

GUÍA PARA PADRES Y CUIDADORES PARA AYUDAR A MANTENER EL TIEMPO **DE SU LADO**

Triptodur[®]
(triptorelina)
suspensión inyectable de liberación prolongada



En esta guía práctica, encontrará más información sobre la **pubertad precoz central** y conocerá una posible opción de tratamiento llamada Triptodur. También encontrará recursos útiles **sobre cómo apoyar a su hijo o hija** durante el tratamiento.

INDICACIONES

TRIPTODUR está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante con pubertad precoz central (PPC).

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

No use TRIPTODUR en:

- Personas que tienen alergia a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a los agonistas de GnRH o a cualquier otro ingrediente utilizado en TRIPTODUR.
- Niños menores de 2 años de edad
- Mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Informe al profesional médico de su hijo o hija si cualquier de las condiciones mencionadas anteriormente aplica a su niño.

Consulte la Información importante de seguridad adicional en la página 8 y la Información de prescripción completa adjunta.

¿Qué es la PPC?



INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

Es importante seguir el programa de dosificación (una inyección cada 24 semanas) para que el medicamento funcione. No se pierda ni demore una dosis programada.

Algunas personas que toman agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como TRIPTODUR han tenido problemas mentales (psiquiátricos) nuevos o empeorados. Problemas mentales (psiquiátricos) pueden incluir síntomas emocionales tales como: llanto, irritabilidad, inquietud (impaciencia), enojo, actuar agresivamente. Llame al médico de su hijo o hija de inmediato si él o ella tiene síntomas emocionales nuevos o que empeoran durante tratamiento con TRIPTODUR.

Consulte la Información importante de seguridad adicional en la página 8 y la Información de prescripción completa adjunta.

CUANDO UN PROCESO NATURAL SUCEDE MUY PRONTO

La pubertad es una parte normal del crecimiento. Para algunos niños, la pubertad puede comenzar demasiado temprano. Cuando esto sucede, puede deberse a una condición llamada **pubertad precoz central (PPC)**.

La PPC ocurre cuando un niño muestra signos de pubertad antes de lo normal.^{1,2}

Antes de los



en las niñas

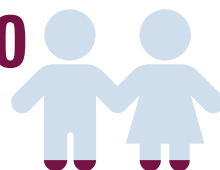
Antes de los



en niños

La PPC es una rara condición que afecta a

1 de cada **5,000**
a **10,000**
niños.³



Si sospecha que su hijo o hija tiene PPC, es probable que haya notado cambios en el desarrollo físico que parecen estar sucediendo antes de lo que deberían. Esto podría causar que usted y su hijo o hija se sientan confundidos o estresados al respecto. Es importante saber que la información es poder. Explore esta guía para comprender mejor las causas de la PPC, los posibles síntomas y efectos, y una posible opción de tratamiento.

PPC, CAUSAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque la causa exacta generalmente se desconoce, la PPC resulta de la liberación temprana de una hormona del cerebro llamada hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que hace que un niño comience la pubertad a una edad inferior a la normal.^{4,5}

Un endocrinólogo pediátrico es un profesional médico que se especializa en el diagnóstico, tratamiento y manejo de trastornos que involucran hormonas, incluyendo a la PPC. Si se sospecha que su hijo o hija padece de PPC, su endocrinólogo pediátrico evaluará al menor y podría ordenar más pruebas. Algunas de esas pruebas podrían incluir:⁴

- » Pruebas de sangre para medir los niveles de hormonas, incluyendo una prueba llamada prueba de estimulación con GnRH. En los niños con PPC, la GnRH hará que aumenten otros niveles de hormonas en el cuerpo. En niños sin PPC, estos niveles de hormonas se mantendrán iguales.
- » Una radiografía de la mano y la muñeca para medir qué tan rápido crecen los huesos de su hijo o hija (a menudo llamado estudio o prueba de la edad ósea).
- » Una IRM (imágenes por resonancia magnética) o TAC (tomografía axial computarizada), que es una exploración del cerebro que analiza si alguna anomalía cerebral está causando que la pubertad comience demasiado pronto.



Triptodur[®]
(triptorelina)

suspensión inyectable de liberación prolongada

Tratamiento de la PPC



La buena noticia es que hay **tratamiento para la PPC**. A continuación hay algunas razones por las que usted y el médico de su hijo o hija pueden elegir **seguir adelante con el tratamiento**:



Crecimiento y altura



Impactos sociales y emocionales

- Su hijo o hija puede haber experimentado un crecimiento acelerado, relacionado con la PPC, e incluso puede ser alto o alta para su edad. Los tratamientos para la PPC están diseñados para retrasar la pubertad al detener la señal de ciertas hormonas que son responsables de iniciar ese proceso.²
- Los niños con PPC pueden ser más altos que sus compañeros, sin embargo, los niños que **no reciben tratamiento pueden tener una estatura más corta cuando se vuelven adultos**. Esto se debe a que sus placas de crecimiento (las placas de crecimiento son áreas de cartilago en los extremos de los huesos largos) se cierran demasiado pronto.⁶ Por lo general, las placas de crecimiento se cierran hacia las etapas finales de la pubertad.
- Las niñas y niños que comienzan la pubertad antes que sus compañeros pueden ser extremadamente cohibidos por los cambios que ocurren en sus cuerpos. Esto puede afectar su autoestima y puede aumentar su riesgo de desarrollar depresión, trastornos alimentarios o abuso de sustancias, tal vez como resultado de destacarse antes de estar listos para la adolescencia y la atención adicional que esta etapa requiere.^{4,7-9}

No hay datos que demuestren el resultado de Triptodur en cuanto a la estatura o la salud social o emocional.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

Algunas personas que toman agonistas de la GnRH como TRIPTODUR han tenido convulsiones. El riesgo de ataques puede ser mayor en personas que tienen un historial de convulsiones, tienen un historial de epilepsia, tienen un historial de problemas cerebrovasculares o tumores en los vasos cerebrales, o están tomando un medicamento que se ha relacionado con convulsiones, como bupropión o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Las convulsiones también han sucedido en personas que no han tenido ninguno de estos problemas. Llame al médico de su hijo o hija de inmediato si tiene convulsiones mientras toma TRIPTODUR.

¿Qué es Triptodur[®] (triptorelina)?

LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) PUEDE SER TRATADA CON TRIPTODUR

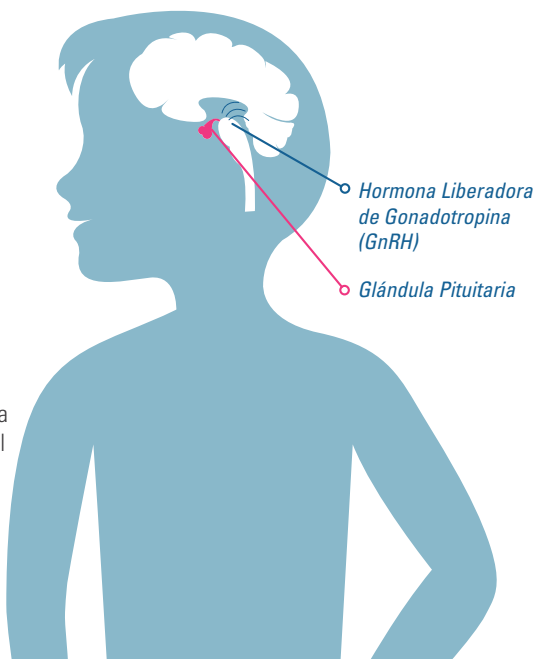


Triptodur es un medicamento inyectable utilizado para el tratamiento de niños de 2 años en adelante con **pubertad precoz central (PPC)**.¹⁰ Se administra como una sola inyección intramuscular (IM) una vez cada 24 semanas, lo que lo hace **el primer medicamento aprobado por la FDA** para la PPC que requiere solo una dosis cada seis meses. El tratamiento con Triptodur no requiere ningún tipo de cirugía.

¿CÓMO PUEDE TRIPTODUR AYUDAR A MI HIJO O HIJA?

Para comprender cómo funciona Triptodur, es útil saber un poco sobre las causas de la pubertad. El proceso de la pubertad comienza en el cerebro con la creación de una hormona llamada hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La GnRH hace que la glándula pituitaria, una pequeña glándula en forma de frijol en la base del cerebro, libere dos hormonas más, llamadas hormona luteinizante (HL) y foliculoestimulante (FSH). La HL y FSH están involucradas en el crecimiento y desarrollo de las características sexuales femeninas y masculinas.⁵

Los tratamientos para la PPC debilitan los efectos de la señal de la GnRH en la glándula pituitaria, reduciendo la liberación de hormonas que causan la pubertad. Al detener la señal de estas hormonas, el proceso de pubertad se retrasará hasta el final del tratamiento. Se espera que el efecto de Triptodur sobre la función gonadal y pituitaria desaparezca dentro de los seis a doce meses después de que se detenga tratamiento.¹⁰

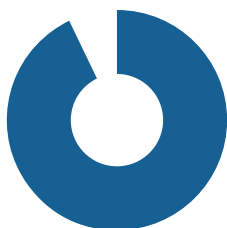


Triptodur[®]
(triptorelina)

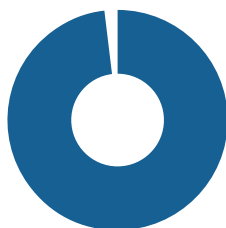
suspensión inyectable de liberación prolongada

Triptodur es efectivo en la supresión de la hormona luteinizante (HL) a niveles prepuberales (≤ 5 UI / L).

En un ensayo clínico de fase III



El **93%** de los pacientes que recibieron Triptodur tuvieron su HL suprimida a los niveles prepuberales **en el sexto mes (punto final primario)**



El **98%** de los pacientes mantuvieron estos niveles hasta los **12 meses**.¹⁰

También se encontró que Triptodur es bien tolerado sin efectos secundarios inesperados^{10,11}

Los beneficios de Triptodur incluyen:



Se aplica solo **dos veces al año** como una inyección intramuscular¹⁰



Terapia bien tolerada^{10,11}



No se requiere cirugía



Supresión de la HL por tiempo prolongado^{10,11}

QUÉ ESPERAR DURANTE EL TRATAMIENTO

Triptodur debe administrarse bajo la supervisión de un médico. Es importante seguir el programa de dosificación (una inyección cada 24 semanas) para que el medicamento funcione. El paciente no deberá perder ni demorar una dosis programada.¹⁰

Su hijo o hija debe tener visitas regulares con su pediatra o endocrinólogo pediátrico mientras se somete a un tratamiento para la PPC. Es posible que su hijo necesite análisis de sangre comenzando en el primer o segundo mes después del inicio del tratamiento, también los requerirá durante el tratamiento según sea necesario para confirmar la eficacia, y con cada dosis subsecuente.

Durante el tratamiento de su hijo o hija, un profesional de la salud también realizará exámenes y análisis de sangre periódicos para detectar signos de pubertad, medir la altura y el peso, y podría tomar radiografías de la muñeca para documentar el crecimiento óseo.

Los efectos secundarios más comunes de Triptodur incluyen reacciones en el sitio de inyección, sangrado menstrual (vaginal), sofocos, dolor de cabeza, tos e infecciones (bronquitis, gastroenteritis, influenza, nasofaringitis, otitis externa, faringitis, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior). Informe al profesional médico de su hijo o hija si tienen algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Triptodur. Para obtener más información, pregunte al profesional médico de su hijo o hija o revise la Información de Seguridad Importante para más detalles.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

Algunas personas que toman triptorelina, el ingrediente activo de TRIPTODUR, han tenido reacciones alérgicas graves. Llame al médico de su hijo o hija o busque ayuda médica de emergencia si se presenta alguno de los siguientes síntomas característicos de una reacción alérgica grave: erupciones cutáneas, enrojecimiento o hinchazón, picazón intensa, urticaria, dificultad para respirar o tragar, latido cardíaco acelerado (taquicardia), sudoración, opresión en la garganta, ronquera, hinchazón de la cara, boca y lengua, mareos o desmayos.

Consulte la Información importante de seguridad adicional en la página 8 y la Información de prescripción completa adjunta.



Triptodur[®] 
(triptorelina)

suspensión inyectable de liberación prolongada

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

TRIPTODUR® (triptorelina) es una suspensión inyectable de liberación prolongada, para uso intramuscular.

INDICACIONES

TRIPTODUR está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante con pubertad precoz central (PPC).

No use TRIPTODUR en:

- Personas que tienen alergia a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a los agonistas de GnRH o a cualquier otro ingrediente utilizado en TRIPTODUR.
- Niños menores de 2 años de edad
- Mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Informe al profesional médico de su hijo o hija si cualquier de las condiciones mencionadas anteriormente aplica a su niño.

Es importante seguir el programa de dosificación (una inyección cada 24 semanas) para que el medicamento funcione. No se pierda ni demore una dosis programada.

Algunas personas que toman agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como TRIPTODUR han tenido problemas mentales (psiquiátricos) nuevos o empeorados. Problemas mentales (psiquiátricos) pueden incluir síntomas emocionales tales como: llanto, irritabilidad, inquietud (impaciencia), enojo, actuar agresivamente. Llame al médico de su hijo o hija de inmediato si él o ella tiene síntomas emocionales nuevos o que empeoran durante tratamiento con TRIPTODUR.

Algunas personas que toman agonistas de la GnRH como TRIPTODUR han tenido convulsiones. El riesgo de ataques puede ser mayor en personas que tienen un historial de convulsiones, tienen un historial de epilepsia, tienen un historial de problemas cerebrovasculares o tumores en los vasos cerebrales, o están tomando un medicamento que se ha relacionado con convulsiones, como bupropión o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Las convulsiones también han sucedido en personas que no han tenido ninguno de estos problemas. Llame al médico de su hijo o hija de inmediato si tiene convulsiones mientras toma TRIPTODUR.

Algunas personas que toman triptorelina, el ingrediente activo de TRIPTODUR, han tenido reacciones alérgicas graves. Llame al médico de su hijo o hija o busque ayuda médica de emergencia si se presenta alguno de los siguientes síntomas característicos de una reacción alérgica grave: erupciones cutáneas, enrojecimiento o hinchazón, picazón intensa, urticaria, dificultad para respirar o tragar, latido cardíaco acelerado (taquicardia), sudoración, opresión en la garganta, ronquera, hinchazón de la cara, boca y lengua, mareos o desmayos.

Los efectos secundarios más comunes de TRIPTODUR incluyen reacciones en el sitio de inyección, sangrado menstrual (vaginal), sofocos, dolor de cabeza, tos e infecciones (bronquitis, gastroenteritis, influenza, nasofaringitis, otitis externa, faringitis, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior). Informe al profesional médico de su hijo o hija si tienen algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

En las primeras semanas después de que su hijo o hija reciba su primera inyección de TRIPTODUR o después de dosis adicionales, TRIPTODUR puede causar un breve aumento en algunas hormonas. Durante este tiempo, es posible que observe más signos de pubertad en su hijo o hija, incluido sangrado vaginal. Llame al médico de su hijo o hija si los signos de la pubertad continúan después de 2 meses de recibir TRIPTODUR.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRIPTODUR. Llame a su médico para obtener información médica sobre los efectos secundarios.

Puede informar los efectos secundarios a Arbor Pharmaceuticals, LLC Información Médica al 1-866-516-4960 (opción 2, en inglés), o a la FDA en www.fda.gov/medwatch o al 1-800-FDA-1088.

Para obtener más información, hable con su profesional médico o farmacéutico, o consulte la Información de prescripción completa adjunta.

Guiar a su hijo o hija durante el tratamiento

MANTENER REGISTRO DEL CRECIMIENTO DE SU HIJO O HIJA

Cuando traiga a su hijo o hija a sus visitas regulares al médico durante el tratamiento, es útil informar al médico sobre cualquier cambio que vea en el cuerpo, como: altura, crecimiento de vello en axila y el vello púbico, desarrollo de los senos, cambio de voz y piel grasosa y/o acné.



Además de las clásicas marcas de lápiz en los marcos de la puerta, hay otras maneras divertidas e interactivas de documentar los cambios corporales de su hijo o hija. ¡A continuación hay algunas ideas para hacer que el seguimiento de los cambios corporales sea menos clínico y más divertido!



PROYECTO DE ARTE

Cree una regla gigante o use cinta métrica en blanco que puede usar para seguir los cambios corporales, ¡pero también hay mucho espacio para crear dibujos divertidos y dibujos juntos!



SESIÓN DE FOTOS

Deje que su hijo o hija vaya a la tienda y elija algunos de sus accesorios favoritos. Estos accesorios pueden ser cualquier cosa como diademas, bufandas, un disfraz de superhéroe, etc. Realice “sesiones de fotos” regularmente utilizando los mismos accesorios y prendas para mostrar qué tan rápido está sobrepasando los artículos. ¡Podrá seguir el crecimiento de su hijo o hija y tener algunas fotos geniales para sus recuerdos!



Triptodur[®]
(triptorelina)

suspensión inyectable de liberación prolongada



Hablando con su hijo sobre PPC: una guía útil

Pasar a la pubertad demasiado temprano puede ser un momento confuso e inquietante para un niño y su familia. Se están produciendo cambios en el cuerpo de su hijo o hija que no pueden comprender por completo.⁹

Como padre, usted juega un papel clave para ayudar a su hijo o hija a comprender la pubertad precoz central (PPC). Crear un ambiente amoroso, reconfortante y tranquilizador puede ayudar que su hijo o hija crezca fuerte y con seguridad.¹²

Esta guía incluye algunos consejos útiles que debe tener en cuenta al analizar la PPC con su hijo o hija.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

Los efectos secundarios más comunes de TRIPTODUR incluyen reacciones en el sitio de inyección, sangrado menstrual (vaginal), sofocos, dolor de cabeza, tos e infecciones (bronquitis, gastroenteritis, influenza, nasofaringitis, otitis externa, faringitis, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior). Informe al profesional médico de su hijo o hija si tienen algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

Consulte la Información importante de seguridad adicional en la página 8 y la Información de prescripción completa adjunta.

PARA NIÑOS DE 3 A 6 AÑOS:



Consejo # 1: Comunicación. Refuerce que el cuerpo de su hijo o hija es normal.

A una edad tan temprana, es posible que su hijo o hija no esté completamente al tanto de los cambios que suceden en su cuerpo, y que incluso parezca no verse afectado o afectada por ello. Sin embargo, los niños pueden hacer preguntas sobre por qué van al médico o por qué tienen que someterse a exámenes o tratamientos. Si su hijo o hija es alto o alta o quizás está más desarrollado o desarrollada para su edad, también puede provocar que otros niños o adultos comenten o hagan preguntas sobre su crecimiento.

La forma en que hable de la PPC puede contribuir en gran medida a que su hijo o hija lo comprenda, por lo que es una buena idea pensar cómo discutirá la PPC con ellos. Puede ser útil comenzar con algo como: “El cuerpo de todos pasa por estos cambios. Tu cuerpo comenzó un poco temprano”.

También puede ser útil usar objetos para abrir líneas de comunicación entre usted y su hijo o hija sobre los cambios en su cuerpo. Comparando el tamaño de objetos como juguetes, los niños tienen la oportunidad de jugar con la medición y los ayuda a aprender cómo comparar y usar palabras como “más alto”, “más corto”, etc.¹³ Por ejemplo, compare directamente las alturas de dos juguetes de peluche y describa un juguete como más alto / más bajo. Esto no solo ayuda a los niños a comprender la medición, sino que también puede ayudar a guiar la conversación entre usted y su hijo o hija sobre qué partes de su cuerpo están creciendo o cambiando.



Consejo # 2. Prepárese para que le pueda ayudar mejor.

Un diagnóstico de PPC puede plantear muchas preguntas, tales como: ¿Qué le está sucediendo al cuerpo de mi hijo o hija? ¿Con quién hablo si necesito ayuda? ¿Les digo a mis amigos y familiares?

Los niños a menudo imitan el comportamiento de sus padres: es más probable que sus hijos estén ansiosos si muestra signos de estrés.¹⁴ Comprender la PPC y cómo piensa hablar con su hijo o hija, sus familiares e incluso sus médicos puede ayudarlo a ser un sistema de apoyo confiable para él o ella.

Una explicación simple de PPC que se puede usar con amigos y familiares es “Mi hijo ha comenzado la pubertad antes de lo normal.”

Al hablar con el médico de su hijo o hija sobre PPC y estar informados sobre qué esperar, puede ayudar a aliviar sus propias incertidumbres y ansiedades.



Consejo # 3. Trátelos según su edad.

Aunque el cuerpo de su hijo o hija se está desarrollando temprano, él o ella es todavía un niño pequeño. A veces, los adultos u otros niños pueden tratar a su hijo o hija como si fueran mayores debido a su apariencia.⁹ Si le preocupan los miembros de su familia, maestros u otros adultos en la vida de su hijo o hija que lo tratan como si fueran mayores, puede ser útil explicarles la afección. Hable con su profesional de la salud para sugerencias sobre la explicación de la PPC o complementar esta guía.

PARA NIÑOS DE 7 Y MÁS AÑOS:



Consejo # 1: Manténgase positivo. Refuerce que su hijo o hija está pasando por un proceso natural que generalmente ocurre a una edad posterior.⁶

En este momento, es posible que su hijo o hija no comprenda los cambios que suceden en su cuerpo o que tenga sentimientos negativos sobre el desarrollo temprano. La forma en que hable sobre la PPC puede ayudar mucho a darle un mejor entendimiento a su hijo o hija. Cuando se habla de PPC, es útil ser abierto y honesto sobre los cambios que suceden en el cuerpo.¹⁵ Puede comenzar diciendo algo como: “Todo el mundo pasa por la pubertad. Acabas de empezar un poco temprano.”



Consejo # 2. Prepare a su hijo o hija para lo que puede esperar.

Ser diagnosticado con PPC puede plantear muchas preguntas, tales como: ¿Qué le está pasando a mi cuerpo? ¿Por qué estoy de mal humor? ¿Por qué no me parezco a mis amigos?⁹ Al hablar con su hijo o hija sobre lo que es CPP y qué esperar de él, puede ayudar a aliviar sus miedos y ansiedades. Obtenga ayuda de los profesionales médicos de su hijo o hija para explicar lo que está sucediendo. Asegúrese de mantenerse involucrado.



Consejo # 3. Estar ahí.

Aunque el cuerpo de su hijo o hija se está desarrollando por primera vez, él o ella todavía es un niño y necesita su apoyo y orientación. Asegúrele que usted está allí cuando tenga preguntas, inquietudes o simplemente quiera hablar. Puede ser útil decirle: “Estoy aquí para ayudarte” o “Puede preguntarme cualquier cosa.”⁹



Consejo # 4: Ayúdele a sentirse cómodo respondiendo a las preguntas.

Debido a que es natural que otras personas, especialmente los niños, sientan curiosidad, es útil armar a su hijo o hija con respuestas simples a las preguntas que puedan obtener de otros niños. Una respuesta segura y directa a la curiosidad de otras personas puede ayudar.¹⁵

Por ejemplo, si uno de los compañeros de su hija le pregunta por qué tiene senos, es posible que desee sugerir que ella sonría y diga, “Porque soy una niña”. O ella puede optar por un enfoque más directo y simplemente responder: “Tengo una afección médica” y dejarlo así. Lo importante es que él o ella no se sientan molestados o avergonzados por la PPC.⁹

Los niños buscan orientación sobre cómo pensar y responder a la PPC. Su amor y apoyo significan todo y pueden contribuir en gran medida a aumentar la auto aceptación de su hijo o hija.⁹



INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

En las primeras semanas después de que su hijo o hija reciba su primera inyección de TRIPTODUR o después de dosis adicionales, TRIPTODUR puede causar un breve aumento en algunas hormonas. Durante este tiempo, es posible que observe más signos de pubertad en su hijo o hija, incluido sangrado vaginal. Llame al médico de su hijo o hija si los signos de la pubertad continúan después de 2 meses de recibir TRIPTODUR.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRIPTODUR. Llame a su médico para obtener información médica sobre los efectos secundarios.

Recursos para el cuidador

TRIPTODUR® ESTÁ CON USTED **CADA PASO EL CAMINO** DURANTE EL TRATAMIENTO

Triptodur **brinda apoyo** a los padres y profesionales de cuidado médico con el Programa de atención de Triptodur



Los seguros, deducibles y los beneficios pueden ser difíciles de entender. El Programa de atención de Triptodur le ofrece apoyo antes, durante y después del tratamiento.



Programa de ahorro de copago



Personal dedicado y entrenado



Beneficios y soporte de seguro

Para obtener más información sobre el Programa de atención de Triptodur y la asistencia con deducibles, llámenos sin cargo al **833-401-CARE** o visite **www.triptodur.com**.

A CONTINUACIÓN, SE ENCUENTRAN ALGUNAS **ORGANIZACIONES Y RECURSOS PARA PADRES Y CUIDADORES** QUE CUIDAN A UN NIÑO CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC).

HUMAN GROWTH FOUNDATION

Human Growth Foundation es líder en investigación, educación, apoyo y defensa en áreas de crecimiento o trastornos de la hormona del crecimiento. <http://hgfound.org/>



FUNDACIÓN MAGIC

La Fundación MAGIC es la organización más grande del mundo para niños y adultos con trastornos relacionados con el crecimiento. <https://www.magicfoundation.org/>



Triptodur®
(triptorelina)
suspensión inyectable de liberación prolongada

REFERENCIAS

1. Muir A. Pubertad precoz. *Pediatr Rev.* 2006; 27: 373-381.
2. Carel JC, Léger J. Práctica clínica. Pubertad precoz. *N Engl J Med.* 2008; 358 (22): 2366-2377.
3. Partsch CJ, Sippell WG. Tratamiento de la pubertad precoz central. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 165-189.
4. Pubertad precoz. Sitio web de Mayo Clinic. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/precocious-puberty/symptoms-causes/dxc-20266003>. Consultado el 13 de febrero de 2020.
5. ¿Cuáles son las causas de la pubertad normal, la pubertad precoz, y la pubertad retrasada? Eunice Kennedy Shriver Sitio web del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/puberty/conditioninfo/Pages/causes.aspx>. Consultado el 13 de febrero de 2020.
6. Carel JC, Lahlou N, Roger M y Chaussain JL. Pubertad precoz y crecimiento estatural. Actualización de reproducción humana. 2004; 10: 135-147.
7. Mendle, J., y col. Resultados psicológicos perjudiciales asociados con el tiempo puberal temprano en niñas adolescentes. *Dev Rev.* 2007; 27 (2): 151-171
8. Johansson T & Ritzen EM. Seguimiento a muy largo plazo de las niñas con menarca temprana y tardía. *Desarrollo Endocrino.* 2005; 8: 126-136.
9. Ayudando a su hijo a sobrellevar la pubertad precoz. Sitio web de WebMD. Disponible en:<https://www.webmd.com/parenting/features/helping-your-child-cope#3>. Consultado el 13 de febrero de 2020.
10. Triptodur [paquete de inserción]. Atlanta, GA: Arbor Pharmaceuticals, LLC.
11. Klein K, y col. Eficacia y seguridad de la formulación triptorelina durante 6 meses en pacientes con pubertad precoz central. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29 (11): 1241-1248.
12. Departamento para niños, escuelas y familias. Descripción del desarrollo infantil. (2017). Obtenido de: http://www.keap.org.uk/documents/eyfs_cards_0001207.pdf. Consultado el 13 de febrero de 2020.
13. MacDonald, A., y Lowrie, T. (2011). Desarrollar conceptos de medición dentro del contexto: representaciones de longitud de los niños. *Revista de Investigación en Educación de Matemáticas*, 23 (1), 27-42. <https://doi.org/10.1007/s13394-011-0002-7>
14. Maccoby, EE (1992). El papel de los padres en la socialización de los niños: una visión histórica. *Developmental Psychology*, 28 (6), 1006.
15. Bordini, B. (2017). Pubertad precoz. La Fundación MAGIC. Obtenido de:<https://www.magicfoundation.org/Downloads/Precocious%20Puberty%20final.pdf>. Consultado el 13 de febrero de 2020.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación)

Puede informar los efectos secundarios a Arbor Pharmaceuticals, LLC Información Médica al 1-866-516-4960 (opción 2, en inglés), o a la FDA en www.fda.gov/medwatch o al 1-800-FDA-1088.

Para obtener más información, hable con su profesional médico o farmacéutico, o consulte la Información de prescripción completa adjunta.

NOTAS

Triptodur[®]
(triptorelina)
suspensión inyectable de liberación prolongada

**EL CRECIMIENTO SUCEDE
RÁPIDO, AYUDE A MANTENER
EL TIEMPO DE SU LADO CON
TRIPTODUR (TRIPTORELINA)**



 **arbor[®]**
PHARMACEUTICALS, LLC

TRIPTODUR[®] es fabricado por Debiopharm Research & Manufacturing SA en nombre de Arbor Pharmaceuticals, LLC. TRIPTODUR[®] es una marca registrada en Debiopharm International SA.
© 2020 Arbor Pharmaceuticals, LLC. PP-TRIP-US-0306

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TRIPTODUR® safely and effectively. See full prescribing information for TRIPTODUR.

TRIPTODUR (triptorelin) for extended-release injectable suspension, for intramuscular use

Initial U.S. Approval: 2000

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.3)	06/2018
Dosage and Administration (2.1)	10/2018

INDICATIONS AND USAGE

TRIPTODUR is a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist indicated for the treatment of pediatric patients 2 years and older with central precocious puberty. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Must only be administered by a healthcare provider. (2.1)
- Administer TRIPTODUR as a single intramuscular injection of 22.5 mg once every 24 weeks. (2.1)
- Monitor response with LH levels after a GnRH or GnRH agonist stimulation test, basal LH, or serum concentration of sex steroid levels beginning 1 to 2 months following initiation of therapy, during therapy as necessary to confirm maintenance of efficacy, and with each subsequent dose. (2.2)
- Measure height every 3-6 months and monitor bone age periodically. (2.2)
- See FPI for complete reconstitution and administration instructions. (2.3)
 - Once TRIPTODUR is mixed, proceed to the next steps and administer without delay. (2.3)
 - The injection of the suspension should be performed rapidly and in a steady and uninterrupted manner in order to avoid any potential blockage of the needle. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For extended-release injectable suspension: 22.5 mg of triptorelin as a powder cake for reconstitution with the co-packaged 2 mL of diluent (sterile water) for injection. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity reactions (4)
- Pregnancy (4, 8.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Initial Rise of Gonadotropins and Sex Steroid Levels:* An increase in clinical signs and symptoms of puberty may be observed during the first 2-4 weeks of therapy since gonadotropins and sex steroids rise above baseline because of the initial stimulatory effect of the drug. (5.1)
- *Psychiatric events* have been reported in patients taking GnRH agonists. Events include emotional lability, such as crying, irritability, impatience, anger, and aggression. Monitor for development or worsening of psychiatric symptoms. (5.2)
- *Convulsions* have been observed in patients with or without a history of seizures, epilepsy, cerebrovascular disorders, central nervous system anomalies or tumors, and in patients on concomitant medications that have been associated with convulsions. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

In clinical trials for TRIPTODUR, the most common adverse reactions ($\geq 4.5\%$) are injection site reactions, menstrual (vaginal) bleeding, hot flush, headache, cough, and infections (bronchitis, gastroenteritis, influenza, nasopharyngitis, otitis externa, pharyngitis, sinusitis, and upper respiratory tract infection). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Arbor Pharmaceuticals, LLC at 1-866-516-4950 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Information
- 2.2 Monitoring
- 2.3 Reconstitution and Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Initial Rise of Gonadotropins and Sex Steroid Levels
- 5.2 Psychiatric Events
- 5.3 Convulsions

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drug-Drug Interactions
- 7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TRIPTODUR is indicated for the treatment of pediatric patients 2 years of age and older with central precocious puberty (CPP).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

TRIPTODUR must only be administered by a healthcare provider.

The dosage of TRIPTODUR is 22.5 mg reconstituted with accompanying diluent (sterile water) 2 mL, and administered as a single intramuscular injection once every 24 weeks.

TRIPTODUR treatment should be discontinued at the appropriate age of onset of puberty at the discretion of the physician.

2.2 Monitoring

Monitor response to TRIPTODUR with LH levels after a GnRH or GnRH agonist stimulation test, basal LH, or serum concentration of sex steroid levels beginning 1 to 2 months following initiation of therapy, during therapy as necessary to confirm maintenance of efficacy, and with each subsequent dose.

Measure height (for calculation of growth rate) every 3-6 months and monitor bone age periodically.

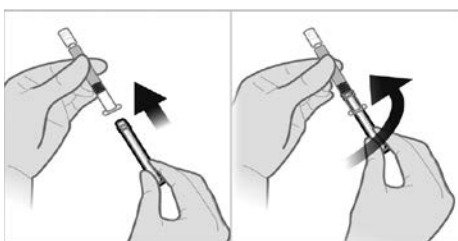
Noncompliance with drug regimen or inadequate dosing may result in inadequate control of the pubertal process with gonadotropins and/or sex steroids increasing above prepubertal levels. If the dose of TRIPTODUR is not adequate switching to an alternative GnRH agonist for the treatment of CPP with the ability for dose adjustment may be necessary.

2.3 Reconstitution and Administration Instructions

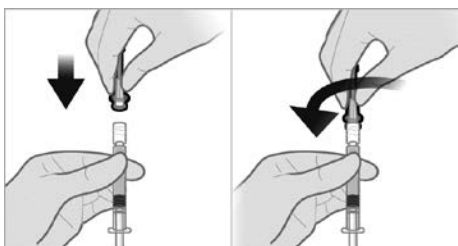
***** Triptodur should be injected immediately after reconstitution in accordance with the detailed instructions below. *****

Please read these instructions completely before you begin.

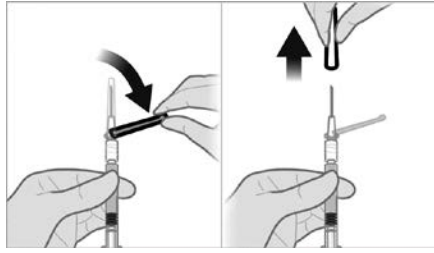
1. Use appropriate aseptic technique for preparation and administration.
2. Screw the plunger rod into the barrel end of the prefilled sterile water diluent syringe.



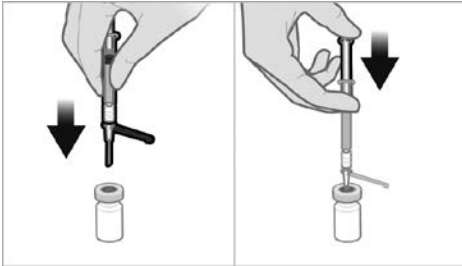
3. To remove the cap, twist to separate from the Luer lock on the syringe barrel.
4. **Firmly attach** one of the 21-gauge sterile safety needles onto the prefilled sterile water diluent syringe with a push and clockwise twist. This 21-gauge needle will only be used for reconstitution of the product.



- a. Remove the plastic Flip-off from the vial. Disinfect the visible part of the stopper.
- b. Pull back on the safety cover towards the syringe and away from the 21-gauge needle. Then pull the clear needle shield off.



5. Insert the 21-gauge needle through the stopper. Inject the sterile water diluent into the vial, ensuring the diluent rinses the sides of the vial. Do not release the plunger rod.



6. If the syringe plunger is not maintained in position, it will naturally withdraw product into the syringe. Thoroughly mix the vial with agitation for 30 to 60 seconds, ensuring the diluent rinses the sides of the vial.



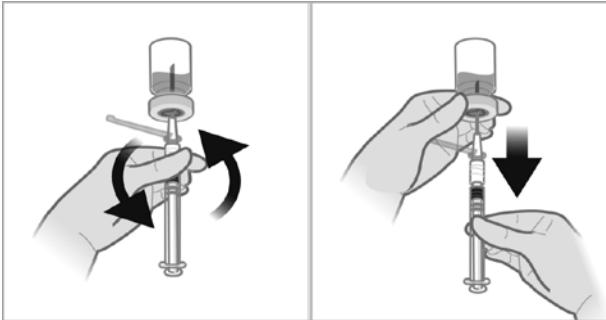
7. Before moving on to the next step, check visually that the suspension appears milky and homogeneous without any visible aggregates or precipitates.
 - a. If the suspension DOES NOT appear milky and homogenous without any visible aggregates or precipitates, continue with the agitation. An up and down agitation can also be used to help eliminate aggregates or precipitates. The complete and homogeneous (milky) suspension of the product may require up to 60 seconds of agitation.

Important: Once mixed, proceed to the next steps and administer without delay.

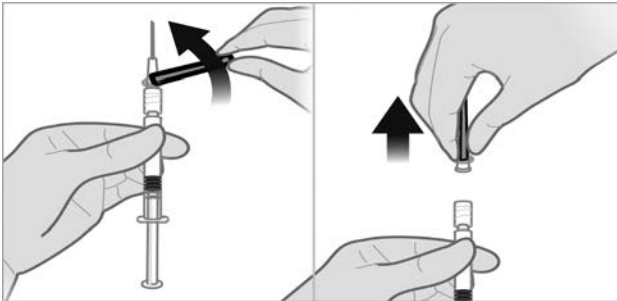
8. The suspension will sediment very quickly so it is imperative to withdraw the suspension into the syringe directly after suspending the product in the vial.

If the sequence of steps to prepare the suspension is interrupted and/or the vial is put aside, the suspension will start to separate into diluent and microgranules.

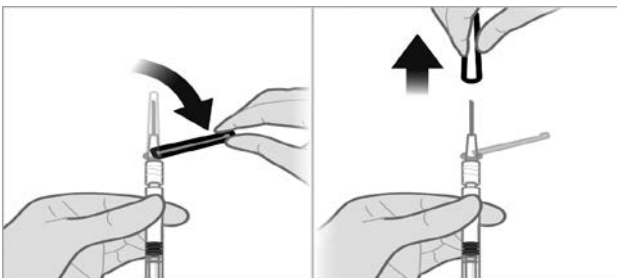
9. Invert the vial and move back the syringe in order to position the end of the 21-gauge needle very near the level of the stopper, making sure the needle lumen is still completely in the vial.
10. Pull back the plunger rod slowly to withdraw the reconstituted product into the syringe, withdrawing as much of the reconstituted product into the syringe as possible. Move the tip of the needle at the level of the stopper so as to be able to withdraw a maximum amount of suspension.



11. Withdraw the needle from the vial and push the safety cover forward toward the needle until you hear and/or feel it lock. Then remove the first 21-gauge needle by grasping the needle hub to disconnect the needle from the syringe and discard it. **This (first) 21-gauge needle will no longer be used.**



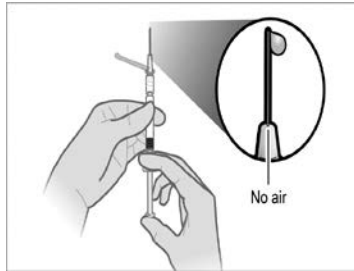
12. **Firmly attach the *second* sterile needle** onto the syringe with a push and clockwise twist and pull back the safety cover towards the syringe. This 21-gauge needle will be used for administration. Triptodur must **only** be administered with a thin-wall 21-gauge needle.



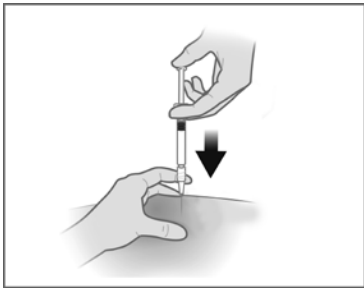
13. Inspect the suspension visually for particulate matter and discoloration.

To minimize the risk of needle blockage during the injection, ensure that the preparation of the injection is not interrupted and/or the mixed suspension syringe is not put aside because the suspension will sediment quickly.

- a. **If the suspension appears milky and homogenous without visible aggregates or precipitates, then prime the needle and administer the suspension immediately.**
- Do not prime the needle if the suspension does not appear milky and homogenous
 - If the suspension does not appear milky and homogenous, continue with an up and down agitation
 - Prime the needle immediately prior to administration of the homogenous suspension



14. Inject the patient intramuscularly, preferably in either buttock or thigh, using the entire contents of the syringe. The injection of the suspension should be performed rapidly and in a steady and uninterrupted manner in order to avoid any potential blockage of the needle. Triptodur must **only** be administered with a thin-wall 21-gauge needle.



15. After administering the injection, immediately activate the safety cover:
- Center your thumb or forefinger on the textured finger pad area of the safety cover and push it forward over the needle until you hear or feel it lock.
 - Use the one-handed technique and activate the mechanism away from yourself and others.
 - Immediately discard the syringe assembly into a suitable sharps container.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For extended-release injectable suspension: 22.5 mg of triptorelin as a lyophilized white to slightly yellow powder cake in a single-dose vial for reconstitution with the co-packaged 2 mL of diluent (sterile water) for injection.

4 CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity: TRIPTODUR is contraindicated in individuals with a known hypersensitivity to triptorelin, any other component of the product, or other GnRH agonists or GnRH [see *Adverse Reactions* (6.2)].
- Pregnancy: TRIPTODUR may cause fetal harm [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Initial Rise of Gonadotropins and Sex Steroid Levels

During the early phase of initial therapy or after subsequent doses, gonadotropins and sex steroids may rise above baseline because of a transient stimulatory effect of the drug [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Therefore, a transient increase in clinical signs and symptoms of puberty, including vaginal bleeding, may be observed during the first weeks of therapy or after subsequent doses.

5.2 Psychiatric Events

Psychiatric events have been reported in patients taking GnRH agonists, including triptorelin. Postmarketing reports with this class of drugs include symptoms of emotional lability, such as crying, irritability, impatience, anger, and aggression. Monitor for development or worsening of psychiatric symptoms during treatment with TRIPTODUR [see *Adverse Reactions* (6)].

5.3 Convulsions

Postmarketing reports of convulsions have been observed in patients receiving GnRH agonists, including triptorelin. These included patients with a history of seizures, epilepsy, cerebrovascular disorders, central nervous system anomalies or tumors, and patients on concomitant medications that have been associated with convulsions such as bupropion and SSRIs. Convulsions have also been reported in patients in the absence of any of the conditions mentioned above [see *Adverse Reactions* (6)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described here and elsewhere in the label:

- Initial Rise of Gonadotropins and Sex Steroid Levels [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Psychiatric Events [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Convulsions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of TRIPTODUR was evaluated in one uncontrolled, open-label single-arm clinical trial in which 44 children with central precocious puberty received two doses of TRIPTODUR and were observed for 12 months. The median age of the study population was 8 years (range 2-9 years) at treatment start; 88.6% of subjects were female, 59.1% were White, 27.3% were Black and 4.5% were Asian. Table 1 shows all the adverse reactions that occurred in at least 2 patients ($\geq 4.5\%$) during the open-label single-arm trial.

Table 1: Adverse Reactions¹ Occurring in ≥ 2 Patients Treated with TRIPTODUR in an Open-Label Single-Arm Trial

Adverse Reactions	Number of Patients Reporting Event (%) (Total N=44)
Infections & Infestations	
Bronchitis	2 (4.5)
Gastroenteritis	3 (6.8)
Influenza	2 (4.5)
Nasopharyngitis	6 (13.6)
Otitis externa	2 (4.5)
Pharyngitis	2 (4.5)
Sinusitis	2 (4.5)
Upper respiratory tract infection	4 (9.1)
Nervous System Disorders	
Headache	6 (13.6)
Reproductive System & Breast Disorders	
Menstrual (Vaginal bleeding) ²	3 (7.7)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorder	
Cough	3 (6.8)
Vascular Disorders	
Hot flush	2 (4.5)

¹Injection site reactions are presented separately

²Includes % of patients with vaginal bleeding or menstrual disorder ("menstrual cycle returned") in 39 females out of N=44.

Other Selected Adverse Reactions:

Injection Site Reactions

Injection site reactions occurring in patients immediately and/or 2 hours after injection include pain (45%), redness (14%), pruritus (2.3%) and swelling (2.3%).

Psychiatric Disorders

Anxiety (2.3%) and mood altered (2.3%)

6.2 Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

The following adverse reactions were reported from postmarketing experience of triptorelin in patients with CPP:

Hypersensitivity Reactions: Anaphylactic shock, anaphylactoid reaction, angioedema, urticaria.

Cardiovascular: Hypertension.

Psychiatric: Emotional lability, such as crying, irritability, impatience, anger, and aggression, has been observed with GnRH agonists, including triptorelin [see *Warnings and Precautions* (5.2)]; Depression, including rare reports of suicidal ideation and attempt, has been reported for GnRH agonists in children treated for CPP. Many, but not all, of these patients had a history of psychiatric illness or other comorbidities with an increased risk of depression.

Nervous System: Convulsions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

Vision Disorders: Visual impairment, visual disturbance

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug-Drug Interactions

Results of *in vitro* studies show that drug-drug interactions with triptorelin are unlikely [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. However, in the absence of relevant data and as a precaution, hyperprolactinemic drugs should not be used concomitantly with triptorelin since hyperprolactinemia reduces the number of pituitary GnRH receptors.

7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

Administration of TRIPTODUR results in suppression of the pituitary-gonadal system.

The effect of TRIPTODUR on pituitary and gonadal function is expected to disappear within six to twelve months after treatment discontinuation. Therefore, diagnostic tests of pituitary gonadotropic and gonadal functions conducted during treatment or after discontinuation of treatment may be affected.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

TRIPTODUR is contraindicated in women who are pregnant [see *Contraindications* (4)] since expected hormonal changes that occur with TRIPTODUR treatment increase the risk for pregnancy loss. Available data with triptorelin use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Based on mechanism of action in humans and findings of increased pregnancy loss in animal studies, TRIPTODUR may cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% - 4% and 15% -20%, respectively.

Data

Animal Data

In pregnant rats administered triptorelin at doses of 2, 10, and 100 mcg/kg/day during the period of organogenesis, maternal toxicity (decrease in body weight) and embryo-fetal toxicities (pre-implantation loss, increased resorption, and reduced number of viable fetuses) were observed at 100 mcg/kg, approximately 4 times the clinical dose based on body surface area. No embryonic and fetal developmental toxicities were observed in mice at doses up to 4 times the clinical dose. Teratogenic effects were not observed in viable fetuses in rats or mice.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of triptorelin in human milk, or the effects of the drug on the breastfed infant, or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRIPTODUR and any potential adverse effects on the breastfed child from TRIPTODUR or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TRIPTODUR have been established in pediatric patients 2 years of age and older based on a single-arm open-label study of 44 children 2-9 years of age with CPP [see *Clinical Studies* (14)]. The safety and effectiveness of TRIPTODUR have not been established in pediatric patients less than 2 years old.

8.6 Renal Impairment

TRIPTODUR has not been studied in children with renal impairment. Adult subjects with renal impairment had higher exposure than young healthy adult males [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

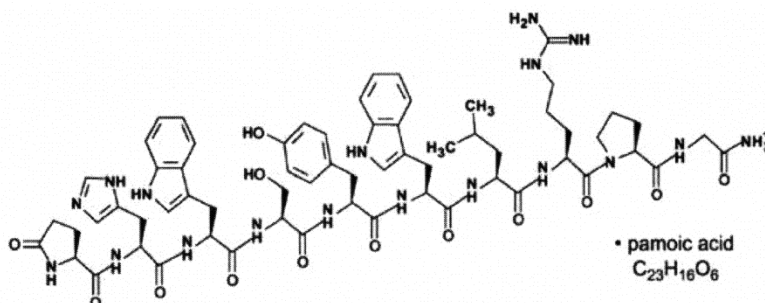
TRIPTODUR has not been studied in children with hepatic impairment. Adult subjects with hepatic impairment had higher exposure than young healthy adult males [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage in clinical trials of triptorelin. If overdosage occurs, therapy should be discontinued and appropriate supportive and symptomatic treatment administered.

11 DESCRIPTION

TRIPTODUR contains the pamoate salt of triptorelin, a synthetic decapeptide analog of naturally occurring gonadotropin-releasing hormone (GnRH or LHRH). The chemical name of triptorelin pamoate is 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycine amide (pamoate salt). The molecular weight is 1699.9 and the structural formula is:



TRIPTODUR for extended release injectable suspension for intramuscular use is provided as a sterile, lyophilized, biodegradable microgranule formulation in a single-dose vial, co-packaged with a syringe containing 2 mL diluent (sterile water) for injection for reconstitution of the lyophilisate. The triptorelin formulation is comprised of 22.5 mg triptorelin (equivalent to 31 mg triptorelin pamoate), poly-D,L-lactide-co-glycolide (183 mg), mannitol (74 mg), carboxymethylcellulose sodium (26 mg), and polysorbate 80 (1.7

mg). When 2 mL diluent (sterile water) for injection is added to the vial containing TRIPTODUR and mixed, a suspension is formed which is intended as a single intramuscular injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Triptorelin is a GnRH agonist.

12.2 Pharmacodynamics

Following the first administration, there is a transient surge in circulating levels of LH, FSH, testosterone, and estradiol [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. After chronic and continuous administration, by 4 weeks after initiation of therapy, a sustained decrease in LH and FSH secretion and marked reduction in sex steroids are observed.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After an initial intramuscular TRIPTODUR 22.5 mg injection and a second 22.5 mg intramuscular injection 24 weeks later in children 2 to 9 years old with CPP, triptorelin peaked 4 hours postdose with a geometric mean C_{max} of 39.9 and 36.5 ng/mL, respectively. No apparent accumulation of triptorelin occurred after the second injection. Absorption occurred in two phases, a burst phase followed by a maintenance release phase. In children with CPP, following the burst phase after the first 22.5 mg injection, geometric mean serum triptorelin levels were 0.11, 0.17, 0.05 and 0.03 ng/mL at Months 1, 2, 3, and 6, respectively.

Distribution

There is no evidence that triptorelin, at clinically relevant concentrations, binds to plasma proteins.

Elimination

Metabolism

The metabolism of triptorelin in humans is unknown, but is unlikely to involve hepatic microsomal enzymes (cytochrome P450). Thus far no metabolites of triptorelin have been identified. Pharmacokinetic data suggest that C-terminal fragments produced by tissue degradation are either completely degraded in the tissues, or rapidly degraded in plasma, or cleared by the kidneys.

Excretion

Triptorelin is eliminated by both the liver and the kidneys. Following intravenous administration of 0.5 mg triptorelin peptide to six healthy male volunteers with a creatinine clearance of 149.9 mL/min, 41.7% of the dose was excreted in urine as intact peptide with a total triptorelin clearance of 211.9 mL/min. This percentage increased to 62.3% in patients with liver disease who have a lower creatinine clearance (89.9 mL/min). It has also been observed that the nonrenal clearance of triptorelin (patient anuric, $Cl_{creat} = 0$) was 76.2 mL/min, thus indicating that the nonrenal elimination of triptorelin is mainly dependent on the liver.

Specific Populations

Renal Impairment

After intravenous bolus injection of 0.5 mg triptorelin in adults, the two distribution half-lives were unaffected by renal impairment. However, renal insufficiency led to a decrease in total triptorelin clearance proportional to the decrease in creatinine clearance as well as increases in volume of distribution and consequently, an increase in the elimination half-life. Adult male subjects with moderate or severe renal impairment had approximately 2-fold higher exposure (AUC values) than young healthy adult males (see [Table 1](#)) [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Hepatic Impairment

After intravenous bolus injection of 0.5 mg triptorelin in adults, the two distribution half-lives were unaffected by hepatic impairment. In adult males with hepatic insufficiency, triptorelin clearance was reduced and exposure (AUC) was increased 3.7-fold compared to young healthy adult males ([Table 2](#)) [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Table 2: Pharmacokinetic Parameters (Mean ± SD) in Healthy Adults, Adults with Renal Impairment, and Adults with Hepatic Impairment Following an I.V. Bolus of 0.5 mg Triptorelin in Solution

Group	C_{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (h·ng/mL)	Cl _p (mL/min)	Cl _{renal} (mL/min)	t _{1/2} (h)	Cl _{creat} (mL/min)
6 healthy male volunteers	48.2 ±11.8	36.1 ±5.8	211.9 ±31.6	90.6 ±35.3	2.81 ±1.21	149.9 ±7.3

6 males with moderate renal impairment	45.6 ±20.5	69.9 ±24.6	120.0 ±45.0	23.3 ±17.6	6.56 ±1.25	39.7 ±22.5
6 males with severe renal impairment	46.5 ±14.0	88.0 ±18.4	88.6 ±19.7	4.3 ±2.9	7.65 ±1.25	8.9 ±6.0
6 males with liver disease	54.1 ±5.3	131.9 ±18.1	57.8 ±8.0	35.9 ±5.0	7.58 ±1.17	89.9 ±15.1

Drug-Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

Drug Metabolizing Enzyme Inhibition

Triptorelin did not inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 or 2D6, or CYP 3A4/5 at clinically relevant concentrations.

Drug Metabolizing Enzyme Induction

In fresh human hepatocytes from three human donors, triptorelin did not induce CYP1A2 or CYP3A4/5 activity.

Transporters

Triptorelin was a poor P-gp substrate and had no inhibitory effect toward P-gp.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis was evaluated in an 18-month study in mice and a 24-month study in rats. In rats, triptorelin doses of 120, 600, and 3000 mcg/kg given every 28 days (approximately 0.2, 0.8, and 4 times the estimated human monthly dose based on body surface area) resulted in increased mortality with a drug treatment period of 13 to 19 months. The incidences of benign and malignant pituitary tumors and histosarcomas were increased in a dose-related manner. There were no treatment-related tumors in mice at exposure up to 4-fold higher than the estimated human monthly dose based on body surface area.

Mutagenicity studies performed with triptorelin using bacterial and mammalian systems (*in vitro* Ames test and chromosomal aberration test in CHO cells and an *in vivo* mouse micronucleus test) provided no evidence of mutagenic potential.

After 60 days of subcutaneous treatment followed by a minimum of four estrus cycles prior to mating, triptorelin at doses of 2, 20, and 200 mcg/kg (approximately 0.07, 0.7, and 7 times the estimated human daily dose based on body surface area) or two monthly injections as slow release microspheres (~20 mcg/kg/day) had no effect on the fertility or general reproductive function of female rats.

No studies were conducted to assess the effect of triptorelin on male fertility.

14 CLINICAL STUDIES

In a single-arm open-label study, 44 children 2 to 9 years of age with CPP, 39 females and 5 males, all naïve to previous GnRH agonist treatment, were administered TRIPTODUR 22.5 mg at a dosing interval of 24 weeks. Subjects were evaluated over two dosing intervals for a total of 12 months.

TRIPTODUR 22.5 mg suppressed pituitary release of LH and FSH and, consequently, gonadal secretion of estradiol in girls and testosterone in boys (Table 3). At all timepoints evaluated, ≥93% of children achieved LH suppression to prepubertal levels (i.e., serum LH ≤5 IU/L 30 minutes after GnRH agonist stimulation), ≥79% of girls achieved prepubertal levels of estradiol (i.e., <20 pg/mL), and ≥80% of boys achieved prepubertal levels of testosterone (i.e., <30 ng/dL). TRIPTODUR arrested or reversed progression of clinical signs of puberty with 95% of children showing no increase in the bone age/chronological age ratio, and 89% showing stabilization of sexual maturation at Month 12.

Table 3: Efficacy of TRIPTODUR 22.5 mg Administered Every 6 Months to Children with CPP^a

Endpoint	% (n/N) of Children Achieving Endpoint					
	Month 1	Month 2	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
% with prepubertal LH (GnRH-stim LH ≤5 IU/L)	95% (42/44)	95% (42/44)	95% (42/44)	93% ^b (41/44)	95% (42/44)	98% (43/44)
% girls with prepubertal estradiol (<20 pg/mL)	87% (34/39)	89% (34/38)	92% (36/39)	79% (31/39)	82% (32/39)	79% (31/39)
% boys with prepubertal testosterone (<30 ng/dL)	80% (4/5)	80% (4/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	80% (4/5)	80% (4/5)

% with no increase in BA/CA ^c ratio vs. baseline				64% (28/44)		95% (42/44)
% achieving stabilization of sexual maturation				91% (40/44)		89% (39/44)
% girls with regression of uterine length				69% (27/39)		77% (30/39)
% boys with no progression in testis volumes				100% (5/5)		100% (5/5)

- a- Intent-to-Treat population
b- Primary efficacy endpoint
c- Bone Age/Chronological Age

Following the second TRIPTODUR injection, 22 children (all girls) were assessed for evidence of an acute-on-chronic phenomenon (i.e., increase in basal LH >5 IU/L or serum estradiol level >20 pg/mL 48 hours after the second triptorelin injection). Of these, one girl who achieved prepubertal hormone levels prior to the second injection showed biochemical evidence of acute-on-chronic phenomenon [see *Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each TRIPTODUR 22.5 mg single-use kit (NDC 24338-150-20) contains:

- One single-dose brown-tinted vial of TRIPTODUR 22.5 mg (NDC 24338-150-01) with a Flip-Off seal containing sterile lyophilized white to slightly yellow powder cake
- One sterile, glass syringe with Luer Lock prefilled with 2 mL of diluent (sterile water) for injection (NDC 24338-150-02)
- Two sterile 21 gauge, 1½" needles (*thin-wall*) with safety cover
- One Package Insert

Store at 20-25°C (68-77°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Medication Guide).

Hypersensitivity Reactions

Inform caregivers that anaphylactic shock, hypersensitivity, and angioedema have been reported with triptorelin use and to immediately seek medical attention if any hypersensitivity reaction occurs.

Symptoms after Initial TRIPTODUR Administration

Inform caregivers that during the first weeks after the first TRIPTODUR injection, signs of puberty may occur such as vaginal bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*]. Caregivers should notify the physician if these symptoms continue beyond the second month after TRIPTODUR administration.

Psychiatric Events

Inform caregivers that symptoms of emotional lability, such as crying, irritability, impatience, anger, and aggression have been observed in patients receiving GnRH agonists, including triptorelin. Alert caregivers to the possibility of development or worsening of psychiatric symptoms, including depression, during treatment with TRIPTODUR [see *Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.2)*].

Convulsions

Inform caregivers that reports of convulsions have been observed in patients receiving GnRH agonists, including triptorelin. Patients with a history of seizures, epilepsy, cerebrovascular disorders, central nervous system anomalies or tumors, and patients on concomitant medications that have been associated with convulsions may be at increased risk [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Pregnancy is Contraindicated

TRIPTODUR is contraindicated in pregnancy. If the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential risk to fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Compliance with the Dosing Schedule

Inform caregivers about the importance of adherence to the TRIPTODUR dosing schedule of one injection every 24 weeks. Patients should not miss or delay a scheduled dose.



Manufactured for:
Arbor Pharmaceuticals, LLC
Atlanta, GA 30328

Manufactured by:
Debiopharm Research & Manufacturing SA
CH-1920 Martigny, Switzerland

© 2018 Arbor Pharmaceuticals, LLC
TRIPTODUR is a registered trademark of Debiopharm International SA.
Issue: October 2018

TRIP-PI-05

MEDICATION GUIDE
TRIPTODUR® [TRIP-toe-der]
(triptorelin)

for extended-release injectable suspension, for intramuscular use

What is the most important information I should know about TRIPTODUR?

- In the first few weeks after your child receives their first TRIPTODUR injection or after additional injections, TRIPTODUR can cause a brief increase in some hormones. During this time you may notice more signs of puberty in your child, including vaginal bleeding. Call your child's doctor if signs of puberty continue after 2 months of receiving TRIPTODUR.
- Some people taking gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists like TRIPTODUR have had new or worsened mental (psychiatric) problems. Mental (psychiatric) problems may include emotional symptoms such as:
 - o crying
 - o irritability
 - o restlessness (impatience)
 - o anger
 - o acting aggressive

Call your child's doctor right away if your child has any new or worsening emotional symptoms while taking TRIPTODUR.

- Some people taking GnRH agonists like TRIPTODUR have had seizures. The risk of seizures may be higher in people who:
 - o have a history of seizures
 - o have a history of epilepsy
 - o have a history of brain or brain vessel (cerebrovascular) problems or tumors
 - o are taking a medicine that has been connected with seizures such as bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

Seizures have also happened in people who have not had any of these problems.

Call your child's doctor right away if your child has a seizure while taking TRIPTODUR.

What is TRIPTODUR?

- TRIPTODUR is an injectable prescription GnRH medicine used for the treatment of children with central precocious puberty (CPP).
- It is not known if TRIPTODUR is safe and effective in children under 2 years of age.

TRIPTODUR should not be taken if your child is:

- allergic to gonadotropin releasing hormone (GnRH), GnRH agonist medicines, or any ingredients in TRIPTODUR. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in TRIPTODUR.
- Some people taking triptorelin, the active ingredient in TRIPTODUR, have had serious allergic reactions. **Call your child's doctor or get emergency medical help right away if your child gets any of the following symptoms of a serious allergic reaction:**

o skin rashes, redness, or swelling	o severe itching	o hives
o trouble breathing or swallowing	o fast heart beat	o sweating
o throat tightness, hoarseness	o swelling of face, mouth, and tongue	o dizziness or fainting
- pregnant or becomes pregnant. TRIPTODUR can cause birth defects or loss of the baby. If your child becomes pregnant call your doctor.

Before your child receives TRIPTODUR, tell your child's doctor about all of your child's medical conditions, including if they:

- have a history of mental (psychiatric) problems.

- have a history of seizures.
- have a history of epilepsy.
- have a history of brain or brain vessel (cerebrovascular) problems or tumors.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TRIPTODUR passes into breastmilk.

Tell the doctor about all the medicines your child takes, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will your child receive TRIPTODUR?

- Your child's doctor should do tests to make sure your child has CPP before treating them with TRIPTODUR.
- TRIPTODUR must only be given by a healthcare professional.
- TRIPTODUR is given as a single intramuscular (in the muscle) injection 1 time every 24 weeks.
- Keep all scheduled visits to the doctor. **Do not** delay a scheduled dose. The doctor will do regular exams and blood tests to check for signs of puberty.

What are the possible side effects of TRIPTODUR?

TRIPTODUR may cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about TRIPTODUR?"

The most common side effects of TRIPTODUR include injection site reactions, menstrual (vaginal) bleeding, hot flush, headache, cough, and infections (bronchitis, gastroenteritis, influenza, nasopharyngitis, otitis externa, pharyngitis, sinusitis, and upper respiratory tract infection).

These are not all the possible side effects of TRIPTODUR. **Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.**

What are the ingredients in TRIPTODUR?

Active ingredient: triptorelin

Inactive ingredients: poly-*D,L*-lactide-co-glycolide, mannitol, carboxymethylcellulose sodium, and polysorbate 80

Distributed by: Arbor Pharmaceuticals, LLC, Atlanta, GA 30328
Manufactured by: Debiopharm Research & Manufacturing SA, CH-1920 Martigny, Switzerland

© 2018 Arbor Pharmaceuticals, LLC All rights reserved.

For more information about TRIPTODUR, please contact Arbor Pharmaceuticals, LLC at 1-866-516-4950.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issue: 10/2018



TRIPTODUR is a registered trademark of Debiopharm International SA.

TRIP-MG-04