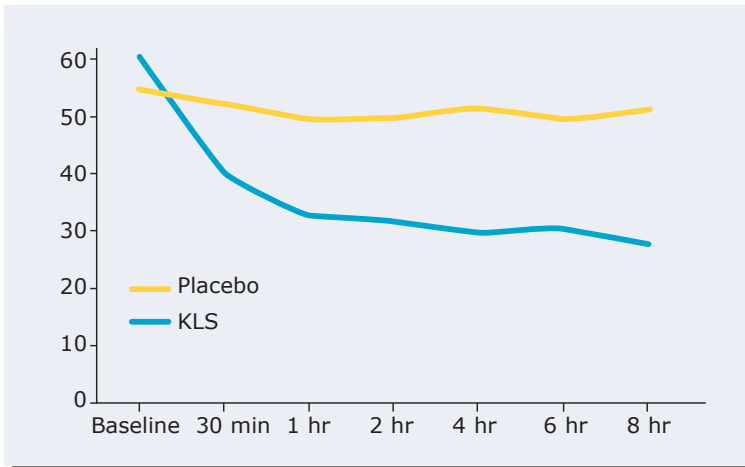
Figure 2. Mean (+SD) plasma ketoprofen concentration ($\mu\text{g/ml}$) vs. time profiles after administration of ketoprofen lysine salt (KLS) orodispersible granules (okitask®, solid line) and ketoprofen lysine salt sachet for oral solution (OKi®, dotted line).



40 mg orodispersible granules taken without water⁹. Therefore, based on this data analysis, KSL 40 mg orodispersible granules (okitask®) is rapidly absorbed and rapidly achieves the desired effective plasmatic concentrations, thus exerting its analgesic effect, in about 6 minutes from oral administration. In the same way, also KSL 80 mg sachet (adult dosage, OKi®

80 mg sachet) reaches the Ce50 in about three minutes showing its analgesic effect⁶. Taken together, these data indicate that the onset of action of KSL oral products is very rapid meaning that in few minutes the drug is already producing its analgesic effect, demonstrated with the 40 mg orodispersible granules (okitask®) and with the sachet formulation (OKi®).

Figure 3. Analgesic effect on spontaneous pain measured with Scott-Huskisson (0-8hrs) scale after single administration of ketoprofen lysine salt 80 mg and placebo.



Ketoprofen lysine salt 80 mg sachet: efficacy in a broad range of painful conditions

Pain is a very common symptom that occurs in many conditions. According to WHO chronic pain is the most underestimated healthcare problem in the world, about 20% of people experience moderate to severe pain regularly; out of these one third cannot lead an independent life because of pain¹⁰. It has been claimed that that the prevalence of chronic pain in Europe is as high as 50%⁶.

Ketoprofen is a well established NSAID that has been on the market for therapeutic use since 1973. Extensive evidence of efficacy of oral ketoprofen in controlling pain is available in a broad range of conditions. Ketoprofen lysine salt 80 mg three times daily (tid) demonstrated to be significantly more effective in terms of improving pain intensity, tenderness and functional limitation, than placebo in 120 patients suffering from soft tissue disorders, such as tendinitis, bursitis and peri-arthritis. Also pain relief was achieved rapidly (Figure 3)⁶.

Moreover, oral ketoprofen offered a significantly more rapid onset of pain relief after the first dose in patients with sports traumatic injuries (by 1.1 hours) as compared to ibuprofen, with a responder rate, defined as the proportion of subjects who experienced at least 50% pain relief, significantly higher than ibuprofen (76% vs 58% $p=0.05$)⁶. Similarly, in 155 patients with chronic lumbar pain oral ketoprofen achieved higher improvement rates after one week of treatment than diclofenac, with a faster onset of analgesic relief (71.4% improvement rate versus 62.3%)⁶.

Efficacy of ketoprofen lysine salt 40 mg orodispersible granules

Ketoprofen lysine salt 40 mg orodispersible granules, corresponding and equivalent also in efficacy to 25 mg of ketoprofen, have proved to be effective in controlling pain in a number of conditions: headache, postoperative dental pain, toothache and dysmenorrhea⁹.

Tension-type Headache

Five randomized, double-blind, parallel-group studies conducted in 1694 patients with tension-type headaches, out of whom 425 treated with ketoprofen 25 mg have shown to be statistically significant superior versus NSAIDs, such as ibuprofen (200 mg), naproxen (275 mg) and paracetamol (500 and 1000 mg), and offer the advantage of a significantly faster onset of action¹¹⁻¹⁵. Comparisons between ketoprofen 25 mg and 12.5 mg demonstrated a dose-response effect showing that the 25 mg dosage is more effective or offers faster onset of action^{11,14} indicating, thus, that this is the minimum truly effective dose.

In particular, the evidence supports the recommendation of ketoprofen 25 mg as a first line choice for acute therapy of tension-type headache in the guidelines of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). Ketoprofen is the only drug that is recommended with a specific indication of the dose (okitask®), instead of a range¹⁶. The largest clinical trial, in this clinical condition, was conducted by Mehlisch et al¹¹ in 703 subjects (631 eligible for analysis) suffering from tension headaches, given single doses of

ketoprofen 12.5 mg (n=158), ketoprofen 25 mg (n=156), paracetamol 1000 mg (n=166) and placebo (n=151). The subjects were recruited from an adult out-patient population who reported at least a one-year history of tension-type headaches, as defined in the International Headache Society's Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders¹⁷ with an average frequency of 1-10 headaches per month. The headaches had to be at least of moderate intensity and to respond to OTC analgesics.

Ketoprofen 25 mg was significantly more effective in controlling pain due to tension headache than ketoprofen 12.5 mg, paracetamol 1000 mg and placebo ($p < 0.05$) (Figure 4). Results from this study suggest a dose response effect for ketoprofen 12.5 mg and 25 mg, demonstrating a more rapid onset of analgesia and a stronger analgesic efficacy of ketoprofen

25 mg compared to acetaminophen 1000 mg.

The patients' rate of excellent / good global assessments for ketoprofen 25 mg group showed superior profiles compared to placebo treatment and demonstrated a trend of superiority vs the acetaminophen group (62.8% vs 56.1% respectively). Worthy of mention is also a smaller study in 159 adult subjects, which was home monitored using an electronic patient diary¹². Subjects had regular tension headaches and had experienced on average 13.6 to 14.7 episodes in the last two months and mean VAS score was 0.45 to 0.51 (range 0.26 to 0.96). Patients were randomly assigned to a single dose of ketoprofen 25 mg (n=39), ketoprofen 50 mg (n=40), ibuprofen 200 mg (n=41) or placebo (n=39). Both ketoprofen doses (25 mg and 50 mg) were significantly more effective than placebo ($p < 0.05$) in controlling the severity of headache, expressed as

Figure 4. Sum of pain relief intensity differences (SPRID) scores (4 hours). Vertical bars indicate standard error of the mean; asterisk, significant difference from placebo ($p < 0.05$).

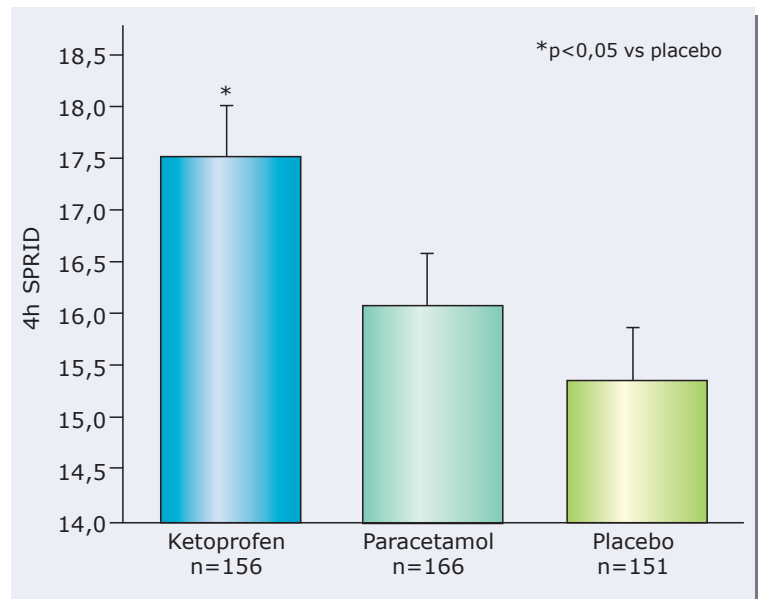
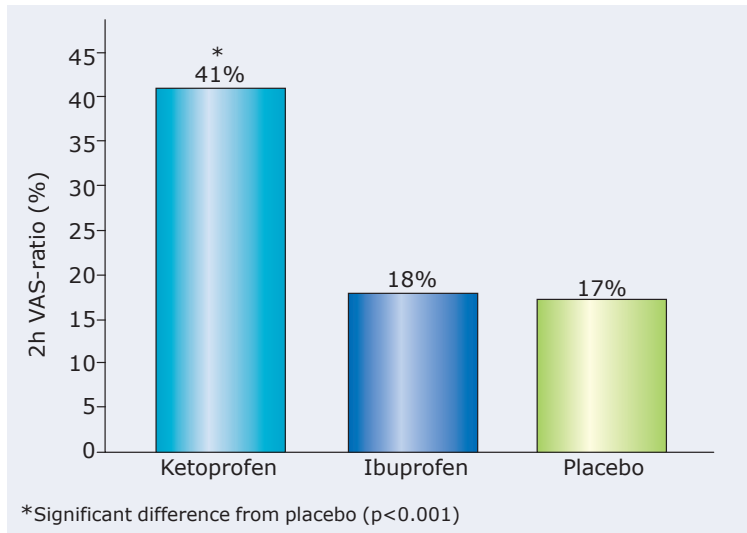


Figure 5. Reduction in VAS-ratio after 2 hours in 159 adult subjects suffering from tension type headaches



change in VAS score over 4 hours, whereas ibuprofen did not reach the statistical significance.

Two hours after administration, a clinically significant improvement in tension-type headache was observed in 41% of patients treated with ketoprofen 25 mg, 18% with ibuprofen 200 mg and 17% with placebo (Figure 5, $p < 0.001$). Moreover, ibuprofen 200 mg after 2 hours from intake does not produce any improvement in pain and it is superimposable to the placebo treated group. These results clearly demonstrate how ketoprofen 25 mg is, compared to ibuprofen, more rapid in onset of action and more effective in reducing pain starting acting on pain symptoms 1 hour before ibuprofen.

Only one patient in the placebo group (3%) became headache-free (VAS-score=0) after 3 hours versus 10% in the ibuprofen group, 18% in the ketoprofen 25 mg group and 28% in the ketoprofen 50 mg group ($p = 0.003$ vs placebo; n.s. vs ibuprofen).

In particular, strong improve-

ment, defined as headache relief ratings (HRR, a 5-item relief semiquantitative rating scale) score “+4” (highest HRR), occurred significantly more commonly with the two strengths of ketoprofen ($n = 22 - 55%$ with 50 mg and $n = 24 - 62%$ with 25 mg) than with placebo ($n = 7 - 18%$) and with ibuprofen ($n = 16 - 39%$) (ketoprofen 50 mg vs placebo $p < 0.001$ and ketoprofen 25 mg vs placebo $p = 0.001$, ibuprofen vs placebo n.s.), showing a significant superiority of this low-dose ketoprofen versus ibuprofen¹².

Post-operative dental pain

Several randomized, single-dose, double-blind dose-finding clinical trials have been carried out to establish the best strength of ketoprofen preparations for controlling postoperative dental pain for a total of 1152 participants.

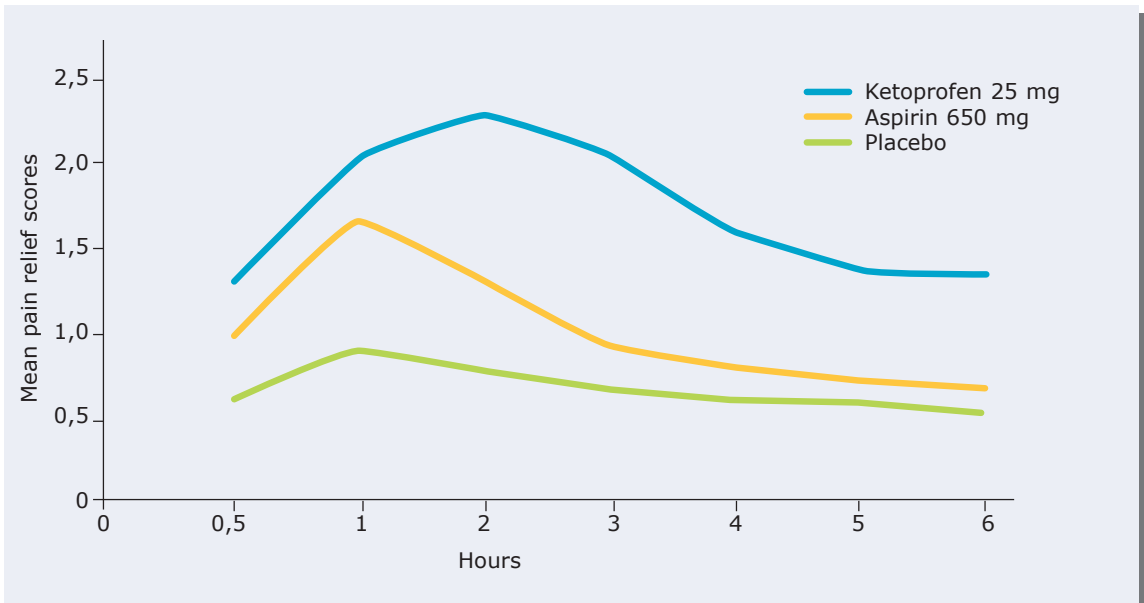
A trial by Sunshine et al compared 6.25 mg, 12.5 mg and 25 mg with active and inactive reference treatment (ibuprofen 200 mg and placebo) in 175 patients with moderate to severe post-

operative pain secondary to the extraction of third molars. Based on SPID scores, pain relief scores, time to peak pain relief and patient global assessments of study medication a dose-response relationship was recorded, the two higher doses being more effective than the lowest dose. In particular, faster onset of relief was achieved with 12.5 mg and 25 mg than with ketoprofen 6.25 mg and ibuprofen 200 mg ($p < 0.05$). Thus, 12.5 mg and 25 mg were considered to be suitable for analgesic treatment¹⁸.

A trial by Cooper et al¹⁹ compared ketoprofen 25 mg, 50 mg 100 mg to active and inactive references (aspirin 650 mg and placebo) in 153 out-patients undergoing surgical removal of impacted teeth during local anesthesia. The Pain Intensity Difference score - time curves showed that all three strengths of ketoprofen were significantly more effective than aspirin and placebo (all $p < 0.001$). There also was a significant linear regression for ketoprofen 25 mg, 50 mg and 100 mg ($p < 0.05$). The same was true for pain relief - time curves (Figure 6) and for the overall evaluation: all three ketoprofen strengths were considered to be significantly better than both placebo and aspirin (all $p < 0.001$). The time to remedication was significantly longer with all three ketoprofen strengths as compared to both aspirin and placebo.

A second study by the same research team compared ketoprofen 25, 50, and 100 mg with codeine 90 mg and placebo in 129 patients, using the same methods. Ketoprofen appeared to have a more rapid onset, higher peak effect, and longer duration of pain relief than codeine with at least 70% of patients in each

Figure 6. Time-effect curves for placebo, aspirin 650 mg and ketoprofen 25 mg. Mean Pain Relief Scores are plotted against time in hours.



of the ketoprofen groups rating the test medication as very good or excellent, compared with only 7% of the patients in the codeine group. For the TOPAR (Total pain relief) significant ($p < 0.05$) differences between ketoprofen and codeine, favoring ketoprofen, were found²⁰. Overall these dose-finding studies show that ketoprofen 25 mg is the correct dose for mild to moderate postoperative dental pain, which can be increased to 50 mg and even more in cases of more severe pain.

Twenty-five mg (25 mg) was the dose selected for a single-dose, double-blind, triple-dummy, parallel group efficacy trial comparing ketoprofen with a novel liquid formulation of ibuprofen 400 mg designed to provide a faster onset of action and active and inactive reference treatments (paracetamol 1000 mg and placebo) in 239 adult patients with moderate or severe pain following third molar extractions²¹. Patients were mostly young women

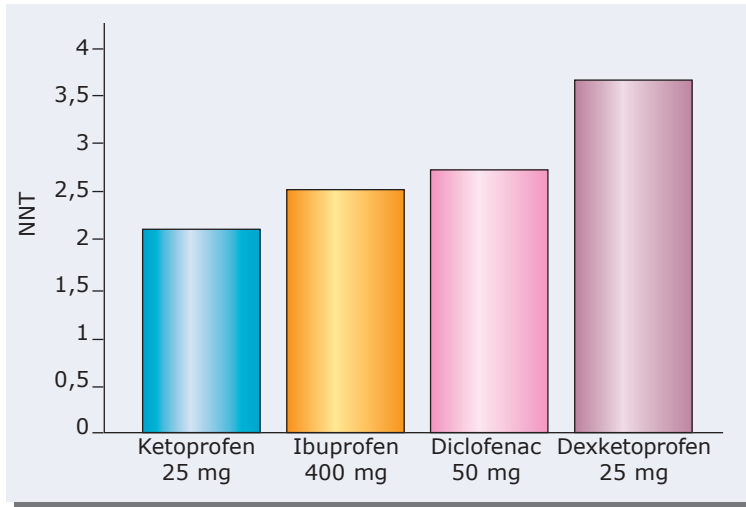
(68.2%) who experienced severe pain (88%) after a surgical procedure that lasted on average 17 minutes to extract two teeth in most cases (96.2%). Median times to meaningful relief, to a lot of relief and to complete relief showed that all three active treatments provided relief significantly faster than placebo ($p < 0.05$) and that the time to onset of relief was similar with liquid ibuprofen and ketoprofen 25 mg.

All the three active treatments were significantly more effective than placebo by 30 minutes ($p < 0.05$) and remained so up to the end of the observation period (6 hours), in terms of all the variables assessed, namely pain relief, difference in pain intensity and the sum of the two variables. Thus, in this study ketoprofen was found to offer faster time to relief and superior overall efficacy measured as pain relief, pain intensity difference (PID) and pain relief intensity difference (PRID) as compared to para-

cetamol 1000 mg and placebo ($p < 0.05$)²¹.

A Cochrane review assessed the efficacy and safety of ketoprofen and dexketoprofen in the treatment of acute postoperative pain²². Randomised, double blind, placebo-controlled trials of orally administered, single doses of ketoprofen and dexketoprofen conducted in adults with moderate to severe acute postoperative pain were included. Overall, 18 studies were included, out of which eight studies with 535 participants provided data on ketoprofen 25 mg, mainly in postoperative dental pain. The proportion of participants experiencing at least 50% pain relief over 4 to 6 hours was 62% versus 12% with placebo. The number of patients who need to be treated (NNT, number needed to treat) for at least 50% pain relief over 4 to 6 hours was 2.0 (1.8 to 2.3), showing how ketoprofen 25 mg is an effective treatment for pain with a superior evidence of efficacy, me-

Figure 7. Number needed to treat (NNT) for ketoprofen 25 mg, ibuprofen 400 mg, diclofenac 50 mg and dexketoprofen 25 mg.



asured as NNT, compared to other NSAIDs, such as ibuprofen 400 mg (NNT=2.5), diclofenac 50 mg (NNT=2.7) and dexketoprofen 25 mg (NNT=3.6) (Figure 7).

Dysmenorrhea

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) should be considered first-line therapy for dy-

samenorrhoea and represent the most commonly used treatments for this type of disturbances²³. Two clinical trials support efficacy of ketoprofen in controlling menstrual pain: a double-blind, cross-over, single dose trial comparing ketoprofen (25, 50 or 75 mg) with naproxen (500 mg) and placebo in 63 women suffering from dysmenorrhea.

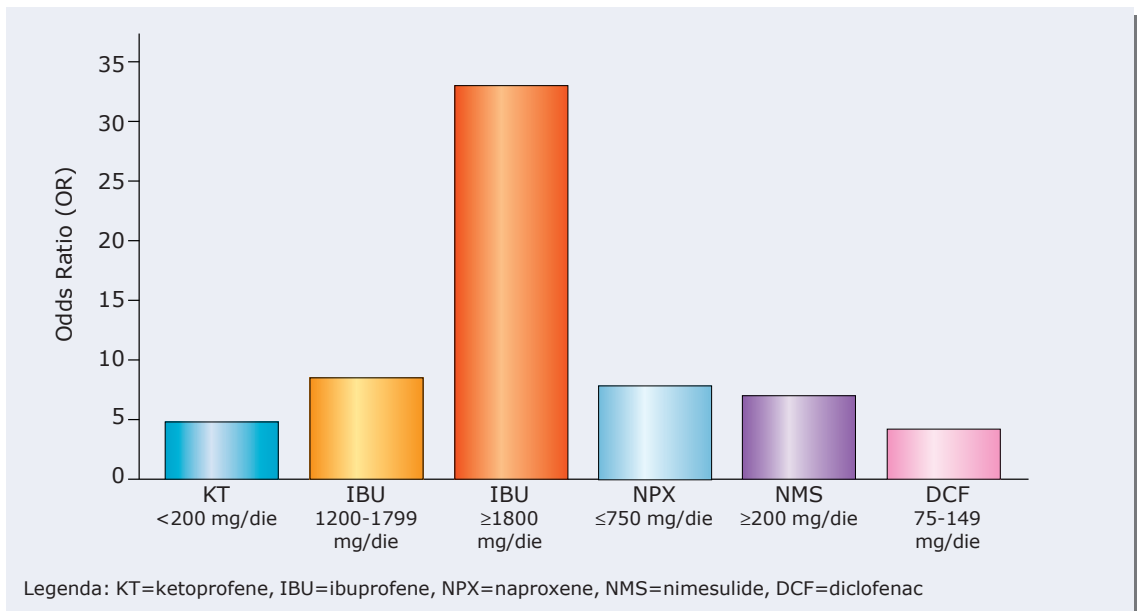
Results showed that all active treatments were superior to placebo; ketoprofen 50 mg and 75 mg offered earlier onset and longer duration of pain relief than ketoprofen 25 mg and naproxen²⁴. Another study by Dawood suggests that ketoprofen 25 mg is as effective as ibuprofen 200 mg²⁵.

Safety: The importance of dosage

Ketoprofen is approved for oral therapeutic use at daily dosages up to 200 mg daily.

It is well known that the most common untoward effects of NSAIDs are gastrointestinal disorders and that their gastrointestinal toxicity can lead to peptic ulcer and gastrointestinal bleeding. The risk of upper gastrointestinal bleeding was assessed in a multicentre case-control study that reviewed all incident community cases of upper gastrointestinal bleeding from a gastric or duodenal lesion in adult patients, by recording the

Figure 8. Odds ratio estimates (OR) for the risk of upper gastrointestinal bleeding of most commonly used NSAIDs at therapeutical dosages.



outcome of all endoscopic procedures and checking lists of admission diagnoses at 10 hospitals in Spain and 8 hospitals in Italy²⁶. For each case up to three hospital controls were randomly selected and matched according to center, date of admission, sex and age (± 5 years). The odds ratio of upper gastrointestinal bleeding for each NSAID and analgesic was calculated separately. They found that the incidence of upper gastrointestinal bleeding was 401.4 per million adult inhabitants; 38% were attributable to NSAIDs. Importantly, they established that the risk related to the individual drugs was dose-dependent and calculated the cut-off dose of each NSAID, below which the risk is modest. In the case of ketoprofen the cut-off dose is 200 mg daily^{26,27} (Figure 8).

The dose of ketoprofen contained in 40 mg orodispersible granules is 8 times lower than the cut-off dose; moreover, the recommended maximum daily dose of KSL 80mg sachets (three times/day = 240 mg KSL = 150 mg ketoprofen) ensures that the cut-off dose is never exceeded.

Safety of ketoprofen 40 mg

A large study²⁸ was carried out to assess the safety, tolerability and efficacy of low-dose ketoprofen (75-150 mg daily for 5 to 15 days) in a general practice setting. Four thousand and sixty-eight (4068) patients, of all ages (13-93 years), 1009 with Ear-Nose-Throat (ENT) diseases (mean age 38.8 (13-83) years, 53% female), 978 with dysmenorrhoea (mean age 30.3 (13-60) years), 2081 with musculoskeletal disorders (mean age 49.6 (16-93) years, 54% female) were included in the trial. Less than 1% of the patients were lost to follow-up. None of the adverse events (AEs) reported were life-threatening and treatment was stopped prematurely in only 3.3% of patients because of adverse events; in 17.1% of cases therapy was stopped prematurely because of early success of therapy. Gastrointestinal events were the most frequent adverse events, occurring in 10% of patients. They were more frequent in patients with musculoskeletal pain, who were older and had more associated diseases. The authors came to

the conclusion that low-dose ketoprofen is generally well tolerated and not associated with severe adverse reactions.

In the trials conducted with ketoprofen 25 mg in tension-type headache and in postoperative dental pain, the rate of AEs reported with the product was similar or slightly higher than the rate reported with placebo (5.1 to 26.7% versus 5 to 26.7%). The most common AEs, as expected, were gastrointestinal disturbances, and tiredness.

Conclusions

The efficacy of oral ketoprofen in the treatment of pain of different origin and nature is well-established as documented by the numerous clinical trials published.

The novel formulation as ketoprofen lysine salt 40 mg orodispersible granules (okitask®) has proved to be safe, well tolerated and effective in the control of mild to moderate pain, such as tension-type headache, dental pain and postoperative dental pain. The recent Cochrane review confirmed the strong efficacy even when compared to other NSAIDs. **TiM**

References

1. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 (12 Suppl): S13-S22.
2. Julou L, Guyonnet JC, Ducrot R, *et al.* Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid): main pharmacological properties. *Scand J Rheumatol Suppl* 1976; 14:33-42.
3. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacology and clinical properties. *Pharmatherapy* 1986; 6:93-103.
4. Tamisier JN. Ketoprofen. *Clin Rheum Dis* 1979; 5:381-391.
5. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991; 90:1-44.
6. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata I, *et al.* Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62:172-188.
7. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 197-217.
8. Roda A, Sabatini L, Mirasoli M, *et al.* Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. *Int J Pharm* 2002; 241:165-172.
9. Study report CRO-PK-11-262 (MAA dossier, Module 5.3.1.2.2).
10. WHO, website. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr70/en/8>.
11. Mehlisch DR, Weaver M, Flaudung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998; 38:579-589.
12. Van Gerven JMA, Schoemaker RC, Jacobs LD, *et al.* Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin*

- Pharmacol 1996; 42:475-481.
13. **Steiner TJ.** Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998; 18:38-43.
 14. **Lange R, Lentz R.** Comparison of ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; XXI (3) 89-96.
 15. **Dahlöf CGH, Jacobs LD.** Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 117-123.
 16. **Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, et al.** EFNS guidelines on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task-force. *Europ J Neurol* 2010; 17: 1318-1325.
 17. **Headache Classification Committee of the International Headache Society.** Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 1-96.
 18. **Sunshine A, Olson NZ, Marreiro I, et al.** Onset and duration of analgesia for low-dose ketoprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38:1155-1164.
 19. **Cooper SA, Gelb SB, Maggio Cavaliere MB, et al.** An analgesic relative potency assay comparing ketoprofen and aspirin in postoperative dental pain. *Adv Therapy* 1984; 1:410-418.
 20. **Cooper SA.** Ketoprofen in oral surgery pain: a review. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 (12 Suppl): S40-46
 21. **Olson NZ, Otero AM, Marrero I, et al.** Onset of analgesia for liquiset ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:1238-1247.
 22. **Barden J, Derry S, McQuay HJ, et al.** Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7: 4.
 23. **Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzón R, et al.** Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:65S-73S.
 24. **Mehlich DR.** Double-blind crossover comparison of ketoprofen, naproxen, and placebo in patients with primary dysmenorrhea. *Clin Ther* 1990; 12: 398-409.
 25. **Dawood MY.** Primary dysmenorrhea advances in pathogenesis and management *Obstet Gynecol* 2006;108:428-441.
 26. **Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, et al.** Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004; 27: 411-420.
 27. **Panerai AE.** The management of pain-inflammatory conditions. *Trends Med* 2011; 11(4):163-177.
 28. **Moore N, Vuillemin N, Abiteboul M, et al.** Large scale safety study of ketoprofen 25 mg (To-prec) in febrile and painful conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; 5:295-302.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DECAPEPTYL 11,25 mg / 2ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene:

principio attivo: triptorelina pamoato corrispondente a 11,25 mg * di triptorelina base

* Il valore riportato corrisponde alla quantità di 11,25 mg di principio attivo realmente somministrata dopo ricostituzione.

Per l'elenco degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone;
2. Carcinoma della mammella in donne in pre- e perimenopausa in cui risulta indicato il trattamento ormonale;
3. Endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV);
4. Fibromi uterini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Nel carcinoma della prostata e nel carcinoma della mammella effettuare un'iniezione tassativamente ogni 3 mesi.

- Nell'endometriosi e nel fibroma uterino il trattamento deve iniziare nei primi 5 giorni del ciclo. La frequenza delle iniezioni è di una ogni 3 mesi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al GnRH, ai suoi analoghi o ad uno qualsiasi degli eccipienti della specialità medicinale (vedere 4.8). Gravidanza ed allattamento. Interrompere il trattamento in caso di insorgenza fortuita di gravidanza (vedere 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. Prima di prescrivere triptorelina, è necessaria la verifica dello stato di non gravidanza della paziente.

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.

Carcinoma 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.

La privazione 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. È stato osservato inoltre, sulla base di dati epidemiologici, che i pazienti, durante la terapia di privazione androgenica, possono manifestare modifiche metaboliche (es. intolleranza al glucosio) ed 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 privazione 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.

Donne

Riduzione della densità minerale ossea.

L'uso degli agonisti del GnRH è verosimile che causi, in media, una riduzione della densità minerale ossea dell'1% / mese durante un periodo di trattamento di 6 mesi. Ad ogni 10% di riduzione della densità minerale ossea si ha un aumento di circa 2-3 volte del rischio di fratture.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che, nella maggior parte delle donne, il ripristino della densità ossea avvenga dopo la cessazione della terapia.

Non sono disponibili dati specifici per pazienti con osteoporosi confermata o con fattori di rischio per l'osteoporosi (es. abuso cronico di alcol, fumatrici, terapie a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea, come anticonvulsivanti o corticoidi, storia familiare di osteoporosi, malnutrizione, ad esempio anoressia nervosa).

Poiché è probabile che la riduzione della densità minerale ossea risulti più dannosa in queste pazienti, il trattamento con triptorelina deve essere preso in considerazione su base individuale ed iniziato, dopo una valutazione molto accurata, solo se i benefici del trattamento sono maggiori dei rischi. È necessario prendere in considerazione misure aggiuntive per contrastare la perdita di densità minerale ossea.

Fibromiomi uterini ed endometriosi

Utilizzata alle dosi raccomandate, triptorelina causa amenorrea ipogonadotropica costante. Se si verifica emorragia genitale dopo il primo mese, è necessario controllare i livelli plasmatici di estradiolo e, se i livelli sono inferiori a 50 pg/ml, è necessario verificare la possibile presenza di lesioni organiche. Dopo l'interruzione del trattamento, la funzionalità ovarica è ripristinata e l'ovulazione riprende circa 5 mesi dopo l'ultima iniezione. Un metodo di contraccezione non ormonale deve essere usato durante il trattamento e nei tre mesi successivi all'ultima iniezione. Poiché le mestruazioni devono essere bloccate durante il trattamento con la triptorelina, è necessario istruire le pazienti in modo che informino il medico se persistono mestruazioni regolari durante il trattamento. Durante il trattamento dei fibroidi uterini, si raccomanda di monitorare regolarmente la dimensione del fibroide. Ci sono state rare segnalazioni di sanguinamento in pazienti con fibroide sottomucoso in trattamento con un analogo del GnRH. Generalmente il sanguinamento si è verificato 6-10 settimane dopo l'inizio della terapia.

Carcinoma della mammella

Nelle pazienti con carcinoma della mammella il trattamento con Decapeptyl 11,25 mg può essere utile nei casi in cui le altre terapie non hanno determinato una risposta clinica oppure hanno perso la loro efficacia; qualora utilizzato come farmaco di prima scelta, il Decapeptyl non riduce l'efficacia delle altre terapie, ove richieste.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento

Triptorelina non deve essere utilizzata durante l'allattamento al seno.

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

Esperienza da studi clinici

Tollerabilità generale negli uomini

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: aumento iniziale dei livelli di testosterone, seguito dalla quasi completa soppressione di testosterone. Questi effetti comprendono vampate di calore (50%), disfunzione erettile (4%) e diminuzione della libido (3%).

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 ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$).

Classificazione sistemica organica	Eventi avversi molto comuni	Eventi avversi comuni	Eventi avversi non comuni	Eventi avversi rari	Ulteriori eventi avversi post marketing
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ - $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ - $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Porpora	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	Vertigini	
Patologie endocrine				Diabete mellito	
Patologie dell'occhio				Sensazione anomala negli occhi. Disturbi della vista	Visione offuscata
Patologie gastrointestinali		Nausea	Dolore addominale. Costipazione. Diarrea. Vomito	Dilatazione addominale. Bocca secca. Disgeusia. Flatulenza	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Asteria	Fatica. Eritema al sito di iniezione. Infiammazione al sito di iniezione. Dolore al sito di iniezione. Reazione al sito di iniezione. Edema	Letargia. Dolore. Rigidità. Sonnolenza	Dolore al torace. Diarrea. Malattia simile all'influenza. Piressia	Malessere
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica. Ipersensibilità	
Infezioni ed infestazioni				Rinofaringite	
Esami diagnostici			Aumento dell'alanina aminotransferasi. Aumento dell'asparato aminotransferasi. Aumento della creatinina nel sangue. Aumento dell'urea nel sangue. Aumento di peso	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue. Aumento della temperatura corporea. Perdita di peso	Aumento della pressione sanguigna
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia. Gotta. Aumento dell'appetito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Dolore muscoloscheletrico. Dolore alle estremità	Artralgia. Crampi muscolari. Debolezza muscolare. Mialgia	Rigidità delle articolazioni. Gonfiore delle articolazioni. Rigidità muscoloscheletrica. Osteoartrite	Dolore osseo
Patologie del sistema nervoso	Parestesia agli arti inferiori	Vertigini. Mal di testa	Parestesia	Compromissione della memoria	
Disturbi psichiatrici		Perdita della libido. Depressione. Cambiamenti di umore	Insonnia. Irritabilità	Stato confusionale. Diminuzione dell'attività. Euforia	Ansietà
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Ginecomastia. Dolore al seno. Atrofia testicolare. Dolore testicolare	Difficoltà nell'eiaculazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Ortopnea. Epistassi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi		Acne. Alopecia. Prurito. Rash	Vescicola	Edema angioneurotico. Orticaria
Patologie vascolari	Vampate di calore		Iperensione	Ipotensione	
Patologie cardiache					Palpitazioni

Triptorelina causa un aumento 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 sezione 4.4)

L'uso degli agonisti del GnRH per il trattamento del carcinoma prostatico può essere associato ad un aumento della perdita ossea e possono portare ad osteoporosi e ad un aumentato rischio di frattura ossea.

L'aumento della conta linfocitaria è stato segnalato in pazienti in trattamento con gli analoghi GnRH.

Tollerabilità generale nelle donne (vedere sezione 4.4)

Come conseguenza della diminuzione dei livelli di estrogeni, gli eventi avversi più comunemente riportati (attesi nel 10% o più delle donne), sono stati: mal di testa, diminuzione della libido, disordini del sonno, alterazione dell'umore, dispareunia, dismenorrea, emorragia genitale, sindrome da iperstimolazione ovarica, ipertrofia ovarica, dolore pelvico, dolore addominale, secchezza vulvovaginale, iperidrosi, vampate di calore e astenia.

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 è classificata come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Classificazione sistemica organica	Eventi avversi molto comuni $\geq 1/10$	Eventi avversi comuni $\geq 1/100 - < 1/10$	Eventi avversi non comuni $\geq 1/1.000 - < 1/100$	Ulteriori eventi avversi post marketing
Patologie gastrointestinali		Nausea. Dolore addominale. Disturbo addominale		Diarrea. Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Eritema al sito di iniezione. Infiammazione al sito di iniezione. Dolore al sito di iniezione		Piressia. Malessere
Esami diagnostici		Aumento di peso		Aumento della pressione del sangue
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia. Spasmi muscolari		Mialgia. Debolezza muscolare
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa. Diminuzione della libido			Vertigini
Disturbi psichiatrici	Disordini del sonno. Cambiamenti di umore	Depressione *	Depressione **	Ansietà e stato confusionale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dispareunia. Dismenorrea. Emorragia genitale (inclusa menorragia, metrorragia). Diminuzione della libido. Sindrome da iperstimolazione ovarica. Ipertrafia ovarica. Dolore pelvico. Secchezza vulvovaginale	Dolore a seno		Amenorrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi			Edema angioneurotico. Prurito. Rash. Orticaria
Patologie vascolari	Vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea
Patologie dell'occhio				Visione offuscata. Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Disturbi del sistema immunitario				Reazione di ipersensibilità
Patologie cardiache				Palpitazioni

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

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

All'inizio del trattamento i sintomi dell'endometriosi, inclusi dolore pelvico e dismenorrea, possono essere esacerbati molto comunemente ($\geq 10\%$) durante il transitorio aumento dei livelli plasmatici di estradiolo. Questi sintomi sono transitori e abitualmente scompaiono in 1-2 settimane. L'emorragia genitale, inclusa menorragia e metrorragia, può verificarsi nel mese successivo alla prima iniezione.

Tollerabilità generale nei bambini

La frequenza delle reazioni avverse è classificata come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Classificazione sistemica organica	Eventi avversi molto comuni $\geq 1/10$	Eventi avversi comuni $\geq 1/100 - < 1/10$	Ulteriori eventi avversi post marketing
Patologie gastrointestinali			Frequenza non nota Vomito. Dolore addominale. Disturbo addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore. Eritema. Eritema al sito di iniezione. Infiammazione al sito di iniezione. Dolore al sito di iniezione	Malessere
Esami diagnostici			Aumento della pressione del sangue. Aumento di peso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa	
Disturbi psichiatrici			Influenza sulla labilità emotiva. Nervosismo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Emorragia genitale. Sanguinamento vaginale	
Patologie vascolari		Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi
Patologie dell'occhio			Visione offuscata. Disturbi della vista
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Edema angioneurotico. Rash. Orticaria
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di ipersensibilità	Reazione di ipersensibilità

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è indicato il trattamento dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: L02AE04

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'ormone liberatore delle gonadotropine.

La Triptorelina è un decapeptide sintetico (D-Trp-6-LHRH), analogo del GnRH naturale. La sostituzione della glicina in posizione 6 con D-Triptofano assicura un significativo potere agonista e una resistenza più marcata al degrado enzimatico (numerosi studi in-vivo e in-vitro hanno evidenziato una potenza fino a 100 volte superiore a quella dell'ormone naturale).

Il trattamento continuato con triptorelina causa la soppressione della funzione gonadotropina pituitaria mediante un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori pituitari del GnRH.

All'inizio del trattamento, negli uomini può manifestarsi un aumento transitorio della fosfatasi acida.

Studi condotti su animali ed esseri umani hanno dimostrato che l'attività degli analoghi del GnRH è un effetto a due fasi: dopo la somministrazione di triptorelina, una breve fase di stimolazione pituitaria, caratterizzata da un aumento dei livelli plasmatici di gonadotropina e degli ormoni gonadici, seguita da inibizione della secrezione pituitaria di gonadotropina con conseguente soppressione della produzione ormonale gonadica e calo dei livelli plasmatici degli steroidi sessuali al di sotto dei valori di castrazione. I livelli di castrazione sono raggiunti entro 20 giorni dalla somministrazione e rimangono costanti per l'intero periodo di rilascio del principio attivo;

l'effetto inibitorio è completamente reversibile una volta sospesa la somministrazione del prodotto.
Diverse osservazioni su animali hanno inoltre evidenziato un effetto gonadico diretto dovuto alla diminuita sensibilità dei recettori periferici di GnRH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo iniezione intramuscolare di Decapeptyl 11,25 mg, si osserva nei pazienti un picco iniziale di triptorelina entro le prime 3 ore; dopo una fase di decremento dei livelli plasmatici che perdura per il primo mese, il tasso di triptorelina si mantiene per almeno 3 mesi al livello di castrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata valutata nel ratto e nel topo dopo somministrazione unica per via intraperitoneale e sottocutanea.

Per quanto riguarda la via intraperitoneale la DL50 è molto bassa, pari a 100 mg/Kg nel ratto e a 160-200 mg/Kg nel topo.

Dopo somministrazione sottocutanea, in entrambe le specie la DL50 è risultata non misurabile anche dopo somministrazioni singole corrispondenti a 150.000 volte (per il ratto) e 250.000 volte (per il topo) la dose normalmente utilizzata nell'uomo.

Gli studi di tossicità cronica condotti nel cane e nel ratto hanno mostrato che le ripetute somministrazioni non inducono modificazioni a carico di organi ed apparati diversi da quello riproduttivo.

Gli studi di tossicologia animale non hanno mostrato tossicità specifica della molecola.

Gli effetti osservati sono dovuti alle proprietà farmacologiche del prodotto sul sistema endocrino.

Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno indotto dalla triptorelina. Il riassorbimento delle microsfere avviene nel sito di iniezione attraverso un processo di digestione macrofagica che si instaura nelle prime ore dopo l'iniezione e si completa entro 120 giorni con una totale restituzione ad integrum del tessuto muscolare.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- a) Flaconcino polvere contenente:
Copolimeri d,l-lactide-glicolide p.b.d., mannitolo, carmellosa sodica, polisorbato 80.
b) Fiala da 2ml contenente:
mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non risultano dati di incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione costituita da 1 flaconcino di polvere, 1 fiala solvente da 2ml, due aghi e una siringa.

Flaconcino di vetro neutro tipo I con capacità utile di 4ml contenente microsfere liofilizzate, chiuso ermeticamente con tappo in elastomero e sigillo in alluminio.

Fiala di vetro neutro tipo I con capacità utile di 2ml contenente solvente di sospensione.

Siringa sterile monouso in polipropilene per prelievo del solvente di sospensione e iniezione i.m.; 1 ago per prelievo del solvente di sospensione; 1 ago per iniezione i.m.

6.6 Istruzioni per l'uso

La sospensione per iniezione, omogenea e lattiscente è ricostituita agitando dolcemente. Le istruzioni per la ricostituzione, riportate di seguito e nel foglio illustrativo, devono essere seguite rigorosamente.

Monouso. La sospensione non utilizzata deve essere distrutta.

Gli aghi usati per l'iniezione devono essere eliminati in un contenitore destinato al loro smaltimento.

Eventuale prodotto non utilizzato deve essere distrutto.

La polvere deve essere ricostituita in 2 ml di soluzione di mannitolo.

Utilizzare esclusivamente il solvente di sospensione fornito nella confezione.

La sospensione ottenuta non deve essere miscelata con altri medicinali.

Utilizzando uno dei due aghi, prelevare tutto il solvente nella siringa per l'iniezione fornita nella confezione e trasferirlo nel flaconcino contenente la polvere. Il flaconcino deve essere agitato dolcemente per disperdere completamente la polvere ed ottenere una sospensione omogenea e lattiscente. La sospensione ottenuta viene quindi prelevata nuovamente nella siringa. Sostituire quindi l'ago ed iniettare immediatamente la sospensione.

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. Eliminare il materiale utilizzato per l'iniezione, riponendolo nella confezione e non riutilizzare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen S.p.A. - Via A. Figino, 16 - 20156 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.: 026999058

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10.12.1998

Data dell'ultimo rinnovo: 01.12.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2012

MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA
RIMBORSABILE IN CLASSE A, NOTA 51
PREZZO AL PUBBLICO: € 524,59

